

Toures de juin à octobre 2014

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



MALI

T - UNE FOI

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako



Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie

Année universitaire : 2014- 2015

Thèse N °.....

TITRE.

ETUDE DES VOIES D'ADMINISTRATION DES ANTIPALUDIQUES DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE DUCHU GABRIEL TOURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 19/06/2015 devant le jury de
la Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie

Par :

M. Harouna FOMBA.

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

JURY.

Président : Pr Mahamadou Ali THERA

Membre: Dr Belco MAIGA

Co-directeur: Dr Broulaye TRAORE

Directeur: Pr Sékou BAH

DEDICACE

Je dédie ce travail :

A mon père Séydou Fomba : cher père, une chose est de mettre un enfant au monde mais l'éduquer en est une autre. Tu n'as ménagé aucun effort, aucune souffrance pour l'éducation et la réussite de tes enfants. Ce travail est l'aboutissement de l'attention toute particulière dont notre éducation a fait l'objet de ta part depuis notre enfance. Je ne trouverais jamais assez de mots pour t'exprimer mon amour et ma profonde gratitude pour les sacrifices consentis. Je prie Dieu, le Tout Puissant pour qu'Il t'apporte longue vie et une santé de fer afin que tu puisses jouir de ton œuvre dirigée.

A ma mère Fatoumata Samaké : ma mère, ton attachement à l'esprit de la famille, socle de notre éducation, ton amour pour mes frères et moi, ton soutien inlassable afin que je puisse réussir à l'école m'ont permis de réaliser ce travail. Aussi, est-il le plus petit cadeau que je puisse t'offrir en guise de récompense à tout le sacrifice que tu as consenti pour moi depuis que j'ai été recruté à l'école. Plaise à Dieu te donner longue vie et une bonne santé afin que tu puisses jouir le plus longtemps possible du fruit de ce travail.

REMERCIEMENTS :

Gloire et Louanges à ALLAH le Tout Puissant, le Miséricordieux, le Clément qui, par sa Grace, m'a permis la réalisation de ce travail.

Mes remerciements vont à l'endroit de :

Mes frère et sœurs : Minata Fomba, Bakary Fomba, Massitan Fomba, Souleymane Fomba, Rokia Fomba, Sacko Fomba et Djélika Fomba pour le soutien moral dont j'ai bénéficié de votre part a été un appui inestimable pour la réalisation de ce travail. Que Dieu renforce la solidarité au sein de la famille.

A mon beau frère Drissa Fomba et sa femme Massitan Fomba. J'ai apprécié votre disponibilité, votre simplicité, votre rigueur et votre souci de ce travail bien fait. Il est le fruit de votre soutien. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

A mes grands-mères, grands pères et tantes :

Feu Bakary Fomba ; feu Djélika Fomba ; feu Fatoumata Fomba tous mes attachements aux défunts, salut et paix pour le repos de leur âme.

A tous mes neveux : je n'ai pas manqué de votre amour, votre respect et votre bonne compréhension à mon égard. Soyons toujours unis sans relâche.

A mon oncle Daouda Samaké : merci pour tout ce que vous avez fait pour soutenir mes études ; trouvez ici, cher oncle, l'expression de ma très grande reconnaissance.

Aux Docteurs Fatoumata Maiga, Alice Konaté, Alassane Mono, Tiaria Sanogo, Aliou Kamissoko mes remerciements les plus sincères pour

l'hospitalité que vous m'avez réservé lors de mes stages dans le service. Que Dieu Soit votre rétributaire.

A mes amis Bourama Kéita, Souleymane Malla, Bakary Dembélé et Sidi Diabaté. Merci pour la collaboration et le soutien que vous m'avez apporté.

A tous les étudiants ressortissant de Fana, mes considérations fraternelles.

A Docteur Pierre Togo : votre simplicité, votre rigueur et votre disponibilité sont des qualités qui resteront gravées en lettre d'or dans ma mémoire.

A tous les personnels du service de la pédiatrie du CHU Gabriel Touré plus particulièrement ceux de l'unité 4 mes remerciements et reconnaissance pour votre contribution à la réalisation de ce travail ; trouvez ici, l'expression de ma très grande satisfaction.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY :

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Professeur Mahamadou Ali THERA

Professeur agrégé en parasitologie-mycologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie du Mali

Chercheur au DEAP/FMPOS

Cher maître, nous sommes très honorés que vous ayez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Nous avons beaucoup apprécié votre bon sens et votre amour pour le travail bien fait. Votre simplicité et votre disponibilité sont des valeurs qui font de vous un grand homme de science apprécié de tous, recevez, cher maître, notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DU JURY

Docteur Belco MAIGA

Pédiatre, praticien hospitalier au CHU Gabriel Touré

Vous nous faites honneur en acceptant d'être parmi nos juges.

Votre générosité, votre disponibilité à nos multiples sollicitations, votre rigueur dans la démarche scientifique et votre sens de la perfection associés à vos qualités humaines font de vous un maître remarquable. Nous sommes fiers d'être un de vos élèves. Veuillez accepter l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Professeur Sékou BAH

- PhD en pharmacologie
- Maître de conférences en pharmacologie à la faculté de pharmacie
- Master en santé communautaire
- Chef de service de la pharmacie hospitalière au CHU du Point-G

Nous vous remercions pour l'accueil spontané et affectueux que vous nous avez accordé. Votre humanisme, votre simplicité et votre disponibilité pour nous les étudiants font de vous un homme aux qualités humaines exceptionnelles. Nous avons beaucoup admiré vos qualités scientifiques et pédagogiques.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre éternelle reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE CODIRECTEUR DE THÈSE

Docteur Broulaye TRAORÉ

- Praticien hospitalier
- Chef de service de la pédiatrie générale du CHU Gabriel Touré
- Responsable de l'enseignement de pédiatrie à l'Institut National de Formation en Science de la Santé (INFSS) de Bamako
- Président de l'association malienne de lutte contre les déficiences mentales chez l'enfant

Cher maître, les mots me manquent ici pour témoigner combien vous avez été cher, pour nous. Votre humanisme, votre disponibilité permanente, vos remarquables connaissances scientifiques, votre esprit de partage et votre simplicité nous ont toujours impressionnés. Vous avez été l'auteur de ce travail car vous avez pleinement participé à sa réalisation. Veuillez recevoir toute notre gratitude.

SIGLES & ABBREVIATIONS

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

CTA : Combinaison thérapeutique à base d'Artémisinine

SP : Sulfadoxine-pyriméthamine

G6PD : Glycose-6-Phosphate-Déshydrogénase

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSRef : Centre de Santé de Référence

TNF : Tumor Necrosis Factor (Facteur Nécrosant des Tissus)

IL : Interleukine

PfEMP : Plasmodium *falciparum* Erythrocyte Membrane Protéine

FMOS : Faculté de Médecine, et d'Odonto-Stomatologie

FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

PCR : Polymérase Chain Reaction (Réaction de Polymérisation en Chaîne)

IM : Intra Musculaire

IVD : Intra Veineuse Directe

mg/Kg : milligramme par Kilogramme

CVD : Centre de Développement des Vaccins

DEAP : Département d'Epidémiologique des Affections Parasitaires

PPI : Paralysie Post Injectionnelle

CRHP : Centre de Réadaptation pour Handicapés Physiques

TPI : Traitement Préventif Intermittent

CPS : Chimio prophylaxie du Paludisme Saisonnier

ELISA: Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay

Ig : Immunoglobuline

RCPA : Réponse Clinique et Parasitologie Adéquate

AMALDEME : Association Malienne de Lutte contre les Déficiences mentales

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	10
I. Objectifs.....	13
II. Généralité.....	14
1. Définition.....	14
2. Rappel sur le paludisme.....	14
3. Agents pathogènes.....	15
4. Vecteurs.....	16
5. Cycle évolutif.....	16
6. Manifestations cliniques.....	25
7. Profils épidémiologiques au Mali.....	30
8. Diagnostic du paludisme.....	31
9. Traitement.....	36
10. Prophylaxie.....	50
11. Vaccination anti palustre.....	55
12. Voie d'administration des anti paludiques.....	56
III. Méthodologie.....	63
IV. Résultats.....	70
V. Commentaires et Discussions	81
VI. Conclusion et Recommandation.....	87
VII. Bibliographie.....	101

INTRODUCTION

La prise en charge thérapeutique du patient nécessite la mise en œuvre de toute une panoplie d'opérations par le praticien. Dans une prescription médicale quelle qu'elle soit, la voie d'administration des produits doit toujours être mentionnée. Le choix de cette voie d'administration par le clinicien tient compte de nombreux critères notamment des critères liés aux propriétés pharmacologiques des produits à administrer et aussi des critères liés au patient, l'âge de celui-ci qui est fondamental pour le choix de la prescription (forme galénique) et de surcroît celui de la voie. L'option de la voie orale ou parentérale pour l'administration du médicament procède du souci de la recherche d'une efficacité optimale [1]. Le choix de l'une ou l'autre de ces voies est fonction d'une part, de la présentation du médicament (la forme galénique) et d'autre part de l'état du malade (l'urgence ou l'impossibilité de prise par la voie orale privilégie le choix de la voie parentérale)[2]. En dehors de toute association, l'enfant est plus que toute autre personne exposé aux accidents iatrogéniques de toute nature liée à l'administration médicamenteuse [3].

L'injection est l'un des gestes médicaux le plus couramment exécuté dans les soins intensifs. Il s'agit parfois d'un recours abusif qu'aucune pratique médicale rationnelle ne justifie [4]

Le profil structurel dans les formations sanitaires de notre pays est un facteur important de prescription des formes injectables, notamment au

cours du paludisme grave qui demeure la première cause de morbidité et de mortalité des enfants de moins de 5 ans.

La paralysie post-injectionnelle est consécutive soit à un traumatisme direct du nerf, soit à une ischémie avec thrombose de l'artère du nerf sciatique, soit à la toxicité propre de la quinine responsable de lésions nécrotiques formant un bloc cicatriciel autour du nerf. [5]

En Afrique de l'ouest, l'incidence de la poliomyélite a fortement baissé grâce aux campagnes de vaccination. La voie intramusculaire (IM) devient la première cause de handicap du membre inférieur chez l'enfant africain et la première cause de consultation dans les centres de rééducation fonctionnelle. L'incidence des thromboses sur cathéter veineux était de 5%, l'infection sur cathéter représentait 18 et 25 % des infections nosocomiales [6].

En 1992 sur 1567 consultations, 430 cas de (PPI) paralysie post-injectionnelle étaient mis à jour au centre anti-poliomyélite de Brazzaville [5].

A Madagascar en 2000, à la suite d'injections de quinine en IM, un cas de paralysie flasque aiguë a été noté dans le Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Befelatanana-Antananarivo. [5]

Le Centre de Réadaptation pour Handicapés Physiques(C R H P) de Bamako a recensé en 1993, 137 cas de PPI. [7]

L'étude [C R H P] a également montré que parmi les cas de (PPI), 21% des cas concernaient les enfants de 0 à 1an, 41% les enfants de 0 à 2 ans, et 84% les enfants de 0 à 10ans [8]

En 2000, il avait été enregistré 58 cas de paralysie liée aux séquelles d'injections dont 55 cas en Commune III, 1 cas en Commune I et 2 cas en

Commune IV. **[9]** En 2001, il a été enregistré 10 cas dont 7 en Commune III, 2 en Commune I et 1 en Commune IV. **[10]**

En février 2010 le centre de rééducation de la commune III a recensé 12 cas de séquelles post-injectionnelle. (cf. registre du centre de rééducation)

En 2011, 2012, 2013 le centre a enregistré respectivement 46 cas, 18 cas et 18 autres cas soit 82 cas en trois (3) ans (cf. registre du centre de rééducation).

En 2013, dans l'unité 4 de la pédiatrie du CHU Gabriel Touré trois (3) cas d'abcès de la cuisse post-injection IM anti paludique en provenance des CSCOM et un cas de myosite ont été observés (cf. registre du major).

Devant la multiplication des risques liés aux administrations parentérales des antipaludiques et l'absence d'étude actuelle sur le thème, nous avons jugé utile d'évaluer les voies d'administration d'antipaludiques dans les unités d'hospitalisation de la pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

Notre étude permettra d'actualiser les données sur le risque lié aux voies d'administration des antipaludiques au CHU Gabriel Touré.

Enfin, elle permettra un changement de comportement chez les agents de santé, par conséquent, de minimiser les risques liés aux voies d'administration des antipaludiques.

I. OBJECTIFS

1. OBJECTIF GENERAL

Étudier les voies d'administration des antipaludiques dans le Service de Pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Bamako.

2. OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Mesurer la fréquence d'utilisation des différentes voies d'administration possibles.
- Identifier les critères de choix des voies d'administration en fonction de la pertinence d'utilisation.
- Déterminer la durée moyenne d'exposition des malades hospitalisés aux différentes voies d'administration.
- Mesurer la fréquence des complications liées à chaque catégorie de voie d'administration utilisée.

II. GENERALITES

1. Définition :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans les hépatocytes puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre Plasmodium [11].

2. Historique [12] :

L'existence de fièvres particulières, spécialement fréquentes dans les zones marécageuses, est connue depuis la plus haute antiquité. C'est à cette observation que le paludisme doit son nom en français ("palud" signifiant marécage en vieux français) ou encore en italien ou en anglais (malaria ou mauvais air).

Avec la découverte de l'Amérique en 1492, les conquistadores ont ramené du Pérou les écorces de Cinchonasp. qui ont permis la première thérapeutique spécifique de cette affection dont l'agent causal n'a été découvert qu'en 1880, à Constantine, par un chirurgien militaire français, Alphonse Laveran (AFEP, 1998).

Dans les années qui ont suivi, plusieurs chercheurs italiens et anglais ont ensuite démontré que les Plasmodies sont transmis par la piqûre de certains moustiques dont les larves se développent précisément dans les eaux stagnantes. La lutte anti vectorielle, l'assainissement des zones marécageuses ainsi que le traitement avec les sels de quinine ont permis l'éradication du paludisme en Europe. Lors de la seconde guerre mondiale, l'armée américaine a pu protéger ses troupes opérant dans le Pacifique

grâce à la découverte des premiers antipaludiques de synthèse. Malheureusement, la plupart de ces médicaments sont devenus inefficaces à cause de la résistance de plus en plus importante des parasites. Le 20^{ème} siècle a été marqué par ailleurs par la survenue de résistances aux divers antipaludiques.

Un espoir récent est lié à de nouveaux antipaludiques dérivés de plantes de la pharmacopée chinoise. Enfin, la vaccination antipaludique a donné lieu à plusieurs essais dont les résultats demeurent encore très préliminaires.

3. Agents pathogènes : [13]

Le paludisme humain est provoqué par cinq espèces de plasmodies :

- *Plasmodium falciparum* : responsable de la fièvre tierce maligne, la seule espèce qui tue, très fréquente (98% des cas de paludisme en Afrique, 90 % à Madagascar et aux Comores), tropicale, résistante à la chloroquine.
- *P. vivax* : responsable de la fièvre tierce bénigne. Il a une distribution plus étendue que *P. falciparum*, sauf en Afrique subsaharienne. Il n'est pas si anodin qu'on le dit : des formes graves, voire mortelles, ont été rapportées en Inde, en Amazonie.
- *P. ovale* : responsable de la fièvre tierce bénigne.
- *P. malariae* : responsable de la fièvre quarte bénigne. Une cinquième espèce, *P. knowlesi*, responsable du paludisme chez le singe, a été retrouvée comme infection humaine à fièvre quarte dans quelques pays d'Asie du sud-est. Attribuée au début à *P. malariae*, elle est due en fait à *P. knowlesi*. L'évolution est potentiellement grave et l'infection doit être traitée.

4. Vecteurs : [14]

Les moustiques vecteurs appartiennent au genre Anophèle. Une soixantaine d'espèces d'anophèles ont été identifiées comme vecteur du paludisme.

- En Afrique les principales espèces sont : *A. gambiae* et *A. funestus*.
- En Asie on peut citer *A. stephensi*, *A. farauti*, *A. sinensis*, *A. tellessarus*, et *A. minimus*
- En Amérique du sud on a principalement; *A. albimanus*, *A. quadrimaculatus*, *A. darlingi*, et *A. freeborni*.

Les autres espèces d'anophèles qui peuvent héberger le plasmodium ne piquent pas l'homme mais d'autres mammifères. *A.gambiae* est l'espèce vectrice la plus répandue et qui sévit dans les régions où *P. falciparum* a une transmission intense. Dans certaines régions endémiques *A. gambiae* et *A. funestus* se relayent dans la transmission du paludisme à *P. falciparum*. Les mâles se nourrissent de nectar de fleurs et des sucs de végétaux et femelles utilisent le sang des mammifères pour la maturation des œufs qu'elles portent, car les protéines sanguines y sont indispensables.

5. Cycle évolutif : [15]

5.1. Chez l'homme :

L'homme est contaminé par la piqûre infestante de l'anophèle. Les formes infectantes du parasite (sporozoïtes) contenues dans la salive sont injectées dans le tissu sous-cutané. A travers le sang ils atteignent le foie où chaque sporozoïte pénètre dans un hépatocyte. Ils s'y reproduisent de façon asexuée : c'est la schizogonie hépatique ou extra-érythrocytaire. Cette schizogonie commence par un trophozoïte qui se développe à l'intérieur de l'hépatocyte infecté. Son noyau se divise plusieurs fois pour former un schizonte hépatique appelé à maturité corps bleu. L'hépatocyte parasité éclate et les mérozoïtes sont libérés par paquets de mérosomes dans la

circulation capillaire. Cette phase initie la schizogonie érythrocytaire ou endo-érythrocytaire ou intra-érythrocytaire. Chaque mérozoïte va pénétrer dans une hématie. Dans chaque hématie infestée par un mérozoïte va se dérouler un cycle de reproduction asexuée. Passage par les formes trophozoïtes jeunes (forme en anneau), puis schizonte mûr à nombre de noyaux défini. A l'issue de chaque cycle, les hématies parasitées éclatent de façon généralement synchrone et les mérozoïtes libérés envahissent des hématies saines. Plusieurs cycles se succèdent. Ce cycle dure 48-72 H en fonction des espèces. Après un moment, certains mérozoïtes vont se différencier en formes sexuées du parasite, les gamétocytes mâles et les gamétocytes femelles. Durant toute la partie du cycle de développement du parasite chez l'homme, celui-ci est sous forme haploïde.

5.2. Chez l'anophèle :

Au cours de la piqûre, l'anophèle ingère des hématies parasitées, seuls les gamétocytes évolueront. Dès leur arrivée dans l'estomac de l'anophèle, les gamétocytes mâles subissent l'ex flagellation et donnent des gamètes mâles mobiles. Chaque gamétocyte femelle mûrit pour donner un gamète femelle volumineux et immobile. La fécondation de chaque gamète femelle par un gamète mâle donne autant de zygotes appelés ookinètes (de oo = oeuf et kino = mobile) d'aspect vermiforme ($10\ \mu\text{m} \times 3 - 4\ \mu\text{m}$). Les ookinètes sont déformables (aspect amoeboïde) et se fixent aux cellules de la paroi stomacale si l'espèce d'anophèle convient au parasite. Les ookinètes s'insinuent entre les cellules de la paroi stomacale du moustique et vont se localiser à la face externe de l'estomac, ils deviennent alors des oocystes. La durée totale entre le repas contaminant du moustique et la sortie des ookinètes est de l'ordre de 24 heures. La forme diploïde du parasite est

observée seulement au cours de cette brève période s'étendant de la fécondation du gamétocyte femelle par le gamétocyte mâle à la sporogonie. A l'intérieur de l'oocyste vont se former des sporocystes qui donneront plusieurs centaines de sporozoïtes. A maturité, les oocystes éclatent et les sporozoïtes sont libérés dans l'hémolymphe, en 24 heures environ, la majorité d'entre eux va se concentrer dans les glandes salivaires. Lors de la piqûre d'un humain, l'anophèle injectera de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de sporozoïtes.

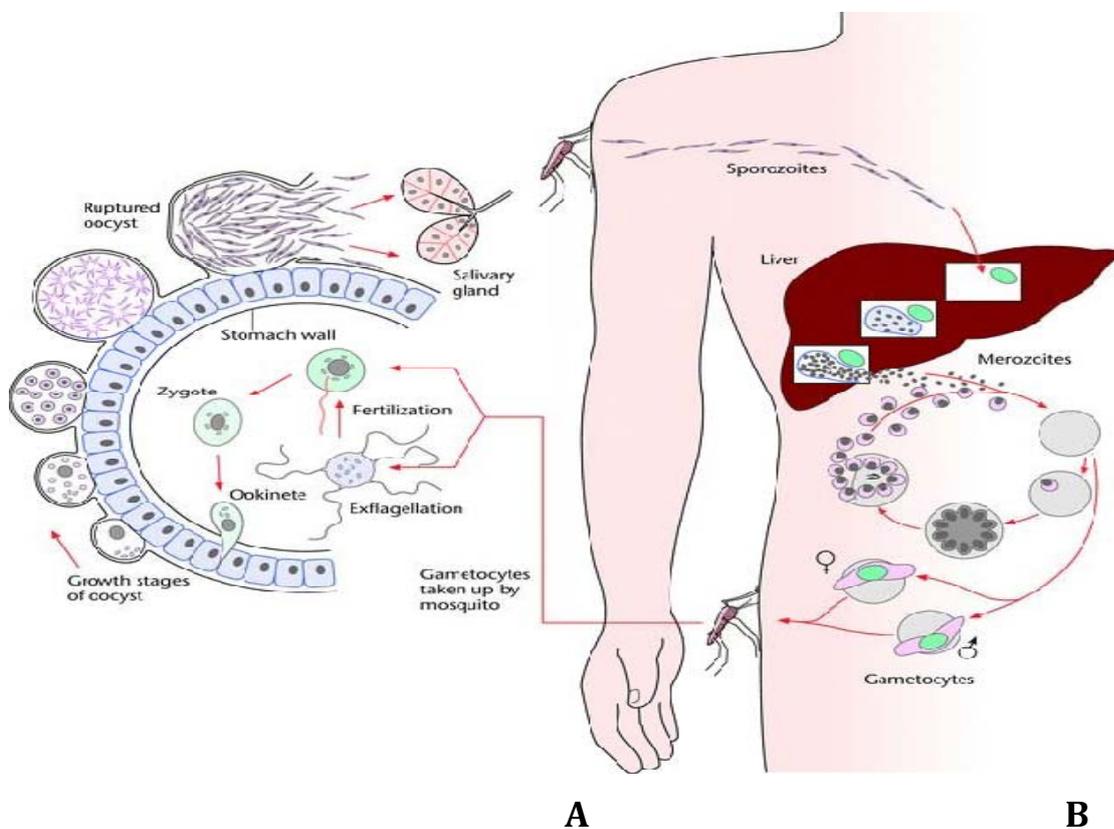


Figure 1 : Cycle de développement de *Plasmodium falciparum* A) Chez le moustique; B) Chez l'Homme [16]

5.3. Mode de transmission :

Le paludisme est transmis par la piquûre de l'anophèle femelle. Il faut noter la possibilité de transmission congénitale, transfusionnelle ou de contamination accidentelle chez le personnel médical manipulant du sang parasité. Ces modalités ne jouent aucun rôle épidémiologique. [14]

5.4. Physiopathologie du paludisme: [17]

Le paludisme et ses complications sont la résultante d'une cascade d'événements physiopathologiques, influencés à la fois par le parasite et les facteurs liés à l'hôte (immunité et facteurs de susceptibilité génétiques).

5.4.1. Accès palustre simple

Les symptômes du paludisme apparaissent au stade érythrocytaire du cycle de développement du parasite. La fièvre, lors de l'accès simple, survient au moment de la lyse des hématies qui libère l'hémozoïne (pigment malarique) et d'autres antigènes parasitaires. Pendant longtemps on a cru que le pigment malarique se comportait comme un pyrogène stimulant les centres hypothalamiques thermorégulateurs. Actuellement, il apparaît que la fièvre n'est pas propre au parasite lui-même, mais est due à des cytokines libérées par les macrophages et les cellules endothéliales de l'hôte. Toute une série de cytokines peuvent avoir un effet pyrogène, telles que l'IL-1, l'IL-6 et la lymphotoxine β . Mais c'est le TNF- α dont le lien avec la fièvre a été le mieux établi qui semble être l'élément clé. Ces cytokines se comportent comme des pyrogènes endogènes en stimulant les centres thermorégulateurs hypothalamiques. La fièvre n'apparaît que lorsque la parasitémie atteint un seuil critique, variable d'un sujet à l'autre et d'une souche de parasite à l'autre.

Au cours des accès de primo invasion, le cycle érythrocytaire est

généralement non synchronisé. La fièvre prend alors une allure continue ou irrégulière selon la parasitémie. Lorsque les cycles se synchronisent, la fièvre prend un caractère de type intermittente, tierce ou quarte. Pendant l'infection, le système phagocytaire débarrasse l'organisme non seulement des pigments malariques mais aussi des débris érythrocytaires, ce qui provoque l'hépto-splénomégalie.

5.4.2. Paludisme grave et compliqué :

L'infection palustre est le plus souvent asymptomatique en zone holo- et d'hyper- endémie chez les enfants d'âge scolaire. L'apparition des formes graves est surtout liée à la virulence de l'espèce *P. falciparum* et au niveau de l'immunité acquise des personnes. Les concepts physiopathologiques du paludisme grave font intervenir deux phénomènes interdépendants : la séquestration des hématies parasitées et le phénomène immunologique.

5.4.3. Séquestration :

C'est l'adhésion des érythrocytes infectés aux cellules endothéliales des capillaires veineux au moyen d'interactions spécifiques entre les molécules d'origine parasitaire présentes à la surface des globules rouges infectés avec les récepteurs correspondants à la surface des cellules endothéliales, aboutissant à l'obstruction des micro-vaisseaux. Trois mécanismes concourent à ce phénomène : l'auto-agglutination, la formation de rosettes «ou rosetting » et la cytoadhérence.

5.4.4. Auto- agglutination

Elle correspond à un regroupement des érythrocytes infectés entre eux pour former des micros agrégats susceptibles d'obstruer les capillaires profonds. Elle a été observée chez de nombreuses souches de *P. falciparum*

étudiées en culture au laboratoire. Pour certains auteurs, elle est favorisée par les plaquettes portant les récepteurs CD36 à leurs surfaces.

5.4.5. Formation des rosettes «ou rosetting »

Les hématies parasitées ont la faculté d'attirer autour d'elles des hématies non- infectées pour former des rosettes : c'est le phénomène de «rosetting». La formation des rosettes est la conséquence de la liaison entre des ligands parasitaires (PfEMP1) présents à la surface des hématies infectées et leurs récepteurs correspondant sur les globules rouges non infectés. Plusieurs récepteurs pour les ligands parasitaires (PfEMP1) impliqués dans ce phénomène ont été décrits à la surface des globules rouges : récepteur 1 du complément (CR1/CD35), tri saccharides des groupes sanguins A et B, CD36, PECAM-1/CD31 (Platelet-endothelial cella adhésion molécule). Les anticorps (IgM et IgG) et certains composants du complément (C3b et C4b) jouent aussi un rôle dans ce phénomène à travers le CR1. Il aboutit à la formation d'un agrégat qui contribue à l'obstruction des petits vaisseaux sanguins. Il varie d'une souche plasmodiale à l'autre et est corrélé au degré de sévérité du paludisme. La formation de rosettes constitue un mode de protection pour le parasite contre le système phagocytaire de la rate et exerce un effet délétère pour l'hôte par blocage du flux sanguin.

5.4.6. Cytoadhérence

La cytoadhérence des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire ou aux cellules trophoblastiques placentaires est le mécanisme qui a été le mieux étudié ces dernières années. Ce phénomène permet au Plasmodium de se développer plus facilement grâce à un environnement gazeux favorable et d'échapper à la clairance splénique. Les hématies parasitées expriment à leur surface des protubérances (knobs) qui semblent jouer un

rôle important dans leur adhésion aux cellules endothéliales. Il s'agit de protubérances protéiniques auxquelles sont incorporés des antigènes plasmodiques. Parmi ces antigènes plasmodiques on peut citer : PfEMP-1 et 2 (Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein 1 et 2) ; PfHRP-1 (Plasmodium falciparum Histidin Rich Protein) ou KAHRP (Knob-Associated Histidin-Rich Protein), RESA (Ring Erythrocyte Surface Antigen) et EDM (Electron-Dense- Material).

Parmi ces protéines parasitaires associées aux knobs, PfEMP-1 est le ligand parasite le mieux caractérisé. PfEMP-1 interagit avec des récepteurs spécifiques au niveau des cellules endothéliales vasculaires et du syncytiotrophoblaste, comme ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule-1), CD36, VCAM-1 (Vascular Cell Adhesing Molecular-1) CD31 ou PECAM-1, CSA (Chondroitin Sulfate A) et la sélectine[30]. L'adhésion des hématies parasitées à ces récepteurs entraîne leur séquestration à l'intérieur de la microcirculation. La séquestration permet aux hématies parasitées d'échapper à la clairance splénique et de contribuer à la gravité du paludisme. Elle entraîne aussi une obstruction des micro-vaisseaux surtout au niveau cérébral qui semble être la principale cause du neuropaludisme. La séquestration entraînerait aussi une dilatation des micro-vaisseaux par la libération du monoxyde d'azote (NO), responsable de l'œdème cérébral et pulmonaire.

5.5. Anatomopathologie : [14]

Certains organes comme ; la rate, le foie, le cerveau, et les reins sont le siège de lésions histologiques par hyperplasie des cellules macrophagiques qui contiennent des granulations noires de pigment malarique, l'hémozoïne.

- La rate : la rate devient hypertrophique et congestive au cours des accès graves par accumulation d'hémozoïne. Histologiquement, les sinus sont dilatés, encombrés d'érythrocytes parasités et des macrophages contenant des débris d'hématies. Dans le paludisme viscéral évolutif, la rate énorme est fibro-congestive, foncée à la coupe avec une hyperplasie lymphoïde et histiocytaire mais les parasites y sont rares.
- Le foie : dans le paludisme simple, on observe une hyperplasie des cellules de Küpffer surchargées d'hémozoïne, associés à des dépôts d'hémosidérine qui prennent la coloration de Perls. Ultérieurement des dépôts de pigments envahissent les espaces portes, au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires.
- Le cerveau : en cas de neuropaludisme on observe des lésions diffuses à point de départ vasculaire, dans un tissu œdémateux et hyperhémie. Les capillaires sont dilatés, encombrés d'hématies parasitées et entourées d'un infiltrat de lymphocytes et de cellules gliales chargées de pigments. Les méninges sont colorées en brun par le pigment malarique.
- Les reins : dans l'accès pernicieux, les capillaires glomérulaires et interstitiels sont encombrés d'hématies parasitées et l'on observe une hyperplasie endothéliale. La néphrite quartane de l'enfant est caractérisée par un épaissement irrégulier de l'endothélium des capillaires glomérulaires et de la membrane basale, avec dépôts de complexes immuns. Au cours de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, il apparaît des lésions non spécifiques de tubulopathie aiguë.

6. Manifestations cliniques du paludisme [18]

6.1. La primo-infestation :

- Phase d'incubation :

Entre une et plusieurs semaines après la piqûre infectante, elle correspond à la schizogonie hépatique et aux premiers cycles érythrocytaires; pas de signes clinique.

- Phase d'invasion:

Cette phase est caractérisée par le syndrome pseudo-grippal avec fièvre continue au début accompagnée de myalgies, céphalées, courbatures. Chez l'enfant on observe des troubles digestifs: nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et hépatomégalie.

- Phase d'état:

Elle correspond aux schizogonies érythrocytaires, la fièvre est intermittente en principe rythmée par l'éclatement des schizontes mûrs et le déversement du pigment palustre pyrogène dans le sang. On distingue deux types de fièvre :

- Fièvre tierce: accès les 1er, 3ème, 5ème jour etc... soit un rythme de 48 heures
- Fièvre quarte: accès les 1er, 4ème, 7ème jour etc.... soit rythme de 72 heures. Chaque accès palustre est caractérisé par la succession de "frisson puis chaleur puis sueur", l'ensemble dure de 10 à 12 heures et est suivi d'une apyrexie. Quand un sujet fait de nouveaux accès après guérison des précédents, il peut s'agir :
 - soit de ré-infection (nouvelle piqûre d'anophèle infectée)
 - soit de recrudescence (augmentation de la parasitémie jusqu'à un niveau décelable cliniquement chez un sujet après traitement incomplet ou inefficace, ou chez un sujet semi-immun)

- soit de rechute (poussée de parasitémie à partir d'hypnozoïtes hépatiques dans le cas de *P. vivax*)

6.2. : Critère de gravité du paludisme OMS 2000 [19] :

Les formes graves de paludisme à *P. falciparum* sont définies par la présence dans le sang de trophozoïtes de *P. falciparum* associée à au moins un des critères suivants : voir tableau.

Tableau I

Neuropaludisme (score de Glasgow < 9, score de Blantyre <2 chez l'enfant de moins de 5 ans)
Troubles de la conscience (score de Glasgow <15 et >9)
Convulsions répétées (> 1/ 24 heures)
Prostration
Syndrome de détresse respiratoire
Ictère (clinique)
Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L)
Anémie grave (Hb< 5g/dl ou Ht< 15%)
Hyperparasitémie (> 4% chez le sujet non immun ou > 20% chez le sujet immun)
Hypoglycémie (< 2,2 mmol/L)
Hémoglobinurie macroscopique
Insuffisance rénale - adulte : diurèse < 400 mL /24h. ou créatininémie > 265 µmol/L - enfant : diurèse < 12mL/kg/24h ou créatininémie élevée pour l'âge
Collapsus circulatoire (TAS <50 mm Hg avant 5 ans, TAS < 80 mm Hg après 5 ans)
Hémorragie anormale
Œdème pulmonaire (radiologique)

6.2.1. Accès pernicleux palustre ou neuropaludisme ou paludisme cérébral

- température : 39°C jusqu'à 42°C
- coma calme avec hypotonie et aréflexie. Chez l'adulte ; coma hypotonique sans convulsion ni signe focal; chez l'enfant, convulsions,
- score de Glasgow < 9 chez l'adulte et le Blantyre<3 chez l'enfant,
- pas de signes méningés, mais ponction lombaire obligatoire
- convulsions > 2/24 h (enfants)
- parfois, manifestations psychiatriques au début
- anémie
- autres critères de gravité

6.3. Formes cliniques du paludisme [17]

6.3.1. Paludisme de l'enfant (non encore prémuni en zone d'endémie) :

Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels et le remplacement progressif de l'HbF par l'HbA, après l'âge de 3 mois. L'enfant acquiert une immunité labile et incomplète, au prix de nombreux accès palustres plus ou moins graves. Il faut insister d'emblée sur la nécessité d'un traitement rapide et efficace et sur le rôle protecteur d'une supplémentation en vitamine A.

6.3.1.1. Les accès palustres simples :

- toute fièvre chez un enfant en zone d'endémie palustre doit faire évoquer le paludisme,
- elle peut être isolée ou accompagnée de signes digestifs (vomissements, diarrhée surtout chez le nourrisson), de céphalées, de convulsions,
- la présence de convulsions ne doit pas être abusivement attribuée à une fièvre élevée, mais doit faire craindre l'installation d'un neuropaludisme.

6.3.1.2. Les formes graves :

Trois formes cliniques graves prédominent : le neuropaludisme, l'anémie grave, la détresse respiratoire. Les facteurs de gravité sont : le neuropaludisme (profondeur du coma, convulsions répétées, âge < 3 ans, parasitémie > 20%), et l'hypoglycémie attribuée au paludisme. En zone d'endémie, plus de 90 % des décès sont observés chez des enfants.

6.3.1.3. Le paludisme congénital :[30]

La réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est admise, liée au passage de globules rouges parasités du placenta. Le paludisme congénital-maladie est rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours et le signe clinique constant est la fièvre.

6.3.2. Paludisme de l'adulte :

Classiquement, l'adulte autochtone ne présente pas de formes graves en zone d'endémie palustre. En pratique, le paludisme grave de l'adulte est une réalité dont la recrudescence actuelle relève de plusieurs facteurs : urbanisation non contrôlée croissante, variations climatiques, usage erroné des antipaludiques, prolifération dense d'anophèles dans les quartiers périphériques des villes. Par rapport au paludisme de l'enfant, l'hypoglycémie et l'anémie sont rares. On note la fréquence des tableaux polymorphes associant état de choc, insuffisance rénale, coagulopathie, hémoglobinurie et détresse respiratoire, l'atteinte neurologique étant alors au second plan. La mortalité est proche de 20%.

6.3.3. Paludisme de la femme enceinte :

Le paludisme est beaucoup plus fréquent chez la femme enceinte, surtout pendant le 3e trimestre et à l'accouchement. Des complications aiguës et graves sont notées : mortalité fœto-maternelle, accès pernicieux palustre dans les régions d'endémie instable où les cas sont peu fréquents en dehors des épisodes épidémiques. En zone de paludisme stable, problèmes d'anémie chez la mère et retard de croissance fœtale responsable d'un déficit pondéral à la naissance, principalement marqué chez les primipares. Fréquence de l'hypoglycémie sévère après début du traitement par la quinine (qui favorise la libération d'insuline), de l'œdème pulmonaire, de l'anémie.

La prophylaxie pendant la grossesse dans les zones d'endémie doit être systématique. Le PNLP préconise la SP au moins 3 fois au cours de la grossesse.

7. PROFILS EPIDEMIOLOGIQUES AU MALI: [20]

L'indice de stabilité, déterminé par Macdonald (Macdonald, 1957) caractérise l'enracinement du paludisme et permet de distinguer :

- les zones de paludisme stable où la forte transmission entraîne une prémunition. Celle-ci n'empêche pas les habitants d'être parasités mais limite les manifestations pathologiques aux classes d'âge les plus jeunes alors que les adultes sont peu touchés.
- les zones de paludisme instable où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition; la maladie sévit alors sous forme d'épidémie touchant toutes les classes d'âges.

Au Mali, cinq modalités épidémiologiques de transmission du paludisme ont été décrits (Dumbo, 1992):

- La zone de transmission saisonnière longue de quatre à six mois au sud qui correspond à la région soudano-guinéenne. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 75%
- La zone de transmission saisonnière courte à quatre mois dans les régions de la savane nord soudano-sahélienne ; le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.
- La zone sub-saharienne au Nord où la transmission est sporadique voire épidémique, l'indice plasmodique est inférieur à 50%.
- La zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrages) où la transmission est bimodale voire plurimodale. En début de pluie, la période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Le paludisme est de type méso endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.

- Le milieu urbain en particulier celui de Bamako est impropre à l'impaludation (Pollution des gîtes, médicalisation etc.). Le paludisme y est de type hypo endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10%.

8. DIAGNOSTIC DU PALUDISME :

8.1. Signes d'orientation : [21]

8.1.1. Orientation clinique

Nous avons vu la diversité des tableaux cliniques du paludisme. Le diagnostic du paludisme est une urgence, tout accès palustre survenant chez un sujet non prémuni (cas du paludisme d'importation) peut évoluer en quelques heures vers un paludisme grave potentiellement mortel.

En pratique il faut retenir les règles suivantes :

a) « Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire »

b) Face à une suspicion d'accès palustre il convient de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques. La présence d'un signe neurologique, quel qu'il soit, impose l'hospitalisation en urgence du malade.

8.1.2. Orientation biologique

- **Thrombopénie** : la thrombopénie, définie comme un taux de plaquettes sanguines inférieur à 150 000 / mm³ est une anomalie fréquente et précoce au cours du paludisme, indépendamment de l'espèce plasmodiale en cause et du tableau clinique. Elle est d'intensité variable, mais parfois sévère (<50000 /mm³). C'est un très bon signe d'orientation mais sa valeur pronostique est encore controversée.

- Anémie : une anémie hémolytique est un bon signe d'orientation mais elle peut manquer, surtout au début d'un accès de primo-invasion. L'anémie sera plus souvent présente chez un sujet présentant des accès de reviviscence.

8.2. Diagnostic biologique : [21]

8.2.1. Diagnostic biologique direct

C'est un diagnostic d'urgence qui repose sur la mise en évidence des formes érythrocytaires de Plasmodium sur un prélèvement de sang périphérique. Le résultat doit être obtenu dans un délai maximal de 2 heures.

8.2.1.1 : Le prélèvement

Le plus simple est de recueillir, sur une lame porte-objet de microscope, une ou deux gouttes de sang par piqûre au doigt (face latérale de l'annulaire), au lobe de l'oreille ou au talon (chez l'enfant) et de confectionner immédiatement les étalements (frottis minces et/ou goutte épaisse).

8.2.1.2. Techniques de référence

Goutte épaisse

Cette technique classique réalise une micro concentration, et reste la méthode de référence. Elle consiste à examiner quelques µl de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa. C'est une excellente technique mais de réalisation un peu délicate et qui nécessite une bonne expérience pour la lecture. Le diagnostic d'espèce n'est pas toujours possible.

Frottis mince

La lame est colorée selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation à l'alcool. Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas

d'hémolyse dans cette technique). Elle permet de faire le diagnostic positif et le diagnostic d'espèce.

8.2.1.3. Autres techniques

- ❖ La détection des antigènes parasitaires par immun chromatographie:
 - les tests de diagnostic rapide : Plusieurs tests de diagnostic rapide (TDR) par immun chromatographie sont disponibles. Ils sont classés en fonction du nombre d'antigènes détectés. La plupart permet la mise en évidence de l'HRP2 (Histidin Rich Protein 2), spécifique de *P. falciparum*; certains permettent la mise en évidence de la pLDH (Plasmodium lactate déshydrogénase) : Pf pour *P. falciparum*, Pv pour *P. vivax*; Pan-LDH commune aux quatre espèces plasmodiales. La sensibilité et la spécificité revendiquées par les fabricants de ces tests sont comparables.

- ❖ **Les limites des TDR dans le diagnostic du paludisme :**

Les tests rapides antigéniques sont simples d'utilisation, rapides et d'un apport précieux en poste isolé. Cependant, les tests rapides ont des limites :

- Les faux négatifs sont dus à une faible parasitémie de l'ordre de 100 parasites par μL , soit 0,002% d'hématies infectées. Or, il est fréquent de mettre en évidence en pathologie d'importation ou chez le voyageur non immun en zone d'endémie sous chimioprophylaxie non ou mal adaptée des parasitémies très faibles. Le résultat des TDR peut donc être faussement négatif.
- Les faux positifs, moins bien connus, sont dus à une lecture trop tardive après le dépôt des réactifs, à la présence d'auto anticorps ou de facteur rhumatoïde à des taux élevés. De plus, la persistance de la circulation de

l'HRP2 après disparition des parasites du sang circulant est trouvée jusqu'à 15 jours après négativité des tests microscopiques. Malgré ces limites, le PNLP recommande de confirmer le diagnostic biologique du paludisme par le TDR avant tout traitement par les CTA.

- ❖ La mise en évidence des antigènes parasitaires par technique ELISA (pLDH, HRP2).
- ❖ Les techniques de biologie moléculaire : la PCR permet la détection de parasitémies très faibles (intérêt : voyageurs sous chimioprophylaxie)

8.2.2. Diagnostic biologique indirect :

- ❖ La sérologie n'est d'aucun apport pour le diagnostic d'urgence de l'accès palustre ; une sérologie positive signe uniquement un contact préalable avec le parasite.
- ❖ Les indications de la sérologie sont :
 - le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre (par exemple, patient traité en zone d'endémie sans argument biologique de certitude) ;
 - le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ou d'une splénomégalie palustre hyper réactive ;
 - le contrôle des donneurs de sang ou d'organes à risque ;
 - les enquêtes épidémiologiques.

8.3. : Diagnostic différentiel : [22]

La géo répartition du paludisme n'étant pas uniforme, même dans les pays où sa présence est connue, il importe d'évoquer une exposition sur les arguments géographiques et la notion de voyage. On ne doit pas non plus négliger l'éventualité d'un paludisme transfusionnel ou transmis par une aiguille souillée. Le paludisme grave reproduit le tableau de nombreuses

autres maladies, également fréquentes dans les pays endémiques, dont les plus importantes sont toutes les formes de méningites, la fièvre typhoïde et la septicémie. D'autres diagnostics différentiels doivent être évoqués : grippe, dengue, et autres arboviroses, hépatite, leptospirose, fièvres récurrentes, fièvres hémorragiques, typhus des broussailles, toutes les encéphalites virales (y compris la rage), gastro-entérites et, en Afrique, la trypanosomiase.

Chez la femme enceinte, le paludisme doit être distingué des infections de l'utérus, des voies urinaires ou du sein.

Chez l'enfant, les convulsions palustres doivent être distinguées des convulsions fébriles, au cours desquelles le coma ne dure habituellement pas plus d'une demi- heure alors qu'il faut attendre 30 à 60mn après la phase convulsive palustre pour que certains enfants retrouvent un état de conscience normal.

9. TRAITEMENT :

9.1. Antipaludiques :

9.1.1. Définition: Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie orale, parentérale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de détruire le Plasmodium ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme. [22].

9.2. Classification des antipaludiques [23] :

9.2.1. Schizonticides érythrocytaires :

- Amino-4-quinoléines : chloroquine (Nivaquine®), amodiaquine (Flavoquine®), pipéraquline.

- Amino-alcools : quinine (Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafranc®), méfloquine (Lariam®), halofantrine (Halfan®), luméfantrine.
- Sesquiterpènes : artémisinine et ses dérivés : dihydroartémisinine, artéméther, artèsunate.
- Antimétabolites :
- antifoliques : sulfadoxine, dapsonne,
- antifoliniques : proguanil (Paludrine®), pyriméthamine (Malocide®),
- antibiotiques: cyclines (Doxypalu®, Granudoxy®Gé, Vibraveineuse®), clindamycine (Dalacine®, Zindacine®),
- analogues de l'ubiquinone : atovaquone.

9.2.2. Schizonticides intra hépatiques

- Amino 8 quinoléines : primaquine (Primaquine®), tafénoquine.
- Antimétabolites : proguanil, cyclines.

9.2.3. Gamétocytocides :

- Amino 8 quinoléines : primaquine (Primaquine®), tafénoquine.

9.2.4. Associations d'antipaludiques à effet synergique schizonticide :

L'action synergique schizonticide de plusieurs molécules permet d'augmenter l'efficacité des médicaments antimalariques et d'obtenir une protection mutuelle des produits contre l'acquisition de résistance des plasmodies, essentiellement de *P. falciparum*. Certaines de ces associations sont déjà anciennes :

- Quinine + tétracyclines en zones de quininorésistance (forêts d'Asie du sud-est et Amazonie);
- Sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar®)

- Méfloquine + sulfadoxine + pyriméthamine (Fansimef®), utilisé en Asie du sud-est),
- Chloroquine + proguanil (Savarine®, utilisée en chimioprophylaxie seulement), Les « nouveaux » antimalariques sont tous associés, au moins en bithérapie :
 - soit en associations libres (2 sortes de comprimés) : artésunate + sulfadoxine/pyriméthamine (Arsudar®), artésunate + amodiaquine (Arsucam®), artésunate + méfloquine (Artequin®) ;
 - soit en associations fixes (FDC : fixed dose combination) : atovaquone + proguanil (Malarone®), chlorproguanil + dapsone (Lapdap®), artéméter + luméfantrine (Coartem®/Riamet®), artésunate + amodiaquine (ASAQ®, Coarsucam®), artésunate + méfloquine (AS/MQ®).

9.2.5. La quinine :

C'est un schizonticide endo-érythrocytaire utilisé dans la prise en charge du paludisme grave après

- elle se présente en ampoules, comprimés, suppositoires,
- suivant la gravité du tableau clinique, la voie d'administration et la posologie sont différentes :
- en cas d'accès simple : posologie classique de 24 mg/kg/j. (en pratique 8 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures, pendant 7 jours, injectable ou per os),
- en cas de critères de gravité, dose de charge : 17 mg/kg de quinine base en 4 h, puis dose d'entretien de 8 mg/kg en 4h, toutes les 8 h, en perfusion intraveineuse obligatoire, pendant 7 jours,
- nécessité de calculer les doses de quinine base : le Quinimax® est directement exprimé en alcaloïdes bases (98% de quinine base, forme

galénique de Quinimax®), - si le paludisme est contracté en zone de quinino-résistance (Asie du sud-est, Amazonie) : adjoindre la doxycycline, 200 mg/j ou la clindamycine, 10 mg/kg toutes les 8 heures

- elle peut s'administrer par voie intra rectale biquotidienne : 15 à 20 mg/kg de quinine diluée (Quinimax® solution injectable), à renouveler éventuellement 12 heures après [Kit d'urgence à disposition]

- elle entraîne fréquemment des acouphènes, même aux doses normales

- elle peut être cause d'hypoglycémie sévère (hyperinsulinisme) chez la femme enceinte,

- la seule contre indication (CI) : les antécédents de Fièvre bilieuse hémoglobinurique,

- la grossesse et l'allaitement ne sont pas des CI,

- il faut faire attention au surdosage en quinine, se méfier d'une cardiotoxicité avec torsade de pointe, collapsus : la posologie exprimée en quinine base doit être calculée avec attention, surtout chez l'enfant.

9.2.6. Les dérivés de l'artémisinine en monothérapie:

- artéméther (Paluther®) dérivé de l'artémisinine utilisé seul par voie injectable. Il se présente en ampoules pour intramusculaire profonde (ampoules de 40 mg/0,5 ml et 80 mg/1 ml). Il est prescrit dans les formes graves à *P. falciparum* à la posologie de 1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1 (3,2 mg/kg/24h), puis 1,6 mg/kg/24h de J2 à J5. il peut être utilisé dans des régions peu médicalisées, compte tenu de son mode d'administration par voie IM. Il est bien toléré.

- rectocaps d'artésunate : gélule rectale utilisée seule par voie rectale, utile pour la prise en charge du paludisme grave en zone isolée, dosages de 50, 100 ou 200 mg, dose recommandée: 10 mg/kg/j. Le traitement par suppositoires d'artésunate est recommandé par l'OMS dans les zones où le délai pour atteindre un Centre de Santé est long en attendant de pouvoir être pris en charge dans une structure sanitaire.

- artésunate par voie intraveineuse : c'est une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des accès graves à *P. falciparum*. L'OMS recommande l'utilisation de l'artésunate IV en première intention dans le paludisme grave à *P. falciparum* chez l'enfant et l'adulte. L'artésunate IV (Malacef®) se présente en poudre et solvant pour solution injectable en IV direct (vitesse d'injection : 3 ml par minute), à la posologie de 2,4 mg/kg à heure 0, heure 12, heure 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours. Le relais est pris par un antipaludique oral après 3 jours.

9.2.7. Les anciens antimalariques utilisés en bithérapie :

● sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) Il se présente en comprimés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine; posologie :

- Chez l'adulte : 3 comprimés en une prise ;

- chez l'enfant, en fonction du poids : 5-10 kg (1/2 comprimé par jour), 11-20kg (1 comprimé par jour), 21-30 (1 comprimé et demi par jour), 31-45kg (2 comprimés). Résistance de souches de *P. falciparum* d'Asie, d'Afrique de l'est, d'Amérique du sud. Toxicité hématologique et cutanée

9.2.8. Les « nouveaux » antimalariques utilisés en bithérapie

- association atovaquone + proguanil (Malarone®). Dosage adultes et enfants > 40 kg : comprimés à 250 mg d'atovaquone et à 100 mg de proguanil; dosage enfants de 11 à 40 kg : comprimés à 62,5 mg d'atovaquone et à 25 mg de proguanil. Elle est prescrite dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* et en chimioprophylaxie du paludisme à *P. falciparum*. La posologie dans le traitement de l'accès simple est de 20/8 mg/kg/j pendant 3 jours en prise unique quotidienne, soit 4 cp adulte par jour si plus de 40 kg de poids, 3 cp adulte de 31 à < 40 kg, 2 cp adultes de 21 à < 30 kg, 1 cp adulte de 11 à < 20 kg. Chez l'enfant de moins de 11 kg : 2 cp enfant/j de 5 à < 9 kg, 3 cp enfant/j de 9 à < 11 kg de poids. Elle est bien tolérée, quelques troubles digestifs sont signalés.

9.2.9. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAs) : Elles sont recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme non compliqué. Elles comportent un médicament d'action rapide et de courte durée de demi-vie (dérivés de l'artémisinine) et un autre médicament partenaire d'action lente et de longue durée de demi-vie. Les associations fixes : artésunate + amodiaquine (AS/AQ®, Coarsucam®), artésunate + méfloquine (AS/MQ®), artéméther + luméfantrine (Riamet/Coartem®) favorisent la compliance du traitement. De nouveaux CTAs sont à notre disposition, dont la combinaison dihydroartémisinine + pipéraquine 40 mg/320 mg (Eurartesim®). Ces nouvelles combinaisons, efficaces et bien tolérées, sont prescrites dans le traitement du paludisme simple. Administrés en prise unique pendant 3 jours, elles constituent une thérapie de choix permettant de réduire les problèmes d'observance et de faciliter la prise en charge communautaire.

NB : Posologie et mode d'utilisation :

- Artémether-luméfantrine (Riamet, Coartem), comprimés dosés à 20 mg/120 mg pour un adulte et un enfant de plus de 35 kg : 6 prises de 4 comprimés à H0, H8, H24, H36, H48 et H60, avec des aliments riches en lipides, pendant 3 jours.
- Chez l'enfant de moins de 35 kg : 5-14 kg (1 comprimé 2 fois par jour), 15-24 kg (2 comprimés par prise, 2 fois par jour), 25-34 kg (3 comprimés par prise, 2 fois par jour). Cette bithérapie, comprenant un dérivé de l'artémisinine d'action rapide, très efficace, est préconisée. Elle est disponible sur prescription hospitalière depuis 2008.
- Les effets secondaires sont des troubles du sommeil, des céphalées, des étourdissements, des troubles digestifs, un prurit. Il n'y a pas de cardiotoxicité. Il y a une présentation pédiatrique: coartem® Dispersible formulation pédiatrique.
- association artésunate + amodiaquine en association libre (Arsucam®) ou en association fixe (AS/AQ®, Coarsucam®)) est prescrite dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* en Afrique. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il y a quatre dosages selon l'âge : 3-11 mois, 1 comprimé AS/AQ 25 mg/67,5 mg; 1 à 6 ans, 1 comprimé 50 mg/135 mg; 7 à 13 ans, 1 comprimé 100 mg/270 mg; 14 ans et au-dessus, 2 comprimés (100 mg/270 mg).
- association artésunate + méfloquine : association libre (Artequin®) ou association fixe (AS/MQ®), qui est recommandé par l'OMS pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué en Asie et en Amérique latine. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il se présente en comprimés AS/MQ 25 mg/50 mg et 100mg/200 mg.

Tableau II : Médicaments antipaludiques utilisables en traitement curatif [13]

Médicaments (spécialités)	Accès à <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i>	Accès simple à <i>P. falciparum</i> Chloroquino-résistant	Accès grave à <i>P. falciparum</i> Quinino-sensible	Accès grave à <i>P. falciparum</i> Quinino-résistant
Quinine QUINIMAX®		8mg/kg/j toutes les 8 heures X 7 j	8mg/kg/j toutes les 8 heures IV X 7 j + dose de charge	8mg/kg/j toutes les 8 heures IV X 7 j + dose de charge + cyclines
Chloroquine NIVAQUINE®	25 mg/kg en 3 jours, 10, 10, 5 mg /kg/j			
Amodiaquine FLAVOQUINE®				
SulfadoxinePyriméthamine FANSIDAR®		3 cp en une prise x 1 j enfant : 1 cp/10 kg		
Méfloquine LARIAM®		25 mg/kg en 2 ou 3 prises x 1 j		
Halofantrine HALFAN®		24 mg/kg en 3 prises x 1j 2ème cure à J7		
Doxycycline DOXYPALU® VIBRAVEINEUSE®				200 mg/j + quinine IV
ArtémetherLuméfantine RIAMET® COARTEM®	4 cp /prise en 6 prises à H0, H12, H24, H36,H48, H60 dose adulte	4 cp /prise en 6 prises à H0, H12, H24, H36,H48, H60 dose adulte		
AtovaquoneProguanil MALARONE®		4 cp en 1 prise x 3 j dose adulte		
Artémether IM PALUTHER®			3,2 mg/kg x1j + 1,6 mg/kg/jx4j	3,2 mg/kg x1j + 1,6mg/kg/jx4j
Artésunate-amodiaquine AS/AQ®, Coarsucam®		AS : 4 mg/kg/j AQ : 10 mg/kg/j x 3 j		
Artésunate-méfloquine AS/MQ®		AS : 4 mg/kg/j MQ : 25 mg/kg x 3 j		
Artésunate IV			2,4 mg/kg heures 0, 0,	2,4 mg/kg heures 0, 0,
Malacef®			12, 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours	12, 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours
Eurartesim®		1 prise par jour x 3j		

9.3. Traitement du paludisme [24]

9.3.1 : Traitement du paludisme simple

But : guérir l'infection et éviter le passage au paludisme grave.

Le traitement repose sur les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA). Les CTA utilisés sont peu nombreuses : artésunate+amodiaquine (AS-AQ); artémether-luméfantrine (AT-LU); artésunate-méfloquine (AS-MF); artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine (AS-SP); dihydroartémisinine-pupératine (DHP). Ces médicaments sont exclusivement à visé curatives. Le traitement se fait en 3jours et la dose est en fonction de la CTA. Selon le pays où la leçon est enseignée, indiquer ici la posologie des CTAs retenues par le programme national de lutte contre le paludisme. Nous donnons l'exemple des 2 CTAs d'usage courant : AT-LU et AS-AQ.

Artésunate +amodiaquine (AS-AQ)

Artésunate : 4mg/kg par jour et pendant 3 jours

Amodiaquine : 10mg/kg, par jour, pendant 3 jours.

Artémether+luméfantrine (AT-LU : 20mg-120mg)

Adultes : 4compimés 2fois /jour pendant 3 jours (H0, H8, H24, H36, H48 et H60.

Enfants :

De 5 à 14 kg : 1cp, 2fois/jr pendant 3 jrs

De 15 à 24 kg 2 cp, 2 fois/jr pendant 3 jrs.

De 25 à 34 kg : 3 cp, 2 fois /jr pendant 3 jrs.

9.3.2. Traitement du paludisme grave et compliqué :

But : prévenir la mort et les séquelles neurologiques PC.

Le traitement de choix recommandé par l'OMS est l'artésunate par voie intraveineux depuis 2011 à la dose de 2.4 mg/kg IV ou IM à l'admission (H0) puis après 12heures (H12) et 24heures (H24). Puis

1fois par jour pendant au moins 7 jours. L'artémether par voie IM (3.2 mg/kg à H0, puis 1.6 mg/kg par jour) où la quinine reste les choix alternatifs. Les sels de quinine sont recommandés à la dose de 30mg de quinine base/kg/jour, répartis en 3 administrations espacées de 8h. Une dose de charge de 20mg/kg administrée en 4h est recommandée pour obtenir plus rapidement une concentration sanguine parasiticide. La durée du traitement est d'au moins 7 jours. La voie d'administration préférentielle est IV, avec relais per os à partir de j3, quand les symptômes s'améliorent. La quinine peut être également administrée par voie IM (risque de paralysie du nerf sciatique). Il existe, enfin des formulations adaptées à la voie d'administration intra rectale. Les sels de quinine sont administrés uniquement dans un but curatif.

9.3.3. Prise en charge de la femme enceinte :

But : sauver la vie de la mère et protéger le fœtus.

L'accès palustre chez la femme enceinte est considéré comme paludisme grave et bénéficie du traitement par les sels de quinine ou artésunate IV. La SP est administrée en traitement à visé préventive. TPI=traitement préventif intermittent recommandé dans les zones d'endémie en Afrique. Elle est une des stratégies de lutte contre le paludisme soutenue par le Fonds mondial. Le TPI consiste à administrer une dose curative à la femme enceinte, 2 fois au cours de la grossesse. La première dose curative est donnée à partir du 4^e mois, dès que les mouvements du fœtus sont perçus, la seconde dose est donnée entre le 5^e et le 8^e mois, au moins 1 mois après la première dose. Chez les PVS, une dose est donnée au cours du 1^{er} trimestre ; on administre 3 comprimés en prise unique.

9.4. Résistance aux médicaments antipaludiques :

9.4.1. Définition de la résistance :

La résistance est l'aptitude d'une souche de parasite de paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprise dans les limites de la tolérance du sujet (OMS, 1965).

9.4.2. Mécanismes de survenue de la résistance aux antipaludiques (ATP) :

Les résistances sont dues à des mutations génétiques qui surviennent chez le parasite. La pression médicamenteuse favorise la sélection des mutants ainsi que leur propagation. Dans le cas des antipaludiques (ATP) anti métaboliques (sulfamides, pyriméthamine, proguanil), la résistance revêt les caractères suivants :

- mutation ponctuelle au niveau d'un gène
- taux de fréquence élevé
- rôle important de la pression médicamenteuse
- apparition rapide et niveau élevé
- résistance multifocal simultanée

Dans le cas des ATP lysosomotropes (quinine, amino-4-quinoléine, néfloquine) les caractères sont les suivants :

- plusieurs mutations sont nécessaires pour l'apparition de la résistance (gènes *mdr*=multi drug resistant gene)
- faible probabilité d'apparition

- rôle moindre de la pression médicamenteuse
- émergence tardive
- extension de proche en proche.

9.4.3. Méthode d'évaluation des résistances :

Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de la résistance aux ATP.

94.3.1. Tests *in vivo* (détermination de l'efficacité thérapeutique) :

C'est une méthode de recherche opérationnelle. Cette méthode étudie la réponse aux médicaments chez un malade. Elle est affectée par la défense immunitaire de l'hôte. Elle inclut, selon des critères déterminés, des sujets malades auxquels le traitement anti paludique est administré sous supervision, puis ces sujets sont suivis pendant 28 jours. Aux jours 0, 3, 7, 14, 21 et 28 de suivi, un examen clinique et un prélèvement de sang capillaire sont effectués pour évaluer l'état clinique et parasitologique du participant. Le sang capillaire sert à confectionner une goutte épaisse et le cas échéant, un papier filtre pour l'analyse moléculaire. Aux jours 1 et 2 a lieu une visite clinique pour suivre l'évolution des symptômes.

L'OMS a codifié la méthodologie des tests *in vivo* selon un standard international. Le protocole OMS 2003 du test *in vivo* classe les résistants comme suit :

- échec thérapeutique précoce (ETP) : mesuré de J1 à J3, si
J1 à J3 : apparition de signes de danger/sévérité+parasitémie
J2 : parasitémie supérieure à celle de J0 avec ou sans fièvre
J3 : température axillaire supérieur ou égale à 37,5°C avec parasitémie
J3 : parasitémie supérieur à 25% de la parasitémie de J0.
- Échec thérapeutique tardif (ETT) :

- ECT (échec clinique tardif) : mesuré de J4 à J 28, apparition de signes de danger/sévérité+parasitémie sans ETP, température axillaire supérieure ou égale à 37°C avec parasitémie, sans ETP.
 - EPT (échec parasitologique tardif) : mesuré de J4 à J28, si parasitémie supérieure à 0, sans fièvre et sans ETP.
- Réponse clinique et parasitologie adéquate (RCPA) : mesuré à J28, absence de parasitémie avec ou sans fièvre, sans ETP, ni ETT.

9.3.4. Tests *in vitro* :

Ces méthodes consistent à évaluer la résistance des parasites *in vitro* sur culture de parasites. Elles ont l'avantage de mesurer la résistance intrinsèque des parasites sans l'intervention du système immunitaire. Elles ont l'inconvénient de nécessiter un équipement lourd et la capacité d'entretenir des cultures de *P. falciparum*

9.3.5. Méthodes moléculaires :

Ces méthodes consistent à identifier les marqueurs moléculaires prédictifs de la résistance *in vivo*. Pour cela, les sites des mutations génétiques des marqueurs sont amplifiés par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Les marqueurs moléculaires sensibles ont été mis en évidence pour la chloroquine (CQ) et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP).

Dans le cas de la CQ, la mutation ponctuelle est située sur le gène *pfCRT* codant pour une protéine transmembranaire, le PfCRT, où à la position 76, la lysine K est remplacée par la thréonine T (K76T). Dans le cas de la sulfadoxine- pyriméthamine ont été décrites, trois mutations ponctuelles sur le gène codant pour la DHFR aux positions S108N (N-asparagine remplace S-sérine), N51I (I-isoleucine remplace N-asparagine) et C59R (R-arginine remplace C-cystéine) et trois mutations sur le gène codant pour la

DHPS aux positions S436A (A-alanine remplace S-serine), A437G (G-glycine remplace A-alanine) et K540E (E-acide glutamique remplace K-lysine).

10. PROPHYLAXIE :

10.1. Lutte anti vectorielle :[27]

- aménagements de l'environnement destiné à diminuer le nombre de gîtes propices aux anophèles,
- technique de l'insecte stérile : elle permet l'éradication ou la diminution d'une population d'insectes, les mâles irradiés par un rayonnement gamma (bombe au Cobalt 60) deviennent sexuellement stériles à cause de mutations dominantes au niveau du sperme.
- aspersions intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent,
- moustiquaires imprégnées d'insecticides : outil majeur de prévention du paludisme au niveau communautaire, stratégie de lutte recommandée par l'OMS. Mais la résistance des vecteurs est préoccupante, et il est nécessaire de ré-imprégner régulièrement les moustiquaires pour maintenir leur efficacité. Actuellement, il y a un développement de moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action (MILDA) [OLYSET®, PERMANET®] avec une efficacité de 5 ans. Les mères sont au cœur de la prévention du paludisme de l'enfant : ce sont les mères les mieux informées qui utilisent le plus les moustiquaires imprégnées d'insecticides.
- ports de vêtements imprégnés d'insecticides (utilisés par les armées)
- répulsifs (insecticides ou repellents). Beaucoup de répulsifs sont disponibles sur le marché. Deux produits sont recommandables en pratique: le DEET et le KBR 3023. Les données de toxicologie, au moins sur le DEET, qui a été très étudié, sont rassurantes. Le CDC d'Atlanta ne restreint son utilisation que chez les nourrissons de moins de 2 mois. La durée d'action des répulsifs est, comme leur efficacité, très variable en

fonction de la concentration du produit. La durée d'action du DEET est, par exemple, pour le DEET 30% de 6 heures. Pas plus de 3 applications par jour.

10.2. Chimio prophylaxie : [28]

12.2.1. Chimio prophylaxie des expatriés et des voyageurs :

La prophylaxie médicamenteuse est indispensable pour les zones à *P. falciparum*. Elle n'est pas efficace à 100%. Elle doit être prise pendant tout le séjour et après le retour pendant une durée variant avec l'antipaludique.

Schéma prophylactique pour l'adulte suivant les groupes 1, 2 ou 3 :

- pays du groupe 1 : chloroquine (Nivaquine®) 100 mg/j, séjour + 4 semaines après,
- pays du groupe 2 : association chloroquine (100 mg/j) + proguanil (200 mg/j) (Savarine®) 1 comprimé par jour, séjour + 4 semaines après; ou association atovaquone + proguanil (Malarone®) : dose chez les sujets de plus de 40 kg : 1 comprimé adulte (250 mg/100 mg) par jour, séjour + une semaine après.
- pays du groupe 3 : trois choix sont possibles :
 - choix n°1 : Lariam® , comprimés à 250 mg, 1 comprimé par semaine, 10 jours avant + séjour + 3 semaines après,
 - choix n°2 : Malarone® : même dose que pour les pays du groupe 2, séjour + une semaine après,
 - choix n°3 : doxycycline (Doxypalu®, Granulodoxyl®Gé), comprimés à 100 et 50 mg: 100 mg chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 8 ans ou pesant plus de 40 kg, 50 mg chez l'enfant de plus de 8 ans pesant moins de 40 kg, séjour+ 4 semaines après.

Schéma prophylactique chez la femme enceinte suivant le groupe 1, 2 ou 3 :

- pays du groupe 1 : Nivaquine®
- pays du groupe 2 : Savarine® ou Malarone®,

- pays du groupe 3 : séjour déconseillé, si séjour indispensable : Lariam® ou Malarone®

10.3. Schéma prophylactique Nivaquine chez l'enfant :

- pays du groupe 1 : Nivaquine®

- pays du groupe 2 : association chloroquine (Nivaquine®) 1,5 mg/kg/j + proguanil (Paludrine®) 3 mg/kg/j (la Savarine® n'étant prescrite qu'à partir de 15 ans) ou Malarone®, comprimé enfant (62,5 mg/25 mg) suivant poids : 1 cp/j de 11 à 20 kg, 2 cp/j de 21 à 30 kg, 3 cp/j de 31 à 40 kg à heure fixe et en prise unique.

- pays du groupe 3 : si poids > 15 kg ou âge > 3 ans : Lariam®; alternative : doxycycline si > 8 ans ou Malarone® si poids entre 11 kg et 40 kg : de 11 à 20 kg 1cp/j, de 21 à 30 kg : 2cp.j, de 31 à 40 kg : 3 cp/j. Si enfant < 11 kg, ½ cp/j de 5 < 7 kg (hors AMM), ¾ cp/j de 7 < 11kg (hors AMM).

NB : Les pays du groupe 1, 2, 3 appelés par l'OMS « zone A, B et C » sont définis suivant les stades de chloroquino-résistance.

- résistance de stade RI : disparition des parasites au 7ème jour, suivie d'une réapparition,

- résistance de stade RII : diminution de la parasitémie,

- résistance de stade RIII : aucune diminution de la parasitémie.

Les pays du groupe 0 sont des pays sans paludisme.

La chimioprophylaxie doit être poursuivie pendant 4 semaines après le retour, sauf pour le Lariam® pendant 3 semaines et pour la Malarone® pendant une semaine seulement, ce court délai s'expliquant par l'activité schizonticide de la Malarone® dans les formes tissulaires de *P. falciparum* en développement transitoire dans le foie. La durée de la chimio prophylaxie, classiquement de trois mois, a été prolongée à six mois en

2010. Extrait du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n° 21/22/2010 «Lors du premier séjour, la chimio prophylaxie, adaptée au niveau de résistance, devrait être impérativement poursuivie au moins pendant les six premiers mois. Au-delà de cette durée et sachant que la poursuite d'une prise continue pendant plusieurs années pose des problèmes d'observance et paraît irréaliste, la chimio prophylaxie peut être modulée avec l'aide des médecins référents locaux. Une prise intermittente durant la saison des pluies ou lors de certains déplacements peut par exemple être envisagée. Dans tous les cas, il est indispensable que la prise en charge rapide d'une fièvre par le médecin référent puisse être assurée. Il convient de prévenir les intéressés de la persistance du risque d'accès grave lors des retours de zone d'endémie, surtout pendant les deux premiers mois».

10.4. Traitement Préventif Intermittent (TPI) des femmes enceintes et des enfants des pays en développement :[29]

Le traitement préventif intermittent (TPI) consiste dans l'administration intermittente et systématique d'antipaludiques : amodiaquine ou sulfadoxine-pyriméthamine (SP) chez les femmes enceintes à titre prophylactique. La chimioprophylaxie est recommandée par l'OMS pendant la grossesse, associée aux moustiquaires imprégnées, dans les zones de haute transmission d'endémie palustre. SP est utilisé préférentiellement lors des visites prénatales (femmes enceintes ayant plus de 16 semaines d'aménorrhée). Il faut prescrire deux doses de TPI séparées d'au moins un mois, 3ème dose si la femme enceinte est séropositive, trois comprimés de SP en prise unique. Efficacité largement prouvée, mais des résistances apparaissent. La chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) réduit la prévalence de l'infection palustre. Elle est recommandée chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans les zones de transmission saisonnière du

paludisme. Elle associe amodiaquine et sulfadoxine-pyriméthamine. Chez les nourrissons : un demi comprimé de 153 mg d'AQ une fois par jour pendant 3 jours et une dose unique d'un demi comprimé de 500/25 mg de SP. Chez l'enfant, un comprimé entier de 153 mg d'AQ une fois par jour pendant 3 jours et une dose unique d'un comprimé entier de 500/25 mg de SP. La CPS est prescrite pendant la période durant laquelle le risque de contracter le paludisme est le plus élevé pour les enfants : par exemple au Mali en août, septembre et octobre, donc en trois occasions à un mois d'intervalle. La CPS doit être couplée à l'utilisation des moustiquaires imprégnées, ce qui permet de réduire de façon substantielle le paludisme maladie, le paludisme infection et l'anémie. La réduction de la prévalence de l'infection palustre est de 88% et celle de l'anémie de 48%.

11. VACCINATION ANTI PALUSTRE : [30]

Un des buts de la Malaria Vaccine Initiative (MVI), sponsorisée par la Fondation Bill-et-Malinda Gates, est de développer un vaccin antipaludique pour la décennie 2010 -2020. Un vaccin contre le stade pré- érythrocytaire de *P. falciparum*, le candidat vaccin RTS, S/AS01, est actuellement évalué dans le cadre d'un vaste essai clinique en Afrique subsaharienne. Il réduit de 55,8% le risque de développer un accès palustre et de 47,3% le risque de développer une forme sévère de paludisme chez les enfants de 5 à 17 mois, et seulement de 31,3% (accès palustre) et de 26,0% (forme sévère) chez les nourrissons de 6 à 12 semaines, ce qui est une différence substantielle. Les résultats définitifs ont été publiés le 25 avril 2015. Les vaccins contre les stades sanguins asexués dont la principale cible est le mérozoïte sont moins avancés. Plusieurs protéines parasitaires sont impliquées dans ce processus complexe, dont la protéine MSP-3 et AMA1. Les essais d'AMA1 associé à l'adjuvant AS02A au Mali ont montré une efficacité protectrice de 72%

limitée toutefois aux souches 3D7, similaires à celle de la préparation vaccinale. Actuellement, aucun candidat vaccin n'a montré une efficacité suffisante et durable pour être utilisé en santé publique.

Deux problèmes persistent:

Le paludisme d'altitude : en octobre 2000, une grande épidémie de paludisme a été observée dans les plateaux centraux du Burundi, où la population est peu ou pas immunisée, avec 3 millions de cas, dont 10 à 15% de morts pour la seule année 2000.

- Le paludisme urbain : l'urbanisation de l'Afrique fait du paludisme urbain un problème majeur de santé publique. Depuis une dizaine d'années, on constate que les anophèles africains, considérés comme des moustiques ruraux, ont une tendance de plus en plus confirmée à coloniser le milieu urbain: l'anophélisme urbain est inévitablement associé à un accroissement de la transmission. La population urbaine n'a pas acquis une bonne immunité, d'où une augmentation des formes graves de paludisme. Le concept qu'il n'y a pas de paludisme dans les grandes villes tropicales mérite d'être réévalué.

12. VOIES D'ADMINISTRATION DES ANTI PALUDIQUES [31]

A. Voie avec effraction cutanée ou muqueuse :

1. Voie intraveineuse : (I.V).

.1628 : William Harvey décrit pour la première fois la circulation sanguine.

.1657: Sir Christophen Wren effectue la première injection intraveineuse chez l'homme, à l'aide d'une plume d'oie reliée à une vessie de porc (injection » vinumemeticum »)

.1935 : Gallie et Harris décrivent pour la première fois la perfusion en continu

.1940 : Carrel décrit l'utilisation d'une pompe électrique pour faciliter la perfusion Technique : Abord veineux :

- Indirect par ponction transcutanée ;
- Direct après dénudation puis ponction ou cathétérisme. Sites de ponction : souvent au pli du coude, parfois où cela est possible (jugulaire externe, main, pied, abdomen, sous-clavière, jugulaire interne) Vérifier le reflux sanguin dans le sens du courant veineux (danger de la confusion avec une artère).

a). Avantages:

Biodisponibilité maximale, bonne observance, voie d'urgence, apport continu possible.

b). Inconvénients :

- Coût élevé du conditionnement, de la préparation et de la stérilisation, du matériel d'administration, du personnel qualifié risque d'irritation, risque d'erreur d'injection (intra artérielle), introduction irréversible.
- Risque infectieux : hépatite dont la fréquence a diminué depuis l'utilisation du matériel à usage unique, plus fréquentes avec les cathéters courts. Une asepsie rigoureuse lors de la préparation du flacon, de la pose du cathéter, des manipulations de la tubulure doit permettre de les prévenir. Ces complications infectieuses peuvent aller jusqu'à une septicémie, elles imposent le retrait du cathéter.
- Les phlébites : Elles correspondent à une inflammation du trajet veineux, les perfusions des membres inférieurs sont déconseillées : la thrombophlébite des membres inférieurs est la principale cause des

embolies pulmonaires. Le risque infectieux est aussi important sur le membre inférieur.

- Les accidents locaux : Ils conduisent à arrêter la perfusion et à changer de veine.
- hémodilution si taux d'hémoglobine bas.

2. Voies intramusculaires : (I.M).

a) Technique :

Aiguille suffisamment longue ; lieu : quadrant supéro-externe de la fesse ; d'autres muscles sont utilisables ; vérifier l'absence de reflux sanguin.

b). Avantages :

Plus facile que les voies vasculaires ; certitude de l'observance du traitement.

c) Inconvénients :

Coût identique aux voies vasculaires, plus douloureux, introduction irréversible, complications infectieuses (abcès), lésion du sciatique, irrégularité de la résorption, volume limité.

B. Sans effraction cutanée et/ou muqueuse

1. Voie orale :

Le médicament pédiatrique idéal doit être une forme orale, efficace, bien tolérée, peu coûteuse qui a une bonne saveur, c'est-à-dire un goût acceptable, un bon arrière goût et une bonne odeur et si possible un aspect agréable. Les enfants de moins de 5 ans avalent difficilement des comprimés ou des capsules entières en raison de leur taille. Les formes galéniques liquides sont souhaitées comme les solutions, les sirops, les suspensions, les gouttes ou les émulsions. Les poudres et les granulés pour

suspensions résolvent le problème de l'instabilité des principes actifs en milieu aqueux.

a) **Avantage :**

Facile, peu onéreux, bien acceptée, pas de risque infectieux, possibilité de faire un lavage gastrique en cas d'intoxication récente.

b) **Inconvénients :**

Non utilisable pour un traitement d'urgence, dégradation partielle ou totale possible au cours du premier passage hépatique (first pass effect) avant l'arrivée dans la circulation générale.

2. Voie rectale :

a) **Caractéristiques :**

Diminution (mais non suppression) de l'effet du premier passage hépatique; irrégularité de l'absorption des principes actifs par la muqueuse rectale.

b) **Avantage :**

Facile en particulier chez le petit enfant, possible en cas de vomissement. Pas de destruction gastrique, Relative rapidité d'action, Effet de premier passage limité,

c) **Inconvénient.**

Médicaments tolérés,

. Résorption aléatoire,

. Inutile en cas de diarrhée,

. Coopérativité du patient,

. Effet de premier passage partiel,

. Praticabilité.

13. PARTICULARITES PHARMACOLOGIQUES EN PEDIATRIE

Les facteurs qui influencent l'action des médicaments sont multipliés. Le développement récent de la pharmacologie pédiatrique a eu l'avantage de démontrer que les particularités pharmacologiques propres à l'enfant l'individualisent par rapport à l'adulte. Leur connaissance devrait réduire la fréquence et la gravité des effets indésirables des médicaments administrés en pédiatrie.

13.1. Particularités Pharmacocinétiques chez l'Enfant :

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adopter les posologies pour son utilisation future. On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament. Son absorption, sa diffusion dans l'organisme, son métabolisme et son élimination de l'organisme.

13.2. Particularités Pharmacodynamiques

Les phénomènes de maturation expliquent également une efficacité et une tolérance particulières de certains médicaments destinés à l'enfant. La tolérance des médicaments est en général meilleure chez l'enfant que chez l'adulte (poly pathologies et co-prescription moins nombreuses). Certains effets indésirables sont plus particuliers.

L'enfant est le plus exposé aux erreurs d'utilisation des médicaments pour diverses raisons :

- la nécessité d'une posologie précise (erreur de calcul de posologie essentiellement par voie intraveineuse),

- la rareté des formes galéniques adaptées à l'enfant, les petits volumes à perfuser,
- la présence d'intermédiaires (paramédicaux et parents) entre le prescripteur et le patient.

A l'inverse, certaines complications sont uniquement pédiatriques :

- Les quinoléines provoquent des douleurs articulaires, voire des lésions des cartilages de croissance,

14. PRESCRIPTION [32]

A) Définition :

La prescription est un ordre de délivrance et d'administration des médicaments. En un mot c'est l'acte par lequel le praticien rédige une liste de produits ou des mesures hygiéno-diététiques, ou autre susceptible d'atténuer ou de guérir l'affection en cours ou si cela est possible de soulager le patient.

B) Particularité pédiatrique :

L'enfant est le plus souvent exposé aux erreurs d'utilisation des médicaments et cela pour diverses raisons :

- Erreur de calcul des posologies liée au poids
- L'absence de formes pédiatriques de certains produits
- Intermédiaires entre le médecin et l'enfant.

Aussi prescrire en pédiatrie nécessite plus qu'ailleurs une prudence et la rigueur, tant sur le choix du produit que sur les quantités et même le mode d'administration. Des accidents liés à l'intoxication médicamenteuse secondaire à une mauvaise utilisation de produits surviennent régulièrement. Les enfants sont hospitalisés en réanimation à cause de ces erreurs qui peuvent être évitées.

C) Principe :

Etablir une ordonnance lisible comprenant : nom, prénom, âge, et le poids de l'enfant. Préciser le nombre de prises par jour et même les horaires des prises. Lorsqu'il s'agit de la voie IV ; préciser la modalité de dilution, et la quantité du soluté puis adapter la tubulure. Enfin, le médecin, l'infirmier, le pharmacien doivent expliquer aux parents la procédure et vérifier que ceux-ci ont bien compris. IL est souvent utile d'informer également un autre membre de la famille qui est scolarisé au moins.

D) L'ORDONNANCE : [33] Le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté nécessaire. Il doit veiller à leur compréhension par le malade et/ou ses parents. Il doit s'efforcer d'obtenir une bonne exécution du traitement. La rédaction lisible de l'ordonnance évite la confusion lors de la délivrance du médicament et permet à la famille d'exécuter le mieux possible la prescription. L'ordonnance doit comprendre, outre le nom et le prénom de l'enfant, son âge et son poids.

L'ordonnance étant un prolongement de la consultation ; il faut aussi savoir l'expliquer à la famille du jeune patient, en essayant de s'adapter à son niveau de compréhension. La prescription exprime la dose unitaire accompagnée de l'espacement des doses (10 mg toutes les 8 heures) qui sont plus précises que la dose quotidienne et le nombre de prises (30 mg/24h en 3 prises). A l'hôpital, un contrôle de qualité de la transmission et un compte-rendu de l'exécution devrait être exigés.

Lorsque la voie IV est choisie en néonatalogie, les modalités de dilution seront précisées, les tubulures et les seringues seront adaptées aux volumes à injecter.

Le pharmacien doit vérifier sur la prescription, l'adéquation entre le jeune patient et la forme galénique, le dosage, la posologie etc.... La délivrance des médicaments hors liste comme ceux de la prescription médicale doit être suffisamment expliquée par le pharmacien à la famille du jeune patient.

III. METHODOLOGIE

1. Cadre et lieu d'étude :

L'étude s'est déroulée dans le district de Bamako, capitale politique et économique de la république du Mali. Traversée par le fleuve Niger, le district connaît une saison sèche longue de 7 mois « novembre-mai » et une saison pluvieuse courte de 5 mois « juin-octobre » correspondant à la période de haute transmission du paludisme.

Le district comprend 6 communes qui disposent chacune d'au moins un centre de santé de référence (CS réf), des centres de santé communautaires (C.S.COM), des cabinets médicaux et des cliniques privées. Il abrite également 4 des 5 Centres hospitalo-universitaires du pays dont le centre hospitalo-universitaire Gabriel Touré, un des 2 hôpitaux de troisième référence du pays.

Notre étude a été réalisée dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré (voir carte).

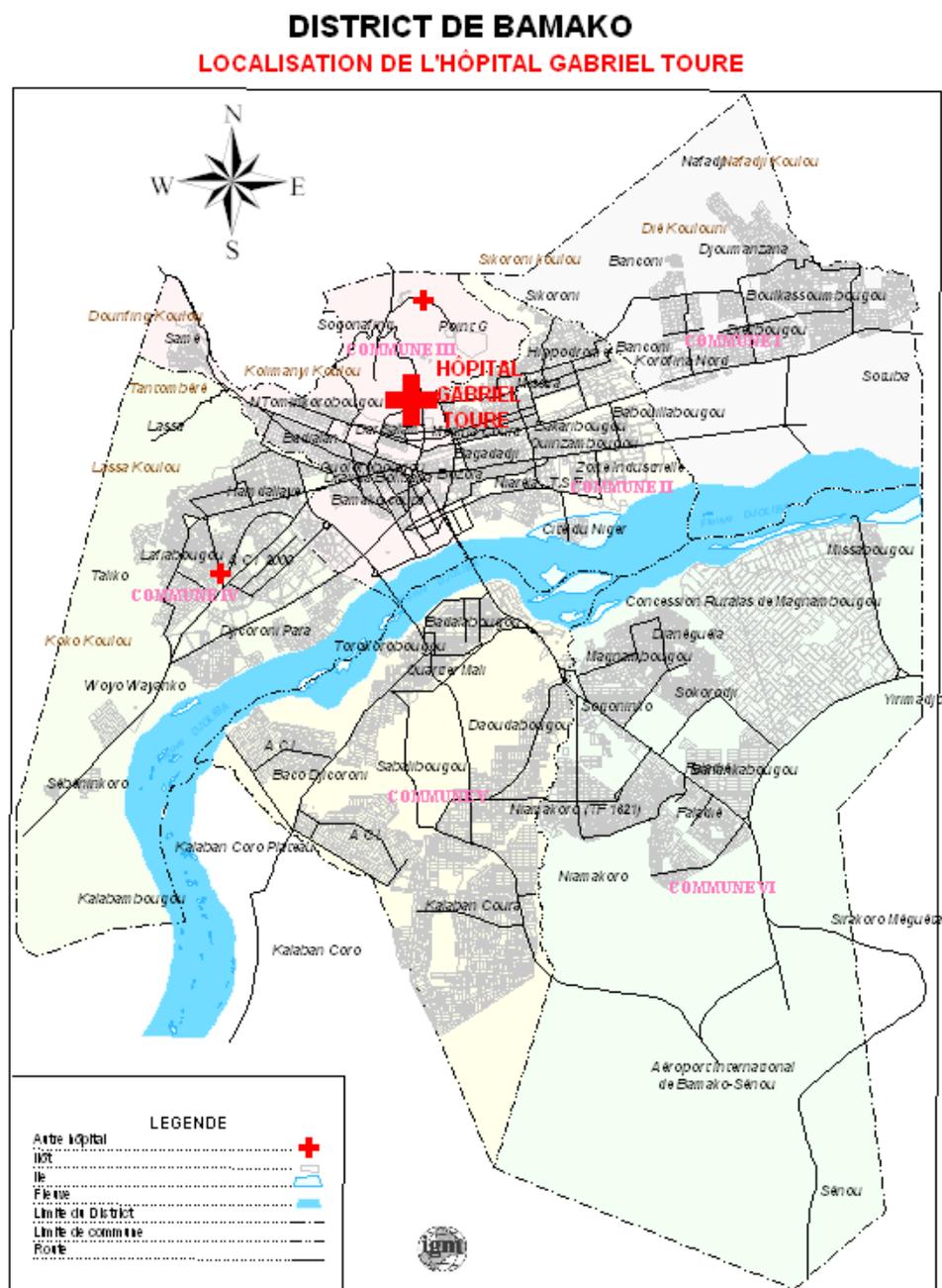


Figure II: Carte de base du district de Bamako (localisation de l'hôpital Gabriel Touré sur le plan du district de Bamako)

Source : Institut Géographique du Mali

Le département de la pédiatrie est composé de :

- Un service de néonatalogie et des urgences :
 - La néonatalogie : elle est composée d'une unité d'hospitalisation des nouveaux nés et d'une unité kangourou à l'étage.
 - Le service des urgences : est composées de 03 salles d'hospitalisation dont une grande salle contenant 5 grands lits et 7 berceaux, deux petites salles contenant chacune, au moins, 5 berceaux et une salle de consultation des urgences avec 2 tables au rez-de-chaussée.

- Un service de pédiatrie général composé d'une unité de pédiatrie I et II constituée de 6 salles contenant chacune 4 lits d'hospitalisation au rez-de-chaussée, une unité de pédiatrie IV constituée de 4 salles d'hospitalisation avec 4 lits par salle, et l'unité d'oncologie pédiatrique composée de 11 salles avec 1 lit dans chacune à l'étage, une consultation externe (au bloc administratif), faite de 4 salles avec 2 tables de consultation dans chacune.

- Un centre d'excellence composé d'une unité ARV, une unité PTEME, une unité de nutrition et une unité de suivi drépanocytose ; toutes au rez-de-chaussée.

Le personnel de la pédiatrie II est constitué de,

- 03 Professeurs de pédiatrie,
- 01 Maître assistant,
- 08 Pédiatres hospitaliers
- 03 Assistants médicaux

- 45 CES
- Les Thésards
- Les Externes
- 01 Interne titulaire
- 61 Infirmiers
- 17 Techniciens supérieurs
- 36 Techniciens de santé
- 36 Aides soignants
- 02 Secrétaires
- 01 Animatrice
- 18 Infirmiers contractuels de garde
- 04 Manœuvres

Les activités du service :

Elles sont constituées par : La formation théorique et pratique des médecins en spécialisation, des étudiants en médecine et des élèves des écoles socio-sanitaires.

- La consultation externe ; elle est payante et la majorité des malades viennent d'eux-mêmes en consultation. D'autres par contre sont référées par les centres de santé périphériques, les cliniques médicales du district et de l'intérieur du pays. La visite des malades hospitalisés est quotidienne et est effectuée par les médecins pédiatres, les médecins en cours de spécialisation, les étudiants et les infirmiers.
- Les gardes : elles sont assurées par le personnel paramédical, les étudiants en fin de cycle, les médecins en cours de spécialisation et supervisées par un médecin senior. Un staff est tenu tous les matins en vue d'apprécier les prestations de la garde. Participation du personnel comme

appui aux différents programmes nationaux de survie de l'enfant (PNLP, Nutrition, PNLT et Sida).

● Le C.V.D-Mali : a été créé par un accord entre le Ministère de la Santé et le Center for Vaccine Development de l'Université de Maryland, Baltimore (C.V.D-Maryland) en avril 2001.

Le but principal de C.V.D-Mali est la surveillance à base hospitalière et communautaire des infections bactériennes invasives chez les enfants répondant aux critères d'inclusion vus en consultation dans le service de pédiatrie. L'unité fonctionnelle de prise en charge de la drépanocytose a été créée en Février 2005. Le but principal de cette unité est la prise en charge et le suivi des enfants drépanocytaires.

2. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée de juin à août 2014 dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

3. Population cible :

Cette étude a porté sur les enfants âgés de 0 à 15 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré ayant bénéficié d'un traitement anti palustre pendant la période définie.

4. Critère d'inclusion et de non inclusion :

a) Critère d'inclusion :

- Etaient inclus tous les enfants de 0 à 15 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré ayant reçu un traitement anti palustre.

b) Critère de non inclusion :

N'étaient pas inclus :

- Les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré pour autres causes et n'ayant pas reçu de traitement anti palustre.

c) Taille de l'échantillon :

Il s'agissait d'un recrutement de 200 malades hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré ayant reçu un traitement anti palustre pendant la période d'étude. La taille a été fixée sur la base d'un choix raisonné prenant en compte les ressources disponibles.

d) Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude prospective des voies d'administration des anti-paludiques.

5. Technique de collecte des données :

La collecte des données s'est effectuée de la manière suivante :

- Remplissage des fiches d'enquête comportant les variables socio démographiques, cliniques et thérapeutiques (cf. annexe)
- Sélection des malades répondant au critère d'inclusion

6. Gestion et analyse des données :

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur SPSS.

7. Définition des variables :

a) Voies d'administration :

Elles regroupent la voie intramusculaire, la voie orale, la voie intraveineuse et intra rectale.

b) Diagnostic à l'entrée :

Ce sont des diagnostics posés après l'examen clinique d'un malade

c) Diagnostic à la sortie :

C'est l'hypothèse retenue à la suite du résultat des bilans, 48 à 72 heures après l'hospitalisation.

d) Le paludisme grave forme neurologique :

Dans notre étude le diagnostic de paludisme grave forme neurologique a été retenu en cas de goutte épaisse positive associée aux signes cliniques suivants : agitation, convulsion, coma, prostration et des signes biologiques à savoir Hypoglycémie (<2,2 mmol/L), Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques <15 mmol/L).

e) Le paludisme grave forme anémique :

La forme anémique a été retenue chez tous les enfants présentant une goutte épaisse positive, une pâleur et un taux d'hémoglobine inférieur à 5g.

f) Le paludisme grave forme mixte :

Dans notre étude, l'hypothèse de paludisme grave forme mixte associait la forme neurologique et anémique.

g) Les accidents rencontrés :

La douleur musculaire et l'inflammation locale au cathéter étaient évaluées suivant l'interrogatoire au près des parents ou par les infirmières lors des injectons. Dans la majorité des cas d'accident, la guérison était jugée favorable.

Le délai d'apparition de ces accidents était compris entre 48 et 72 heures.

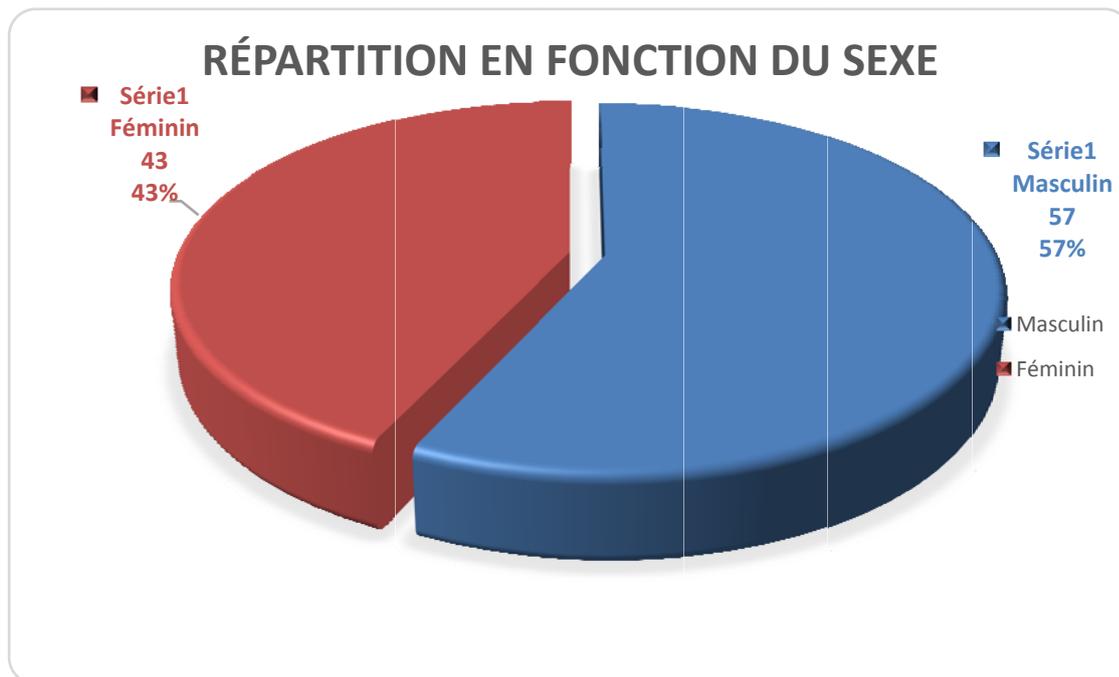
h) La durée du cathéter : elle variait entre 48 et 72 heures suivant la survenue de l'inflammation.

IV. RESULTATS

Répartition en fonction de la tranche d'âge

		Effectifs	Fréquences (%)
Tranche d'âge	0 - 5 ans	133	66,5
	6 - 10 ans	49	24,5
	11 - 15 ans	18	9
	Total	200	100

La tranche 0 - 5 ans était la plus représentée avec 66,5%



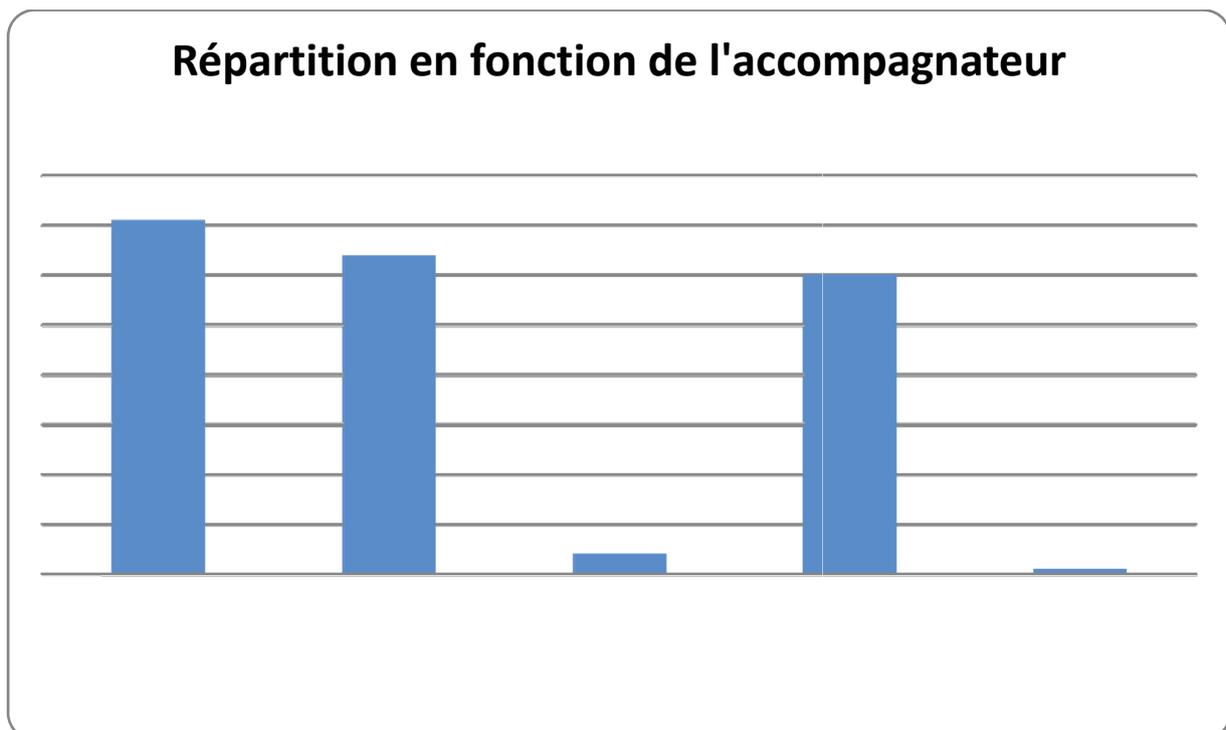
Le sexe masculin était le plus représenté

Répartition en fonction de la résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage (%)
Hors Bamako	84	42
Commune I	23	11,5
Commune II	5	2,5
Commune III	4	2
Commune IV	41	20,5
Commune V	24	12
Commune VI	19	9,5
Total	200	100

Près de la moitié des enfants habitaient hors Bamako soit 42,0%.

Répartition des malades en fonction de l'accompagnateur



Les pères étaient les plus à accompagner les enfants soit 35,5%.

Tableau II-Répartition en fonction du niveau d'instruction du père

Niveau d'instruction du père	Effectif	Fréquence(%)
Primaire	50	25,0
Secondaire	12	6,0
Supérieur	1	0,5
Ecole Coranique	10	5
Non scolarisé	125	62,5
Autre	2	1
Total	200	100

Les pères non scolarisés représentaient 62,5% ; 25% étaient du niveau primaire

Tableau III- Répartition des malades selon le niveau d'instruction de la mère

Niveau d'instruction de la mère	Effectif	Fréquence%
Primaire	28	14
Secondaire	5	2,5
Supérieur	2	1
Ecole Coranique	6	3
Non scolarisé	159	79,5
Total	200	100

Les mères étaient à 79,5% non scolarisées.

Tableau IV- Répartition des malades selon la profession du père

Profession du père	Effectif	Fréquence (%)
Fonctionnaire	7	3,5
Ouvrier	42	21,0
Commerçant	31	15,5
Paysan	83	41,5
Autre	37	18,5
Total	200	100

41,5% des pères étaient des paysans

Tableau VI- Répartition des malades selon la profession de la mère

Profession de la mère	Effectif	Fréquence (%)
Fonctionnaire	2	1
Ouvrière	2	1
Commerçante	8	4
Ménagère	181	91
Autre	6	3
Total	199	100

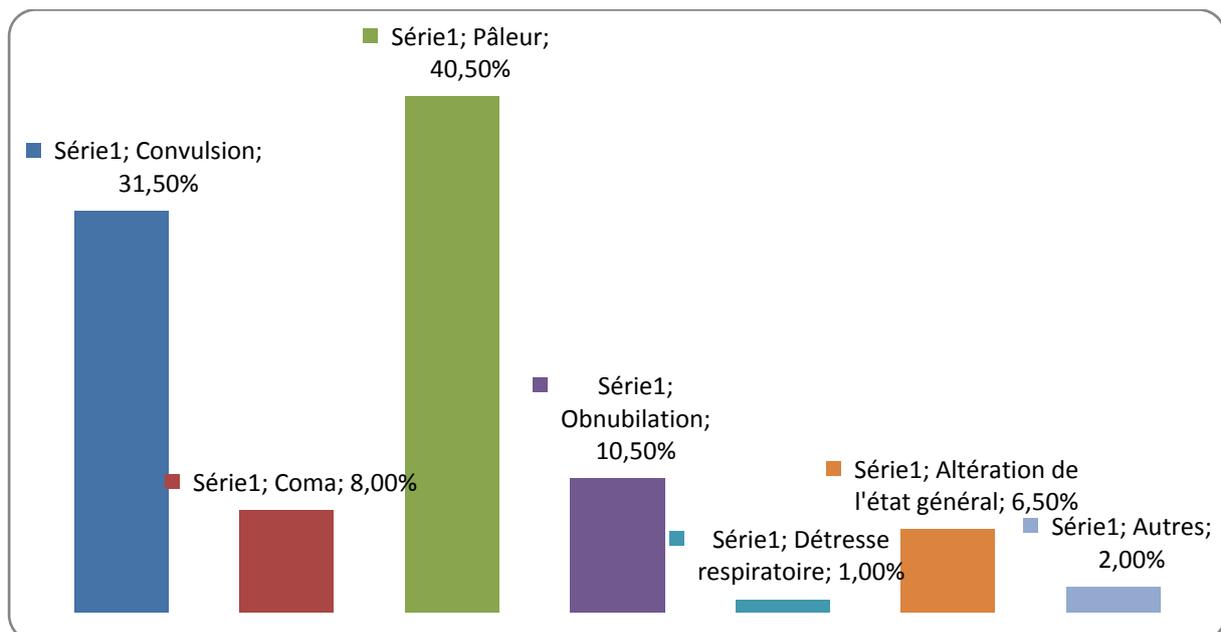
91,0% des mères étaient des ménagères.

Tableau V- Répartition en fonction de la notion d'antécédent d'hospitalisation

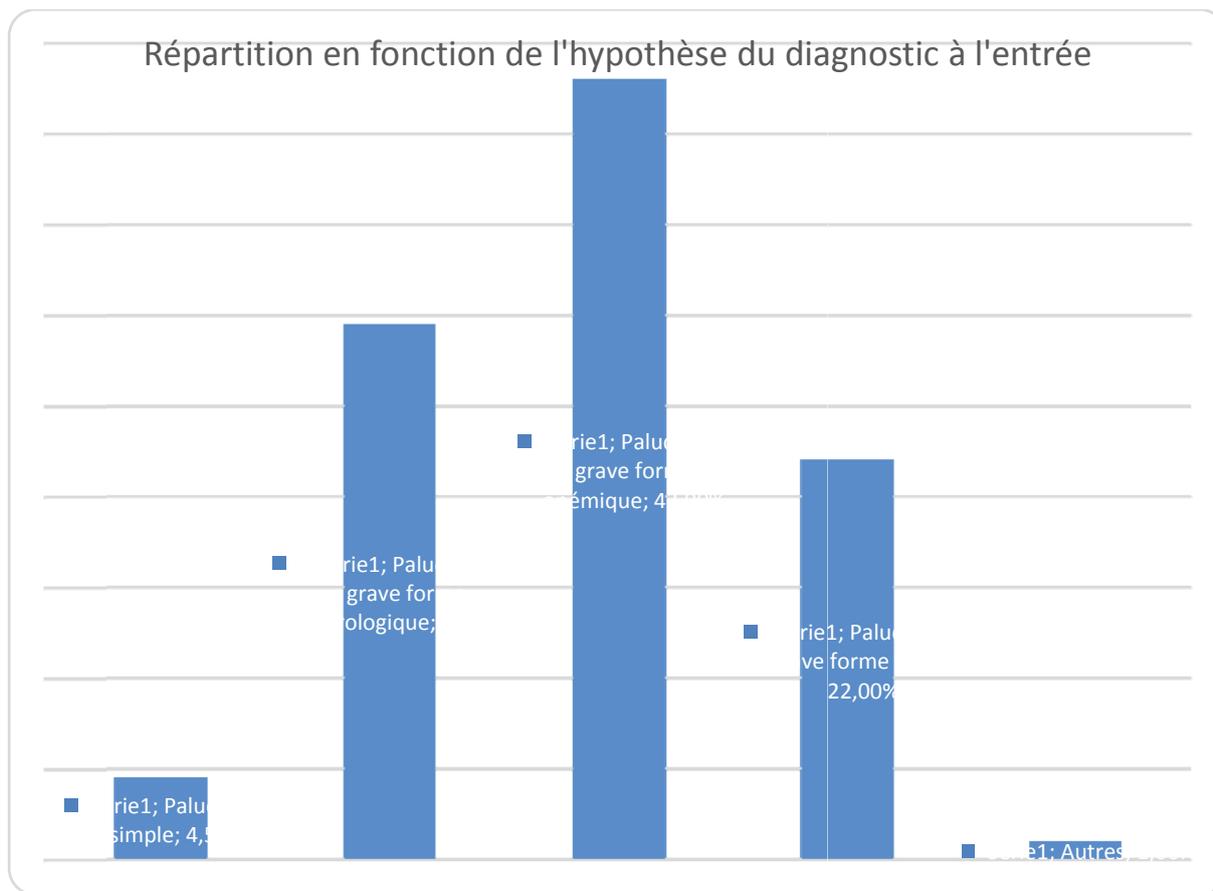
Antécédent d'hospitalisation	Effectif	Fréquence (%)
Oui	3	1,5
Non	197	98
Total	200	100

197 patients étaient à leur première hospitalisation (soit 98,5%)

Répartition en fonction du motif d'hospitalisation



La pâleur était le premier motif d'hospitalisation (40 %) , suivi des convulsion (32%)



Le paludisme grave, forme anémique, constituait l'hypothèse la plus fréquente soit 43%

Tableau VII- Répartition en fonction des prescripteurs

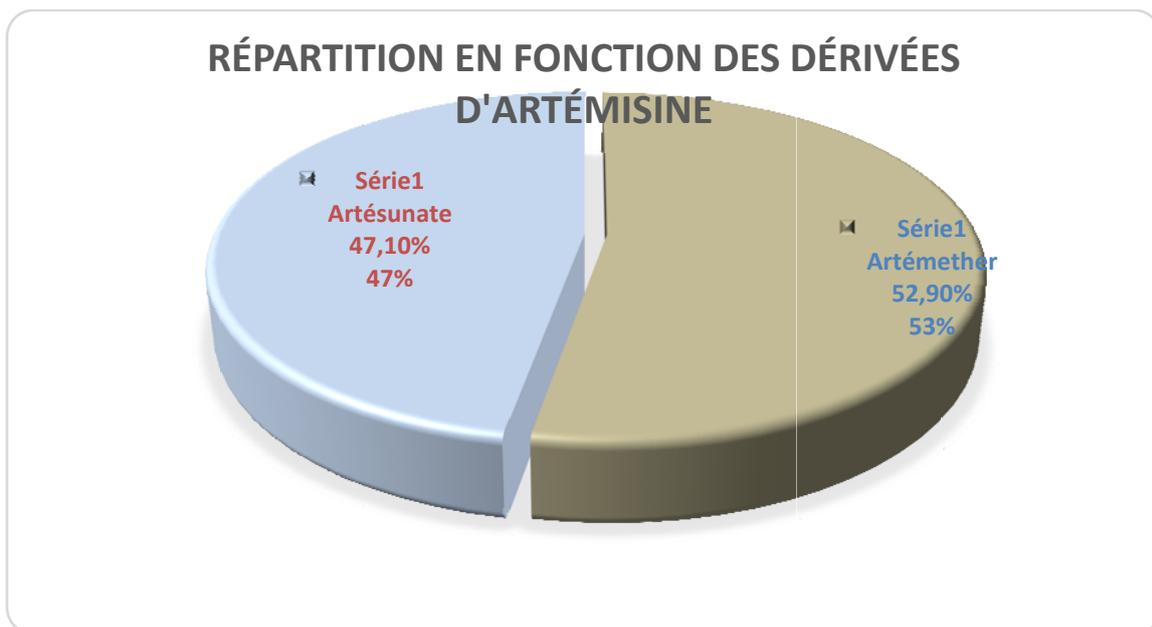
Prescripteur	Effectif	Fréquence (%)
CES	15	7,5
Interne	184	92
Etudiant	1	0,5
Total	200	100

Les faisant fonction d'internes constituaient les prescripteurs dans 92% sous la responsabilité des médecins pédiatres

Tableau VIII- Répartition en fonction du type de molécules utilisé durant l'hospitalisation

Type de molécule	Effectif	Fréquence (%)
La quinine et ses dérivées	11	5,5
L'artémisine et ses dérivées	189	94,5
Total	200	100

L'artémisinine et ses dérivées ont été les plus fréquemment données soit avec 94,5%



L'artémether était légèrement plus utilisé (53%) que l'artésunate (47%)

Tableau IX- Répartition en fonction de la forme galénique utilisée à l'admission

Formes galénique	Effectif	Fréquence (%)
Solution	192	96
Comprimé	8	4,0
Total	200	100

L'injectable était la forme la plus dominante avec 96 %

Tableau X- Répartition en fonction de la voie d'administration

Voies d'administration	Effectif	Fréquence (%)
Perfusion /IVD	9	4,5
IM	191	95,5
Total	200	100

La voie IM était la plus utilisée avec 95,5%

Tableau XI- Répartition en fonction des incidents et accidents rencontrés

Accidents	Sexe			
	Masculin		Féminin	
	Effectif	Fréquence%	Effectif	Fréquence (%)
Douleur	107	94	81	94,2
Abcès musculaire	1	1	0	0
Surinfection au cathéter	1	1	1	1,2
Inflammation locale au cathéter	5	4	3	3,5
Autre	0	0	1	1,2
Total	114	100	86	100

La douleur au niveau de la cuisse était l'incident le plus dominant avec 94% suivi d'inflammation locale au cathéter dans 4% des cas

NB. Un seul cas d'abcès (0.5%) a été observé suite à l'injection intramusculaire de la quinine

Tableau XII : Répartition en fonction du type de molécule utilisé à la sortie

Type de molécule	Effectif	Fréquence (%)
Les amino 4 quinoléïnes	3	1,5
Artémisinine et ses dérivés	196	98,5
Total	199	100

Dans 98,5% des cas, l'artémisinine et ses dérivés a été ont été utilisées

Tableau XIII- Répartition en fonction de la forme galénique utilisée à la sortie

Forme galénique	Effectif	Fréquence (%)
Solution	1	0,5
Suspension	1	0,5
Comprimé	197	99,0
Total	199	100

A la sortie la forme comprimée était la plus dominante avec 99%

Tableau XIV- Répartition en fonction de la voie d'administration utilisée à la sortie

Voie d'administration	Effectif	Fréquence (%)
IM	1	0,5
Oral	198	99,5
Total	199	100,

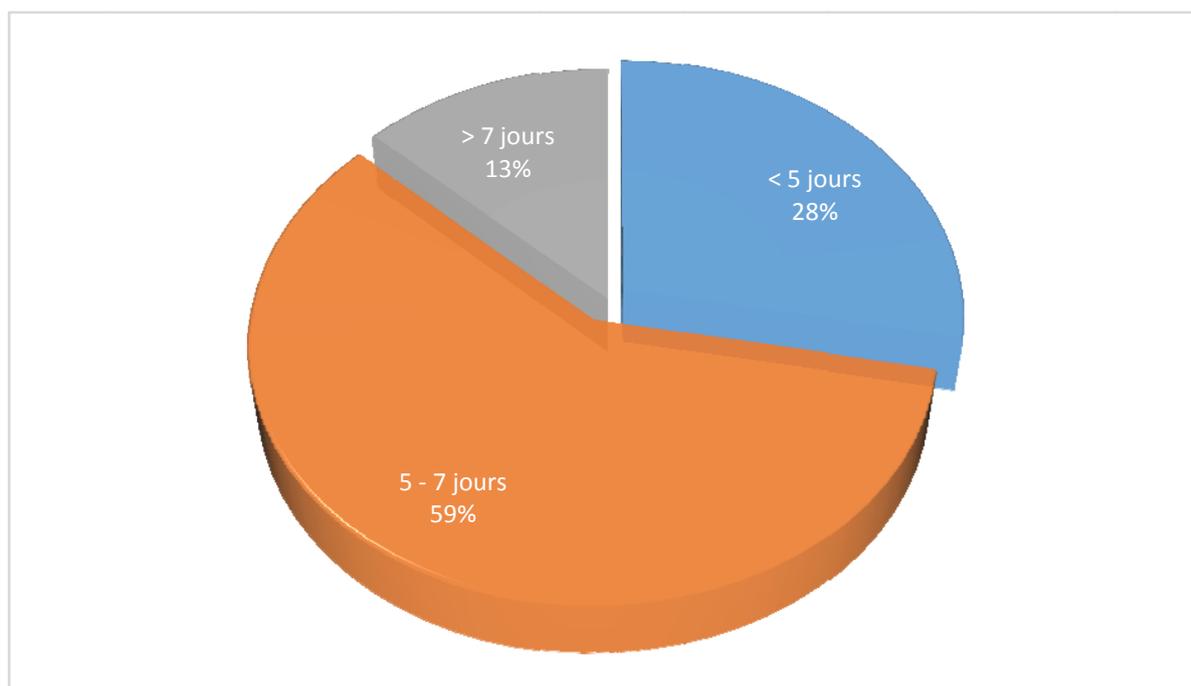
Presque tous les patients ont été mis sous voie orale à la sortie

Tableau XV- Répartition en fonction de la durée du traitement

Durée	Effectif	Fréquence (%)
1 - 2 jours	3	1,5
3 - 5 jours	192	96,5
> 5 jours	4	2
Total	199	100

96,5% de nos patients avaient une durée de traitement comprise entre 3 et 5 jours soit une durée moyenne de traitement de 4 jours.

Figure IV REPARTITION EN FONCTION DE LA DUREE D'HOSPITALISATION



59% de nos patients avaient une durée d'hospitalisation comprise entre 5 et 7 jours soit une durée moyenne d'hospitalisation de 6 jours.

Tableau XVI- Répartition en fonction du devenir des malades

Devenir	Effectif	Fréquence (%)
Guéri sans séquelles	199	99,5
Décédé	1	0,5
Total	200	100

99% de nos patients ont été déclarés guéris sans séquelles

V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Cette étude a eu des limites, elle aurait du concerner tous les services de la pédiatrie mais dans le souci de mieux surveiller les malades, elle a été limitée à un seul pavillon.

1. Les données sociodémographiques :

Au terme de notre étude, il est apparu que le sexe masculin était plus dominant avec 57%. Nous avons trouvé un sexe ratio de 1,32 en faveur du sexe masculin. Ce résultat est conforme à celui rapporté par Camara A. [34]

La tranche d'âge 0-5ans était la plus représentée avec 66,5%. Ce résultat est comparable à celui rapporté par Djiré A. [35]et à d'autres études effectuées dans le monde. [26]Il pourrait s'expliquer par leur fragilité qui les prédispose aux complications de pathologies infectieuses, nutritionnelles et aux infections palustres.

Les mères non alphabétisées représentaient 79,5%. Là, nos résultats se rapprochent de ceux de Camara A. qui a trouvé 76% [34].

Quarante deux pour cent (42%) de nos patients venaient hors de Bamako. Mais à l'intérieur de Bamako, les communes IV et V étaient les plus représentées avec respectivement 20,5% et 12%. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que la population vivant hors Bamako a un niveau d'instruction plus bas et un niveau économique faible. La plupart de ces enfants sont déjà traités traditionnellement avant la consultation.

2. Les aspects cliniques :

2.1. Les motifs d'hospitalisation :

Les motifs d'hospitalisation de notre population d'étude étaient dominés par le syndrome anémique dans 40,5% suivi de convulsion soit 31,5%. Ce résultat est comparable à celui de Camara A. [34] qui a trouvé 40% mais contraire à celui de Djiré A. [35] qui a trouvé 13% pour l'anémie et 43,9% pour la convulsion.

Cela pourrait s'expliquer par les erreurs diagnostiques à l'admission mais aussi et surtout par la période d'étude (la période d'étude de Djiré A. a coïncidé avec la forme neurologique du paludisme).

Cependant, une autre explication pourrait également venir de la taille de l'échantillon qui est plus grande chez Djiré A.

2.2. Les hypothèses diagnostiques à l'admission :

A l'admission le paludisme grave forme anémique constituait l'hypothèse la plus fréquente avec 43%. Le neuropaludisme constituait 29,5% suivi du paludisme grave forme mixte et du paludisme simple soit respectivement 22% et 4%. Ce résultat est contraire à celui de Djiré A. [35] qui a trouvé comme première hypothèse le neuropaludisme avec 55,1% suivi de la forme anémique avec 17,1%.

Ce résultat s'explique par le fait que, dans notre étude, le motif d'hospitalisation était dominé par le syndrome anémique.

Trois jours plus tard, des modifications diagnostiques étaient remarquables. Le paludisme grave forme neurologique représentait 46% et la forme anémique dont la fréquence n'a pas totalement varié était de 46%. Cependant, on notait une énorme réduction des

hypothèses de paludisme grave forme mixte qui ne représentaient plus que 8%.

Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait qu'un certain nombre d'hypothèse de paludisme grave forme anémique posé cliniquement sont modifiées après le bilan biologique c'est-à-dire taux d'hémoglobine > 5g/dl.

3. Le profil du prescripteur :

Dans les différentes stratégies de prise en charge, les prescriptions ont été effectuées par les étudiants en médecine faisant fonction d'interne dans 92% des cas contre 7,5% des médecins en spécialisation sous la responsabilité des pédiatres. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les dossiers sont surtout rédigés par les faisant fonction d'interne. Il faut rappeler que les prescriptions dans certaines situations ont pu être faites par les étudiants en médecine sous la responsabilité des CES ou des FF (faisant fonction d'interne). Ce résultat de notre étude est comparable à celui de Djiré A. [35] qui avait observé que 99,7% des prescriptions étaient réalisées par les faisant fonction d'interne.

4. Aspect thérapeutique :

4.1. Types de molécules :

Les dérivés d'artémisinine ont été les plus utilisés avec 94,5% contre 5,5% pour la quinine. Ce résultat est comparable à celui de Djiré A. qui a trouvé 55,2% pour les dérivés d'artémisinine contre 40,6% de quinine. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la politique nationale recommande l'utilisation des dérivés de l'artémisinine dans la prise en charge du paludisme grave. Il pourrait également s'expliquer par le risque d'hémodilution constaté avec l'administration de la quinine car elle est

administrée dans un soluté de glucose. Pour un bon choix de traitement de relai, les dérivés d'artémisinine en forme orale ont occupé 98,5% à la sortie. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'OMS recommande d'utiliser les CTA, dans la prise en charge du paludisme simple.

A l'admission la forme galénique la plus utilisée était la forme injectable avec 96%. Leur biodisponibilité (rapidité d'action) pourrait justifier l'utilisation de cette forme en urgence comme traitement de premier choix. A la sortie, la forme galénique la plus prescrite était la forme comprimée dispersible dans 99% des cas. Ceci pourrait s'expliquer par la possibilité des patients à utiliser ces formes avec l'évolution favorable.

Les critères de choix des voies d'administration étaient liés à la gravité de l'état clinique. Systématiquement tous les patients hospitalisés ont reçu des molécules administrés soit par voie intramusculaire, soit par voie intraveineuse à l'admission avant d'être mis sous voie orale.

Bien vrai que la voie intraveineuse soit la mieux indiquée dans les urgences, du fait de la pénétration directe du médicament dans le courant circulatoire, permettant ainsi un meilleur passage tissulaire, dans notre étude, la voie intra musculaire était la plus dominante à l'admission avec 95.5%. Ceci pourrait s'expliquer non seulement par l'absence de protocoles pour l'administration de l'artésunate en intra veineuse dans le service, la disponibilité de l'artémether dans le kit au niveau de la pharmacie mais aussi par les difficultés liées au protocole de surveillance de la perfusion de la quinine car elle est administrée sur 4heures toutes les 8heures.

Ce résultat est contraire à celui de Djiré A. [35] et de Camara A. [34] qui avaient observé respectivement 47,3% et 76,6% pour la voie intraveineuse. Ce résultat contraire vient du fait que la forme anémique du paludisme, qui est une contre indication à la perfusion de quinine pour risque

d'hémodilution, était la plus fréquente. Il s'explique également par le protocole d'utilisation des dérivées d'artémisinines dans le service.

A la sortie, la prédominance de la voie orale était nette avec 99%. Ceci pourrait s'expliquer par l'évolution favorable de l'état clinique du patient et le choix de cette voie comme traitement de relais à ce stade.

5. Les accidents rencontrés :

Les accidents liés à l'administration médicamenteuse étaient essentiellement dominés par la douleur locale du site d'injection (cuisse) dans 94% des cas suivi d'inflammation locale au cathéter avec 4%. Par ailleurs, un cas d'abcès de la cuisse suite à l'injection de la quinine en IM a été noté. Ce résultat est supérieur à celui obtenu à Libreville (Gabon) qui offre un cas d'abcès de la cuisse sur 450 patients suite à l'injection de la quinine en IM [35].

L'abcès musculaire s'explique par la toxicité neuromusculaire connue de l'injection intramusculaire de la quinine (paralysie du sciatique, abcès musculaire, nécrose musculaire). La non qualification du personnel médical pourrait éventuellement être une autre cause.

Par contre, à part la douleur locale du site d'injection, aucun accident grave, lié à l'utilisation des dérivés de l'artémisinine, n'a été constaté.

Malgré que cette étude soit une première sur les voies d'administration des antipaludiques dans le service de pédiatrie, les accidents graves liés à l'utilisation des dérivés d'artémisinine ne ressortent pas dans la littérature.

Au terme de notre travail, il ressort que 59% des patients avaient une durée d'hospitalisation comprise entre 5 et 7 jours, inférieur à 5 jours dans 28% des cas et supérieure à 7 jours dans 13% des cas.

La durée d'hospitalisation supérieure à 5 ou 7 jours s'explique par le fait que les enfants restent asthéniques pendant longtemps, malgré un bon traitement.

En fin nous avons noté, sur le plan de l'évolution, 99% des patients sortis guéris sans séquelles. Un cas de décès a été constaté.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION :

Dans cette étude des voies d'administration des antipaludiques utilisés dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré, la fréquence d'administration par voie injectable était apparue plus importante au cours de l'hospitalisation avec la voie intra musculaire en tête de liste.

Le critère de choix était lié à la gravité de l'état clinique. Systématiquement tous les patients hospitalisés ont reçu des molécules administrées soit par voie intra musculaire ou par voie intra veineuse.

Quatre vingt dix huit virgule cinq pour cent (98,5%) de nos patients avaient une durée d'hospitalisation de 5 à 7 jours.

Il n'a pas été noté de complication liée aux injections intra veineuses. Cependant un cas d'abcès de la cuisse post injectionnelle intra musculaire a été noté.

1. RECOMMANDATIONS

❖ Au ministère de la santé :

- Rendre disponible l'artésunate intraveineuse et l'artémether injectable,
- Rendre disponible les CTA.

❖ A la direction hospitalière :

- Former le personnel infirmier à l'administration des antipaludiques à l'enfant hospitalisé,
- ❖ Au service de la pédiatrie :
- Élaborer un schéma d'utilisation des dérivés d'artémisinine (en particulier l'artésunate en IVD)
- ❖ Au personnel soignant :
- Minimiser la fréquence d'utilisation de la quinine en intramusculaire,
 - Dans l'unité de soins, écrire et respecter les procédures d'utilisation et d'administration des médicaments pédiatriques.
 - Rechercher toujours les complications liées à l'administration des antipaludiques chez l'enfant au cours de l'hospitalisation.
 - Eviter d'utiliser l'amodiaquine en monothérapie dans la prise en charge du paludisme.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Biron P.

« Les Aléas de nos prescriptions », Rev Prescr 1993, pp 132, 470- 472

2. Impicciatore P, Choonara I,

Status of new medicines approved by the medicines evaluation agency regarding paediatric use.Br J clin Pharmacol 1999, pp 15-18.

3. E. Autret, D.Vasmant,

Détermination de la Posologie des Médicaments en Pédiatrie, Thérapie 1995 pp 50, 4 381.

4. Anonyme, Aide mémoire,

OMS N°94, Octobre 1998.

5. Anonyme, VIDAL 2000

Edition. <http://www.vidal.fr>. p1568 77eme

6. Gbary A R. Ouedrago ,JB. Guigemde, TR. Roisin A,

Le Traitement des Accès Palustres : connaissances et attitudes pratiques des personnels de santé en zone urbaine (Bobo_Dioulasso ; Enquête sur l'Approvisionnement en Antipaludéens : Med, Afr. Noire Burkina-Faso, 1988, pp 911_915.

7. DIANI F,

Evaluation de la Situation Sanitaire au Mali, Thèse, Pharm., N°26, Bamako 1988, pp 89

8. Anonyme,

OMS « Rapport de la division de la Santé de développement de l'enfant » OMS, Genève 1996-1997.

9. Dieppe P, Cushnagh J, Jasani M K, McCrae F, Watt A,

Two year placebo controlled trial of non/steroidal anti inflammatory therapy in osteoarthritis of the knee joint.

BRY Rhumatol, 1993 pp 395-600.

10. DIAWARA F. M.

Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à l'hôpital Gabriel TOURE. Thèse de Med, Bamako 1988, pp 88.

11. GENTLINI M.

Médecine tropicale : In Paludisme. 5ème édition. Paris. Flammarion
Médecine-sciences 1993 : pp 91-122.

12. Association française des Enseignants de Parasitologie (AFEP).

(1998). Parasitologie Mycologie. Format utile éd, Paris, 108-126p.

13. Professeur Pierre Aubry.

Médecine tropicale : diplôme de médecine tropicale des pays de l'océan indien, paludisme actualités 2013, mise jour le 02/10/2013, p. 1

14. SIDIBE O. M,

Étude d'argémone mexicanalinn dans le traitement traditionnel du paludisme non compliqué dans le village de Missidougou région de Sikasso – Mali, thèse de pharmacie, 2006, p. 24-29

15. Thérèse Duriez, Lucien Dujardin, Daniel Afchain. Paludisme

Copyright: Laboratoire de Parasitologie Faculté de Pharmacie BP 83
59006 Lille cedex. Dernière mise à jour: 2/07/02, 12:55:54

16. DIAKITE M.,

Laboratoire Immuno Génomique, MRTC/FMPOS BP 1805, Bamako, Mali,
p. 34

17. Maïmouna H.,

Effets, de l'âge des types d'hémoglobine et de souches parasitaires sur la
réponse immunitaire IgG-anti palustre chez les enfants de Kéniéroba,
Commune Rurale de Bancoumana, Mali
Thèse de Pharmacie, Bamako 2014

18. Thérèse Duriez, Lucien Dujardin, Daniel Afchain. Paludisme

Copyright: Laboratoire de Parasitologie Faculté de Pharmacie BP 83
59006 Lille cedex. Dernière mise à jour: 2/07/02, 12:55:54 ,

19. OMS.

Paludisme. Aide-mémoire n°94. Mars 2013

20. DOUMBO O.

Epidémiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquino-résistance.
Essai de stratégie, contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés
de fenêtre associée au traitement systématique des accès fébriles. Thèse
de Doctorat, sciences biologiques (parasitologie, pathologie, écologie),
MONPELLIER, 1992.

21. ANOFELE 2014, p.19

22. Aubry P.

Médecine tropicale : diplôme de médecine tropicale des pays de l'océan
indien, paludisme actualités 2013, mise jour le 02/10/2013, p. 7

23. Aubry P.

Médecine tropicale : diplôme de médecine tropicale des pays de l'océan indien, paludisme actualités 2013, mise jour le 02/10/2013, p. 9

24. ANOFELE 2014, p.23

25. Hviid L.

Le paludisme de la femme enceinte. Med. Trop., 2006, 66, 130-132.

26. DJADOUK. E.

Erreurs d'administration médicamenteuse chez l'enfant à l'hôpital de TSEVTE (Togo)

27. Hviid L.

La lutte anti vectorielle. Méd. Trop., 2009, 69, 107-207.

28. OMS.

Prévention et traitement du paludisme à Plasmodium falciparum résistant à l'artémisinine: mise à jour à l'intention des voyageurs internationaux. REH, 2010, 85, 195-196.

29. Carles G.

Etat des lieux, avancées et attentes dans le traitement et la prévention du paludisme pendant la grossesse. Méd. Trop., 2011, 71, 335-338.

30. Rogier C.

Le défi de la vaccination antiparasitaire sous les tropiques. Med. Trop., 2007, 67, 328-334.

31. Levesque B et Boucard F,

« L'Opinion des parents sur les Risques d'Intoxications Accidentelles pour leurs enfants : Enquête » Ann. Pédiatre 1977 pp 197-202

32. Jonville AP, Autret E, Bavoux F, Bertrand P, Barbier P, Gauchez.

AS. Characteristics of medication errors in pediatrics

33. Jonville-Béra AP, Autret-Leca E,

Pharmacovigilance pédiatrique Principes et données récentes. Revue
Internationale de Pédiatrie 1998 pp 29 ,38-43.

34. Camara A.

Etude épidémiologique Des voies d'administration médicamenteuse dans
le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Toure
Thèse de médecine, Bamako 2006

35. Djiré A.

Etude des antipaludiques utilisés dans le service de pédiatrie du CHU-
GABRIEL TOURE de Septembre 2008 à Février 2009 ;
Thèse de médecine, Bamako 2009

QUESTIONNAIRE ENQUETE THESE

A l'admission

Q1.Date...../..... /2014

Q2. Prénom..... Nom.....

Q3.L'âge du malade: /__ /

1= 0-5 ans

2= 6-10 ans

3= 10-15 ans

Q4.Le sexe du malade: /__ /

1= masculin

2= féminin

Q5.Adresse du Domicile/__/

1= hors Bamako

VI

2=commune I

3=commune II

4= commune III

5=commune IV

6= commune V

7= commune

Q6.Tuteur ou parent accompagnant le patient : /__/

1= Père 3= Parent adoptif

2= Mère 4= Autres

Q 7. Le niveau d'instruction du Père : /__/

1. Primaire

4. Ecole coranique

2. Secondaire 5. Non scolarisé

3. Supérieur 6. Autres

Q 8. Le niveau d'instruction de la Mère : /__/

1. Primaire

4. Ecole coranique

2. Secondaire 5. Non scolarisé

3. Supérieur 6. Autres

Q 9. Profession du père : /__/

1. Fonctionnaire

4. paysan

2. Ouvrier

5. Autres

3. Commerçant

Q 10. Profession de la mère : /__/

1. Fonctionnaire

4. ménagère

2. Ouvrière

5. Autres 3. Commerçante

Q 11. Antécédent d'hospitalisation : /__/

1=oui

2=non

NB : si oui précision

.....

Q 12. Motif d'hospitalisation : /_/_/

- 1- Convulsion 4. Obnubilation 7. Autres
2- Coma 5. Détresse respiratoire
3- Pâleur 6. Altération de l'état général

Q 13. Hypothèses diagnostiques à l'entrée : /_/_/

- 1- Paludisme simple 4. Paludisme grave forme mixte
2- Paludisme grave forme neurologique 5. Autres
3- Paludisme grave forme anémique

Q 14. Prescripteur: /_/_/

- 1= Pédiatre 3. Interne
2=CES 4=Etudiant

Q 15. Classes thérapeutiques: /_/_/

1. La quinine et ses dérivées
2. Les amno-4-quinoléines
3. Artémisine et ses dérivés

Q 16. Formes galéniques : /_/_/

- 1-Solution 2- Suspension
3- comprimé

Q 17. Voies d'administration

1. Perfusion 4. IR.
2. IV 5. Orale
3. IM

Q18_ les incidents et accidents après administration : /_/_/

- 1=douleur 2=abcès musculaires 3=surinfections au cathéter
4=inflammation locale au cathéter 5=inflammation musculaire 7=autres
6=impotence fonctionnelle

FICHE SIGNALÉTIQUE :

NOM : Fomba

PRENOM : Harouna

TITRE DE LA THESE :

Etude des Voies d'Administration des Anti –Paludiques dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de juin a octobre 2014

ANNEE : 2014-2015

VILLE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : Mali

LIEU DE DEPÔT : Bibliothèque de La Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

SECTEUR D'INTERÊT : Santé publique

RESUME :

De juin à octobre 2014, nous avons fait une étude des voies d'administration des antipaludiques dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré. Notre étude a concerné 200 cas. Les dérivés de l'artémisinine ont été les plus utilisés avec un total de 189 prescriptions soit 94, 5%.

A l'admission les formes injectables ont été les plus utilisées avec 96% des cas. Les voies d'administration les plus utilisées étaient la voie intramusculaire avec 95,5%.

MOTS CLE : étude, antipaludique, pédiatrie, voie d'administration

SUMMARY:

From June to October 2014, we made a study of antimalarial routes of administration in the pediatric department of the CHU Gabriel Touré. Our study included 200 cases. The artemisinin derivatives were the most used with a total of 189 prescriptions, 94, 5%.

On admission, injectable forms were most used with 96% of cases. The most used routes of administration were intramuscularly with 95, 5%.

KEY WORDS: study, malaria, pediatric, route of administration

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au Nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.

Je le Jure