

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali
Un peuple Un But Une Foi

**UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO**

FACULTÉ DE MÉDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Année universitaire : 2011-2012

N° /...../

TITRE

**ETUDES DES EFFETS INDESIRABLES CONSECUTIFS A
L'UTILISATION D'UNE COMBINAISON THERAPEUTIQUE A BASE
D'ARTEMISININE (CTA) : ARTEMETHER- LUMEFANTRINE
AU CENTRE DE SANTE COMMUNAUTAIRE DE DJICORONI
PARA (ASACODJIP) A BAMAKO.**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Pour obtenir le grade de **DOCTEUR** en Médecine (Diplôme D'ÉTAT)

Par **Pia TOUNKARA**

Jury

Président : Pr **Soukalo DAO**

Membre **Dr Oumar GUINDO**

Codirecteur : **Dr Sékou BAH**

Directeur : Pr **Saibou MAIGA**

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

A Dieu :

Le père tout puissant et le miséricordieux de nous avoir accordé la vie, la force, le courage et la santé pour réaliser ce travail

Au Seigneur Jésus Christ.

Notre sauveur, qui m'a permis de mener à bien ce travail et voir ce jour que j'attendais tant.

A mon défunt père Toussaint Tounkara.

Cher regretté papa, j'aurais aimé que tu sois là pour voir s'accomplir le couronnement de mes dures années de sacrifice.

Mais hélas, trop tôt le destin inévitable de la mort t'a arraché à l'affection de tous.

Puisse ce travail être un grand hommage que je rends à ta mémoire.
Père, les mots me manquent pour exprimer ma profonde gratitude.
Merci de m'avoir inscrit à l'école.
Que le tout puissant t'accorde le repos de ton âme.

A ma mère Marie Madeleine Soucko.

Brave femme, parmi des femmes et des hommes, des grands et des petits.

Tu as guidé mes premiers pas dans la vie et travaillée durement pour que tous tes enfants aient une assise solide pour affronter le dur combat de la vie.
Ton infinie tendresse, tes sacrifices, tes bénédictions, tes encouragements, tes câlins, tes longues prières ne m'ont jamais fait défaut.

Chère Maman, merci pour le souci que tu as toujours eu pour la réussite de tes enfants.

Sois heureuse en ce jour, où une de tes filles te fait voir atteindre un de tes objectifs.

Ce travail est le fruit de ta patience et de tes sacrifices.

Je ne trouverai jamais assez de mots pour exprimer toute ma tendresse et tout mon amour.

Puisse Dieu le tout puissant t'accorder longévité pleine de santé, car j'aurai toujours besoin de toi pour guider mes pas.

A mon mari Dr Noel Konaté.

Les mots me manquent pour exprimer ici toute l'affection que j'ai pour toi.

Ton amour, ta fidélité, ton soutien moral et matériel, tes conseils m'ont été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail.

Soit assuré cher compagnon, de mon amour et de ma fidélité.

Que le DIEU d'Amour nous guide et nous protège.

A mes frères et sœurs.

Jean Marie, Nicolas, Raymond, Gabriel, Joseph, Awa, Thérèse, Marguerite, Marie, Philomène,

Vous n'avez jamais manqué de m'entourer de la chaleur familiale durant ces longues années d'études. Je prie Dieu pour le raffermissement du lien fraternel.

A mes tontons.

Je ne vous remercierai jamais assez.

Recevez ici toutes mes reconnaissances

A mes tantes.

Trouvez ici l'expression de ma considération

A mes cousins et cousines.

Merci pour vos soutiens qui ne m'ont jamais fait défaut.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont à (aux) :

A la famille Tounkara à Kita, Bamako, Cotonou.

A la famille Konaté à Kita, Bamako.

A la famille Keita à Kita, Bamako

Tous mes Maîtres de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS) de Bamako pour la qualité des enseignements que vous nous avez dispensés tout au long de notre formation.

Aux docteurs : Mady Cissoko ; Fadiala Keita

Votre collaboration a été d'un intérêt particulier pour nous, en tant que chercheur dévoué, notamment dans la qualité des conseils donnés.

Vous nous avez assisté aussi bien de près que de loin.

Veillez accepter ici notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements.

Au docteur : Youssouf Traoré.

Les mots me manquent pour exprimer avec exactitude les sentiments que j'ai pour vous.

Puisse le bon DIEU renforcer cette relation. Vos conseils, vos soutiens, vos critiques ont été d'un apport précieux dans la réalisation de ce travail.

Merci infiniment.

Aux personnels de l'ASACODJIP.

Dr Ibrahim Traoré, le Président, Kadi, Djelika, Sidiki, Mariam, Demba

A mes amies: Tenin Diawara, Awa Niélé Diarra, Fatim Konaté, Awa Konaté

Trouvez ici le couronnement de votre franche et sincère collaboration et de partage.

Mes remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui de près ou de loin n'ont ménagé aucun effort dans mon accompagnement tout au long de mon cursus scolaire et universitaire.

Qu'ils en soient vivement remerciés.

A notre maître et président du jury : Pr Sounkalo Dao

- ✓ **Chef de service des maladies infectieuses et tropicales du CHU-PG**
- ✓ **Professeur titulaire en maladies infectieuses et tropicales**
- ✓ **Président de la société malienne de pathologies infectieuses et tropicales**
- ✓ **Membre de la société africaine de maladies infectieuses et de la Société de pathologies infectieuses de langue française**
- ✓ **Chef du DER de la médecine à la faculté de médecine et d'odontostomatologie.**
- ✓ **Responsable de l'enseignement clinique de maladies infectieuses à la faculté de médecine et d'odontostomatologie de Bamako**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations .Votre rigueur, votre dévouement pour le travail bien fait, votre disponibilité constante à partager votre expérience scientifique font de vous un maître apprécié de tous.

Cher maître Recevez, l'expression de notre plus profond respect.

A notre maître et juge : Dr Oumar Guindo

- ✓ **Médecin en santé publique**
- ✓ **Médecin du CSREF de la commune IV**

Cher Maître

En acceptant d'apprécier ce modeste travail, vous contribuez à son indispensable amélioration. Votre grande disponibilité, votre simplicité, votre abord facile, votre assiduité dans le travail font de vous un encadreur exemplaire.

Cher maître, permettez nous de vous adresser nos sincères remerciements.

A notre maître et co-directeur : Dr Sékou Bah

- ✓ **Maitre assistant en pharmacologie à la FPHAR**
- ✓ **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU-PG**

Cher maître

Votre générosité à transmettre vos connaissances, votre abord facile, vos larges connaissances pharmaceutiques, votre honnêteté intellectuelle, ont satisfait notre admiration. Nous sommes très fiers et très honorés d'être comptés parmi vos disciples.

Cher maître, c'est un immense plaisir de vous manifester ici, solennellement notre profonde gratitude et notre sincère remerciement.

A notre maître et directeur de thèse : Pr Saibou Maiga

- ✓ **Maitre de conférences en législation à la FPHAR**
- ✓ **Membre du comité d'éthique à la FMPOS**
- ✓ **Pharmacien titulaire de l'officine du PG**

Cher maître

Le courage, le sérieux, l'intégrité nous semblent des qualités irréfutables d'un homme admirable. Ces vertus que vous incarnez ont forcé notre admiration et font de vous une référence.

Permettez-nous de vous remercier, cher maître, de la confiance que vous nous avez faite en acceptant de nous proposer ce travail.

Recevez ici, cher maître, toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements.

Sommaire	Pages
INTRODUCTION	4
OBJECTIFS.....	6
GENERALITES.....	7
METHODOLOGIE.....	30
RESULTATS.....	40
COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	48
CONCLUSION.....	55
RECOMMANDATIONS.....	56
RESUME.....	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	59
ANNEXE	67

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

AC : Anticorps

Ag : Antigène

AQ : Amodiaquine

BCS : Blantyre Score Coma

Cp : Comprimé

CQ : Chloroquine

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artemisinine

CS Réf : Centre de santé de Référence

CSCOM : Centre de Santé communautaire

DHPS : Dihydroptéroate Synthétase

DHFR : Dihydrofolate Réductase

DISP : Dispersible

ECT : Echech Clinique Thérapeutique

EIM : Effets Indésirables des Médicaments

E: Effectif

G.E : Goutte Epaisse

Gp : Glycoprotéine

Hb : Hémoglobine

Hte: Hématocrite

HRP: Histidin-Rich-Protein

IgM : Immunoglobine M

IS: Indice Splénique

IP : Indice Plasmodique

Kg : Kilogramme

L : Litre

LDH : Lactate Déshydrogénase

mm³ : Millimètre cube

mmol/L : Milli mole par litre

MII : Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAS : Pression Artérielle Systolique

PEC : Prise En Charge

PCR : Polymérase Chain Réaction

PNC: Paludisme Non Complicé

PVE : Paludisme Viscéral Evolutif

PSB : Poudre pour Suspension Buvable

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCPA : Réponse Clinique et Parasitologie Adéquate

RDV : Rendez- vous

Sol : Solution

Susp : Suspension

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TPI : Traitement Préventif Intermittent

UI : Unité Internationale

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Le paludisme est un fléau qui a traversé les siècles sans jamais perdre son intensité (1). Il sévit dans la ceinture de pauvreté du monde et représente la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde intertropical (2).

Cette hémospordiose est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et à la multiplication dans le foie puis dans les hématies d'un ou de plusieurs hématozoaires du genre *Plasmodium* transmis par la piqûre infestante d'un moustique : l'anophèle femelle.

A ce jour, il a été identifié quatre espèces plasmodiales spécifiquement humaines: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*. Parmi ces quatre espèces, *P. falciparum* est la plus répandue et la plus redoutable. Il est responsable de l'accès pernicieux potentiellement mortel et représente 92% de la formule parasitaire en Afrique (3,4).

Récemment une 5^{ème} espèce, *Plasmodium knowlesi* a été décrite chez l'homme en Asie du Sud Est (Malaisie, Thaïlande, Viêt-Nam) (5, 6,7)

Selon l'OMS 3,3 milliards de personnes sont exposées au paludisme, 300 à 500 millions de personnes contractent la maladie chaque année dans le monde dont 1,1 à 2,7 millions de décès (8).

En 2008, le paludisme était endémique dans 109 pays, dont 45 dans la région africaine de l'OMS (4).

L'OMS estime que plus de 80% de cas et de décès liés au paludisme surviennent en Afrique au sud du Sahara et un enfant sur vingt meurt de la maladie avant l'âge de cinq ans. (8). La région afro tropicale qui ne compte que 8% de la population mondiale, supporte le plus lourd fardeau avec 85 à 90 % des cas soit 200 à 280 millions de cas. On y dénombre plus de 800 000 décès par an. (9).

Entre 2000 et 2010, des réductions de plus de 50 % des cas de paludisme signalés ont été enregistrées dans 43 des 99 pays touchés par la transmission, alors que 8

autres pays ont affiché des tendances à la baisse de 25 à 50 %.

Le nombre des décès dus au paludisme est estimé à 655 000 pour l'année 2010, dont 91 % en Afrique.

À l'échelle mondiale, 86 % des décès imputables au paludisme ont frappé des enfants de moins de 5 ans.(5)

Au Mali, dans le service de pédiatrie du CHU (Centre hospitalier universitaire) Gabriel Touré, la morbidité et la mortalité étaient respectivement de 32,4% et 45,7% chez les enfants de moins de 5 ans (10).

C'est une affection qui occupe la première place des étiologies des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson soit 49,1% en milieu pédiatrique à Bamako et responsable de 16,7% des hospitalisations pédiatriques (11). Il est responsable d'environ 37,5% des consultations dans les centres de santé (12).

La chloroquine qui était utilisée comme médicament antipaludique de 1^{ère} intention au Mali a connu une résistance croissante des parasites du paludisme (*Plasmodium falciparum*).

Le document de politique nationale de lutte contre le paludisme a été révisé en 2005, ce qui a conduit au remplacement de la chloroquine par les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artemisinine(CTA) pour le traitement des cas simples de paludisme et à l'introduction du traitement préventif intermittent avec la sulfadoxine Pyriméthamine chez la femme enceinte. De même le présent plan quinquennal 2007-2011, élaboré après l'évaluation finale du plan stratégique de lutte contre le paludisme 2001-2005, s'inspire fortement de la politique nationale de santé et des stratégies mondiales de lutte antipaludique basées sur le développement des interventions efficaces en matière de prise en charge (CTA, TDR) de prévention (MII, TPI, pulvérisation intra-domiciliaire).

Les CTA sont considérées à l'heure actuelle comme les plus efficaces pour le traitement du paludisme non compliqué.(13)

Cependant pour assurer la sécurité des patients et garantir une adhésion durable au traitement, le plan national de pharmacovigilance a été élaboré et fortement appuyé avec la création du centre national de pharmacovigilance. En effet, les activités de vigilance (surtout la pharmacovigilance) étaient jusqu'ici limitées.

Les informations sur les problèmes rencontrés (effets indésirables) dans notre pays et causés par des médicaments consommés dans nos structures périphériques sont transmises de façon informelle et orale lors des causeries, des supervisions et des réunions. Les effets indésirables correspondent à des réactions nocives et non voulues survenant lors de l'utilisation de médicaments par l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique liée à un mésusage du produit.

La présente étude a pour objet d'étudier les effets indésirables potentiels d'une CTA et leur fréquence chez les enfants de 6 à 59 mois au centre de santé communautaire de Djicoroni Para en Commune IV du district de Bamako.

OBJECTIFS

1. Objectif général :

Etudier les effets secondaires /indésirables d'une CTA au centre de santé communautaire de Djicoroni Para en commune IV de Bamako chez les enfants de 6 à 59 mois.

2. Objectifs spécifiques :

Déterminer la fréquence des effets indésirables connus d'Artémether-Lumefantrine (AL) ;

Déterminer la fréquence des nouveaux effets indésirables d'Artémether-Lumefantrine (AL) ;

Identifier les facteurs de risque associés à ces effets ;

Evaluer l'évolution des effets indésirables liés à l'utilisation d'une CTA.

GENERALITES

1- Paludisme

1-1- Définition :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due au développement dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre Plasmodium.

Cette maladie est transmise par la piqûre infectante d'un moustique femelle de la famille des Culicidés et du genre Anophèle.

Quatre espèces plasmodiales infestent l'homme : Plasmodium falciparum, Plasmodium ovalé, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae.

Récemment une 5^{ème} espèce, *Plasmodium knowlesi* a été décrite chez l'homme en Asie du Sud Est (Malaisie, Thaïlande, Viêt-Nam) **(5, 6,7)**.

Le plasmodium falciparum est l'espèce la plus répandue ; et la plus dangereuse et peut être responsable de complications souvent mortelles (Gentilini et coll., 1996).

(1) Les principaux vecteurs sont Anophèle gambiae (A.gambiae SS et A.arabiensis) et Anophèles funestus.

La transmission du paludisme est surtout saisonnière avec le pic de transmission et le pic des formes graves en Septembre-Octobre.

Les enfants de moins de dix ans sont les plus touchés avec plus d'un million de décès par an.

1-2- Epidémiologie du paludisme :

Le paludisme est un problème majeur de santé publique dans les pays en développement. Chaque année, environ 300-500 millions de cas de paludisme sont déclarés à travers le monde.

Le nombre des décès dus au paludisme à été estimé à 655 000 pour l'année 2010, dont 91 % en Afrique.

L 'Afrique Subsaharienne est la région la plus touchée avec 90% des cas.

Divers facteurs, y compris la propagation de la résistance, font du paludisme l'infection humaine et la plus grande endémie parasitaire répandue à travers le monde (1).

Parmi ces facteurs peuvent être cités :

-L'instabilité climatique : à l'origine des inondations qui peuvent augmenter la transmission du paludisme dans différentes situations ;

-Le réchauffement global de la planète : peut accroître la transmission dans certaines régions, mais invraisemblablement conduire à une large diffusion géographique du paludisme ;

-Les guerres civiles : qui sont à l'origine de l'effondrement des programmes de lutte contre le paludisme et le surpeuplement des réfugiés ; certains d'entre eux provenant de régions endémiques vers celles non endémiques ; ce qui augmente encore la transmission et peut conduire aux épidémies ;

-l'infection à VIH : augmente la susceptibilité au paludisme ; accroît le fardeau dans les services de santé et réduit le nombre de personnel capable de traiter le paludisme(8)

-la résistance aux insecticides ;

-les pays situés dans les zones endémiques : voient évoluer leur taux de mortalité et de morbidité et l'alourdissement des fardeaux économiques et sociaux.

2-Situation épidémiologique du paludisme au Mali :

Les fièvres présumées palustres représentent le premier motif de consultation dans les services de santé **37.5% (14)**. Le paludisme constitue un problème également chez les femmes enceintes où il est à l'origine de la moitié des anémies et de la plupart des faibles poids de naissance. **(14)**.

2-1- Indicateurs épidémiologiques (15).

La paludométrie évalue l'intensité de l'endémie palustre à l'aide de certains indices dans la population humaine et dans la population vectrice.

2-1-1-Chez l'homme

-L'indice splénique (IS) : il représente le pourcentage de sujets porteurs de splénomégalie.

-L'indice Plasmodique (IP) : représente le pourcentage de sujets examinés présentant des hématozoaires dans leur sang périphérique.

-L'indice gamétoctaire : représente le pourcentage de sujets porteurs de gamétoctes dans la population humaine.

-L'indice séro-épidémiologique : est déterminé par la moyenne géométrique des titres d'anticorps spécifiques obtenus chez des sujets donnés.

Les valeurs de ces différents indices, déterminent les zones d'holo, d'hyper, de méso et d'hypo-endémie.

3-La Surveillance Sentinelle du paludisme au Mali (14)

3-1- Définition :

Les sites de surveillance sentinelle sont des centres de santé de référence (CS Réf) sélectionnés dans les différents faciès épidémiologiques du paludisme, pour fournir mensuellement des informations sur les cas de paludisme vus en consultations

externes et /ou hospitalisées, les cas de décès et la situation des stocks des intrants paludisme. Ces sites fourniront aussi les données sur la sensibilité et la résistance aux antipaludiques et aux insecticides.

Ils informent sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme et donnent de manière générale les tendances dans les différents sites.

Ces données sur les tendances sont importantes dans la mesure où le système national de collecte des données sur le paludisme présente encore des lacunes.

Aussi, ces données seront disponibles de façon continue pour les décideurs au lieu d'attendre les données des enquêtes nationales.

3-2 -Critère de sélection. Sur la base de ces critères, treize(13) Centres de santé ont été sélectionnés comme sites de surveillance sentinelle du programme national de lutte contre le paludisme :Bougouni, Bandiagara, Djenné, Gao, Tombouctou, Sélingué, Kita, Kati, la commune IV de Bamako, Diré, Kidal, Kadiolo et Niono.

3-3-La population cible comprend

- Les enfants de 0 à 5ans
- Les femmes enceintes
- Les personnes vivantes avec le VIH

4-Les parasites

Chez l'homme, s'effectue la multiplication asexuée ou schizogonie des plasmodies et chez l'anophèle, s'effectue la multiplication sexuée ou sporogonie.

Quatre parasites peuvent causer le paludisme :

- *plasmodium falciparum*, le plus dangereux ;
- *plasmodium vivax*, le plus répandu ;

- *Plasmodium malariae*, à répartition limitée ;
- *Plasmodium ovale*, très rare (16).

4-1- Le cycle évolutif du parasite

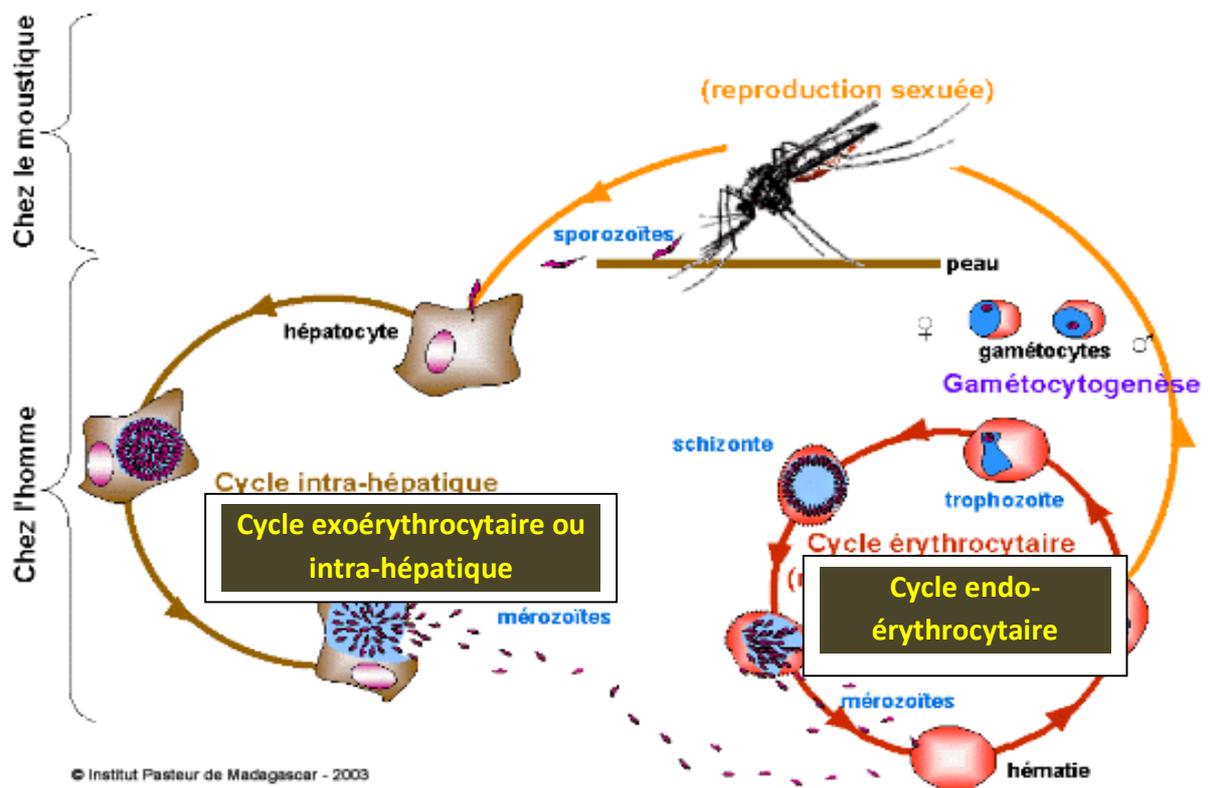


Figure 1: Cycle biologique du *Plasmodium* humain

Source : Institut Pasteur de Madagascar (2003)

Le cycle évolutif est l'ensemble des transformations obligatoires subies par le parasite pour passer d'une génération à la suivante.

-Cycle sexué ou sporogonique chez le moustique :

L'anophèle, en piquant et en aspirant le sang d'un sujet infecté, ingère les gamétocytes mâles et femelles qui, dans l'estomac de l'insecte, mûrissent en macro

gamètes et en microgamètes.

L'oocyte qui résulte de leur fécondation traverse la paroi gastrique et dissémine les sporozoïtes dans la cavité générale.

Les sporozoïtes gagnent la glande salivaire du moustique dont la piqûre devient virulente pour l'homme.

-Cycle asexué ou schizogonique chez l'homme :

Le sporozoïte, inoculé par la piqûre du moustique, passe du sang dans les cellules hépatiques où il se divise en cryptozoïtes (cycle exoérythrocytaire primaire).

Ceux-ci se transforment en mérozoïtes (phase pré-érythrocytaire) qui envahissent le courant sanguin, attaquent les globules rouges et se transforment en schizontes.

Ceux-ci se divisent et libèrent de nouveaux mérozoïtes qui envahissent d'autres globules rouges (cycle érythrocytaires).

Quelques schizontes se transforment en gamétocytes qui, s'ils sont ingérés par un moustique, recommencent le cycle sexué ou sporogonique. (17)

4-2-Physiopathologie du paludisme

Les manifestations cliniques du paludisme-maladie sont observées au cours du cycle endo-érythrocytaire et la physiopathologie de l'accès palustre simple est différente de celle de l'accès sévère ou compliqué dû à *p.falciparum*, seul responsable de la mortalité liée au paludisme. Les quatre espèces plasmodiales peuvent être responsables de cet accès et quatre manifestations cliniques sont décrites : la fièvre, l'anémie, la splénomégalie, l'hépatomégalie.

4-2-1- Mode de contamination : Ils sont de trois ordres :

- Transmission par piqûre d'anophèle femelle infestée :

Elle est assurée par des anophèles femelles anthropophiles âgés, porteurs de sporozoïtes dans leurs glandes salivaires.

Lors d'un repas sanguin chez un sujet infesté, l'anophèle ingère en même temps les formes plasmodiales infectantes.

Ces plasmodies sont inoculées à un sujet sain lors d'une nouvelle piqûre.

Ce mode de transmission est le plus habituel.

- Transmission par transfusion sanguine ou accident :

Elle résulte de la transfusion de sang parasité provenant de donneurs plus ou moins anciennement infestés apparemment sains : C'est « le paludisme de seringue », rencontré chez les malades transfusés, les toxicomanes etc.

-Transmission congénitale C'est la transmission de la mère à l'enfant par le sang placentaire : c'est le paludisme congénital. (16)

4-2-2- Les facteurs favorisant la transmission

- La température : Le cycle sporogonique nécessite une température minimale de 15° C pour *P. vivax* et *P. malariae* et 22°C pour *P.falciparum*. La température optimale se situe autour de 27°C pour *P. ovale*.

- L'eau et l'humidité. Les eaux stagnantes constituent les gîtes larvaires.

Les pluies, en entretenant ces eaux, participent à la multiplication des vecteurs et à l'endémie palustre. L'humidité influe positivement sur la longévité du vecteur.

- Les facteurs anthropiques .Des modifications du réseau hydrographique (barrages et irrigations) entraînent la prolifération des vecteurs. Les modifications des couverts végétaux, la déforestation, favorisent la multiplication des espèces dans les mares ensoleillées. Le développement des transports, favorisant les mouvements de population, entraîne une dissémination des vecteurs. Les conditions socio-économiques défavorables, (promiscuité), peuvent favoriser la transmission.

- Les facteurs individuels

Grossesse : la diminution de l'immunité au cours de la grossesse expose la femme enceinte à un paludisme grave.

Age : les enfants de 0 à 5 ans sont les plus exposés du fait de leur immunité encore imparfaite.

Profession : toute profession exposant l'homme à la maladie : médecins, infirmiers, sages-femmes, techniciens de laboratoire

5-Les symptômes

5-1- Paludisme simple ou non compliqué (PNC):

Il est caractérisé par l'absence de critères de paludisme grave. L'enfant est capable de tolérer une médication antipaludique par voie orale et peut ainsi être traité en ambulatoire. Bien traité, le décès est exceptionnel et résulte alors du passage à la forme sévère. En fonction de la symptomatologie : les différentes formes cliniques du PNC sont :

5-2-Formes communes : La symptomatologie correspond à une fièvre non spécifique d'allure isolée. La fièvre débute brutalement, souvent élevée mais de degré variable, avec frissons, sueurs, céphalées et courbatures, associée souvent à des petits troubles digestifs de type : d'embarras gastrique (nausée, vomissements) et/ou diarrhée. L'examen clinique peut être normal au début. Les signes traduisant l'hémolyse apparaissent souvent de façon différée : pâleur, sub-ictère, hépato splénomégalie.

5-3-Paludisme viscéral évolutif (PVE) : Le PVE concerne plutôt l'enfant qui peine, au cours des années, à acquérir sa prémunition.

La splénomégalie en est le signe majeur associé à une hépatomégalie.

Les signes généraux (fébricule intermittente, asthénie, amaigrissement ...) et d'hémolyse (pâleur, ictère) sont très variables, allant d'une forme quasi symptomatique à une forme pouvant passer pour une leucémie. La densité parasitaire est en règle générale faible nécessitant de répéter les gouttes épaisses.

Le PVE peut être différencié de la splénomégalie palustre hyper réactive, classique (splénomégalie tropicale idiopathique) qui se voit après une longue période d'exposition palustre, donc chez l'adolescent et l'adulte.

Trois critères majeurs sont requis : splénomégalie majeure (type III, IV) très forte élévation des IgM et disparition progressive (en plusieurs mois) de tous les signes après traitement antipaludique.

La parasitémie est en règle générale négative, mais la sérologie est fortement positive.

Toute splénomégalie, quand elle est volumineuse, expose au risque de rupture.

5-4- Paludisme grave : Il est fréquent chez l'enfant de moins de 5ans et le sujet non immun dans les zones de transmission stable et dans toutes les classes d'âge dans les zones de paludisme instable et intermédiaire. Le paludisme sévère nécessite une hospitalisation avec prise en charge rapide et un traitement par voie parentérale.

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

-Critères de définition du paludisme grave : Une goutte épaisse positive à *Plasmodium falciparum* associée au moins à un des quinze critères suivants **(18)**.

Tableau I : Critères de définition du paludisme grave (18)

Trouble de la conscience	Score de Glasgow ≤ 10 chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans ou le score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant
Convulsions répétées	≥ 2 /24heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Prostration	Extrême faiblesse ou chez l'enfant : Impossibilité de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis
Détresse respiratoire	Critère clinique : polypnée
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/l}$)
Hémoglobinurie macroscopique	Urine rouge foncé ou noire Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	PAS (pression artérielle systolique) $< 80 \text{mmHg}$ chez l'adulte ou $< 50 \text{mmHg}$ chez l'enfant
Œdème pulmonaire	Critère radiologique
Saignement anormal	Critère Clinique
Anémie grave	Adulte : Hb $< 7 \text{g/dl}$ ou Hte $< 20\%$ Enfant : Hb $< 5 \text{g/dl}$ ou Hte $< 15\%$
Hypoglycémie	Glycémie $< 2,2 \text{mmol/l}$
Acidose métabolique	pH $< 7,35$ ou bicarbonates $< 15 \text{mmol/l}$
Hyperlactatémie	Lactate plasmatique $> 5 \text{mmol/l}$
Hyperparasitémie	$> 4\%$ chez un sujet non immun
Insuffisance rénale	Creatininémie $> 265 \mu\text{mol/l}$ après réhydratation ou diurèse $< 400 \text{ml}/24 \text{heures}$ chez l'adulte ($< 12 \text{ml}/\text{kg}/24 \text{heures}$ chez l'enfant)

6- Paramètres biologiques évalués

Le diagnostic repose sur la découverte et l'identification du parasite par examen direct au microscope après coloration d'une goutte épaisse ou frottis sanguin.

6-1- La Goutte épaisse : elle a été réalisée chez tous les patients à l'admission

Matériels

- * Boite OMS pour la collecte des lames,
- * Des lames neuves,
- * Coton hydrophile,
- * Huile d'émersion,
- * Un râtelier,
- * Des cahiers et registre de gestion,
- * Papier buvard,
- * Un microscope binoculaire marque « Olympus »,
- * Un bic noir
- * Des vaccinostyles,
- * Solution de Giemsa à 10%
- * Eau distillée,
- * Marqueur indélébile,
- * Minuterie,
- * Des gants en polyvinyle,
- * Bacs de coloration,
- * Un séchoir marque ``Soft''.

Mode opératoire

A partir de la goutte de sang déposée au centre de la lame porte-objet, des mouvements circulaires étaient effectués à l'aide d'une seconde lame de manière à obtenir un étalement circulaire d'environ 1 cm de diamètre. Après séchage rapide à

l'aide d'un séchoir, la goutte était colorée au Giemsa à 10 % diluée dans de l'eau distillée pendant 10 minutes, puis rincée et séchée de nouveau. La lame était immédiatement examinée au microscope par l'investigateur.

Résultat

Les gouttes épaisses positives ont fait l'objet de décompte des parasites à l'aide d'un compteur. La technique utilisée consistait à compter le nombre de parasite pour 300 leucocytes. La parasitémie est déterminée par microlite de sang à l'aide de la formule suivante : $P = X \times (7500/Y)$

X = Le nombre de parasite comptés

Y = 300 leucocytes comptés

7500 = Valeurs moyennes des leucocytes dans 1 μ l de sang

6- 2-Frottis mince: C'est une technique rapide, peu sensible, mais très spécifique car il permet d'identifier l'espèce plasmodiale en cause. (17).

On étale une goutte de sang (1ml) sur une lame après séchage (par ventilation ou à l'air libre) à l'abri des mouches, on le colore avec la technique du May Grünwald-Giemsa qui permet de colorer le cytoplasme en bleu et le noyau en rouge. On obtient un étalement monocouche des hématies colorées. La lecture se fait à l'objectif 100 avec immersion à l'huile. Cette technique permet un diagnostic rapide d'espèce de stade et du degré de parasitémie mais souvent difficile en cas de faible parasitémie.

6-3-Test de diagnostic rapide :

Les résultats sont obtenus au bout d'une vingtaine de minutes.

De plus ils sont pratiques et ne nécessitent pas de lecture au microscope.

Ils permettent de détecter la protéine Histidine Riche Proteine2(HRP2) ou le lactate déshydrogénase (LDH) du parasite.

- Matériels et réactif

- * un dispositif portant deux puits (puits conjugué et un puits de lavage)
- * Une bandelette d'essai
- * Un tube capillaire
- * Un flacon de solution tampon
- * Vaccinostyles
- * Gants
- * Un tampon désinfectant
- * Bic ou crayon
- * Réfrigérateur

Mode opératoire

1^{ère} étape : Identification du patient et la date sur l'étiquette du dispositif avec deux puits (un puits conjugué contenant les anticorps monoclonaux et un puits de lavage).

2^{ème} étape : Mettre une goutte de solution tampon dans le puits conjugué indiqué par le fond rouge et quatre gouttes dans le puits de lavage et attendre 1 mn.

3^{ème} étape : Nettoyer le bout du 3^{ème} doigt avec le désinfectant, piquer sa partie latérale avec la lancette stérile. Prendre la pipette (tube plastique) et exercer une pression avec l'index et le pouce puis relâcher la pipette pour aspirer la goutte de sang jusqu'à la ligne noire.

4^{ème} étape : Déposer le volume de sang prélevé avec la pipette environ 10µL de sang (1 goutte) dans le puits conjugué.

5^{ème} étape : Mélanger doucement avec l'autre bout de la pipette et attendre 1 mn.

6^{ème} étape : Retirer la bandelette (avec l'étiquette) puis introduire les crochets du support de la bandelette dans les trous près du puits conjugué de telle sorte que l'extrémité de la bandelette atteigne le fond du puits conjugué et attendre 10 mn (le sang montera progressivement vers le filtre de la bandelette).

7^{ème} étape : Transférer la bandelette dans le puits de lavage, attendre 10 mn.

8^{ème} étape : Sortir la bandelette du puits de lavage et replacer la dans le support du dispositif. Fermer les puits avec le couvercle en plastique. Casser les poses pieds et les jeter ainsi que la pipette dans une poubelle appropriée.

9^{ème} étape : Consiste à interpréter le résultat :

- Le test est négatif lorsqu'il n'apparaît qu'une seule bande rose témoin sur la bandelette.
- Le test est positif s'il apparaît sur la bandelette en plus de la bande rose témoin une ou deux autres bandes.
- Dans le cas d'une seule bande supplémentaire, il s'agit de *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*. Mais quand il y a 3 bandes le test est positif pour *P. falciparum*.
- Le test n'est pas valide :
 - . Lorsque la bande témoin n'apparaît pas.
 - . Lorsque la bande témoin n'est pas visible et même si 1 ou 2 bandes supplémentaires sont présentes.

La bandelette testée était conservée pour contrôle et référence ultérieure. (5,7)

7-Les antipaludiques

7-1-Définition : Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse qui, administré par voie orale, ou parentérale, ou encore rectale, à dose unique ou à doses répétées, permet d'éliminer le parasite du paludisme ou de bloquer sa croissance dans le but de prévenir ou de guérir la maladie palustre (27).

7-2 -Classification des antipaludiques

7-2-1-Classification des molécules disponibles en fonction de leur mode d'action Les principaux antipaludiques actuels peuvent être classés selon leur mode d'action en deux catégories :

-Les lysosomotropes : Ils agissent sur la digestion de l'hémoglobine par le parasite. Ce sont : les amino-alcools : la quinine, la méfloquine, l'halofantrine, la benfluméthol et la chloroquine .Les bases de Mannich : amodiaquine, amopyroquine, pyronaridine, Artemisinine et ses dérivés.les amino-8-quinoléines : primaquine, tafénoquineles anti métabolites ou inhibiteurs des acides nucléiques : Ils bloquent la division du noyau de l'hématozoaire. Ce groupe comprend les antifolates, les naphtoquinones et les antibiotiques.

-Les antifolates : Ils agissent au niveau de la voie de synthèse des folates, qui sont essentiels à la biosynthèse des acides nucléiques. Ils sont répartis en deux familles : les antifoliques : sulfamides dont la sulfadoxine et sulfones. Ils inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui produit l'acide folique.les antifoliniques : proguanil, Pyriméthamine. Ils inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR) qui produit l'acide folinique.

-Les naphtoquinones : L'atovaquone est un inhibiteur puissant des fonctions mitochondriales en bloquant la chaîne de transfert d'électrons au niveau de son enzyme-clé, la dihydroorotate déshydrogénase (DHODase).Elle a peu d'impact

thérapeutique quand elle est utilisée seule. En combinaison avec un anti métabolite, (proguanil) on observe une intéressante synergie d'action grâce à une inhibition séquentielle de la synthèse des pyrimidines.

-Les antibiotiques : Les tétracyclines (doxycycline), les macrolides (érythromycine, azythromicine, clindamycine). Ils peuvent inhiber la synthèse protéique par inhibition de certaines fonctions de l'apicoplaste.

Ils peuvent être utilisés en association dans les zones où prédominent des souches résistantes. Leur utilisation n'est pas courante dans le traitement du paludisme.

7-2-2-Classification des antipaludiques en fonction de leur spectre d'activité.

Les principaux médicaments utilisés sont des schizonticides capables d'inhiber la prolifération des schizontes à l'intérieur des globules rouges. Parmi ceux-ci, on peut distinguer principalement les 4-aminoquinoléines, les quinoléine-alcools, les antifolates, certains antibiotiques et les dérivés de l'artémisinine.

Les antipaludiques actuellement utilisés agissent de manière sélective à trois niveaux sur les différents stades du développement du parasite. On distingue ainsi :

7-3- les schizonticides : Ils sont actifs contre toutes les formes asexuées intra érythrocytaires.

7-3-1-les schizonticides d'action rapide

-les sels de quinine : la quinine, antipaludique majeur extrait du quinquina, est commercialisée sous différentes spécialités. Uniquement utilisée à titre curatif, elle est préconisée pour l'accès palustre grave sous forme parentérale.

-les amino-4-quinoléines : le plus utilisé et le plus connu de ces produits est la chloroquine (CQ) suivie de l'amodiaquine (AQ). Depuis l'extension des phénomènes de résistance, ces molécules ont perdu leur prééminence dans le traitement et la prévention de l'accès palustre. L'AQ (Camoquin®, Flavoquine®)

abandonnée il y a quelques années du fait de la survenue d'hépatites toxiques et d'agranulocytose grave, a été préconisée en traitement curatif de l'accès palustre simple, dans les zones de chloroquino-résistance.

-les amino alcools : molécules de synthèse proches de la quinine ; elles sont actives sur les souches résistantes aux amino- 4-quinoléines. Ils sont déconseillés chez la femme enceinte et allaitante. La méfloquine : elle a été préconisée à titre curatif uniquement dans les zones multirésistantes. Son utilisation est actuellement limitée à la prophylaxie chez les voyageurs en provenance des zones non endémiques pour les séjours de courte durée. L'halofantrine (Halfan®), produit de la famille des phénanthrènes méthanolés est remarquablement bien tolérée. C'est un schizonticide sanguin actif sur les souches de *P.falciparum* résistants à la CQ. Les dérivés de l'artémisinine : artésunate, artémether et dérivés : cette nouvelle classe d'antipaludiques de type peroxyde interfère aussi avec l'utilisation de l'hémoglobine par libération des radicaux libres toxiques pour le parasite. En diminuant la proportion de porteurs de gamétocytes, ils réduisent la transmission et limitent les risques de voir émerger les résistances.

7-3-2-les schizonticides à action lente : Ils sont surtout utilisés dans les associations médicamenteuses. On distingue : -les antifoliques : la sulfadoxine est un sulfamide utilisé en association avec un antifolinique (la Pyriméthamine) : Fansidar®, Maloxine®. -les antifoliniques : le chef de file est le proguanil, molécule utilisée en association avec la CQ dans la prophylaxie du paludisme.

-la pyriméthamine : soupçonnée d'embryotoxicité, elle provoque des résistances fréquentes. Elle est associée à d'autres molécules antipaludiques.

7-4-Les gamétocytocides : Ils sont actifs contre les gamétocytes sanguins et de manière limitée, contre les stades intrahépatocytaires. Ils empêchent le sang d'être

infestant pour l'anophèle. Ils ont une faible valeur curative.

Ce sont les amino-8-quinoléines.

7-5- Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)

7-5--1 Définition : C'est un traitement combiné qui consiste à mettre à profit l'association synergétique ou additive de deux médicaments ou davantage, afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance à chacun des constituants de cette association. Le traitement par combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) consiste dans l'administration simultanée de deux schizonticides sanguins (ou davantage) dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques intra parasitaires sont différentes(16). Les combinaisons d'antipaludiques se sont considérablement développées depuis une dizaine d'années (17).

Ces combinaisons peuvent se présenter soit sous la forme de combinaisons fixes, dans lesquelles les principes actifs sont associés à l'intérieur d'une même forme galénique (comprimés ou gélules) ou encore en coformulation d'administration simultanée de plusieurs médicaments en comprimés ou en gélules distinctes (18).

Les combinaisons de médicaments comportant un dérivé de l'artémisinine (CTA) sont à l'heure actuelle la meilleure arme contre les parasites résistants.

7-5-2-l'artémisinine et ses dérivés

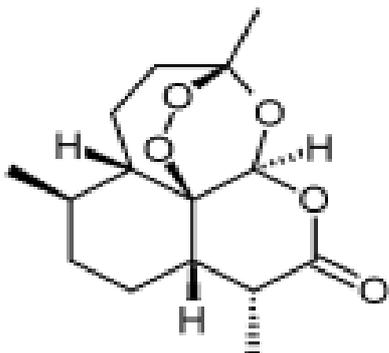
L'artémisinine (qinghaosu) est le principe actif isolé d'une herbe commune appelée *artémisia annua* L. (armoise amère ordinaire) par des scientifiques chinois. C'est une lactone sesquiterpénique porteuse d'un pont peroxyde. Il est peu soluble dans l'huile et l'eau, mais ses dérivés peuvent être solubles dans l'eau comme la dihydroartémisinine et solubles dans l'huile comme l'artémether et l'artéether. Les dérivés les plus solubles dans l'eau sont l'artésunate de sodium et l'acide arténilique. Ces dérivés sont plus actifs contre les schizontes sanguins que le

composé initial et ce sont les antipaludiques les plus rapidement efficaces que l'on connaisse. On les utilise dans le traitement du paludisme non compliqué ou grave. Ils ne semblent pas avoir d'action contre les hypnozoïtes mais on a observé un effet gamétocytocides (20).

L'artémisinine proprement dite sert uniquement de précurseur aux autres dérivées.

En effet elle peut être transformée (par réduction au moyen de borohydrure de soude) en dihydroartémisinine qui sert à son tour de précurseur à l'artésunate (par addition d'anhydride succinique en milieu alcalin) et à l'artémether (par méthylation). (20)

7-5-3-Chimie et synthèse de l'artémisinine : Schéma n° 1 :



C'est un sesquiterpène lactone à radical peroxyde. C'est un composé très cristallin non soluble dans l'huile ou l'eau. Il ne comporte pas d'hétérocycle azoté, ce qui le différencie de la majorité des autres antipaludiques. Il est facilement purifié par cristallisation après extraction d'*Artemisia annua*. C'est aussi un composé mère pour les dérivés sémi-synthétiques qui ont été chimiquement modifiés en position C10 pour produire l'artésunate, l'artémether, l'artéether, la dihydroartémisinine et l'acide artélinique.

7-5-4-Indications thérapeutiques

-Antipaludique des formes sévères-Antipaludique des formes non compliquées : dans ce cas il faut toujours les administrer en combinaison avec un autre schizonticide sanguin efficace afin d'éviter toute recrudescence et de retarder la sélection de souches résistantes.

7-6-Les médicaments de l'étude (22): Artémether-Lumefantrine: Coartem[®] 20/120mg et Coartesiane[®] 180/1080mg

7-6-1 -Caractéristiques générales : (22)

Combinaisons fixes d'un dérivé de l'artémisinine (artémether= bêta-artémether) et d'un phénanthrène méthanol

7-6-2-Mode d'action :-L'artémether : Les formes galéniques disponibles sont les comprimés dosés 50mg ; les gélules dosées à 40mg ; les solutés injectables en ampoules pour injections intramusculaires dosés à 100mg/ml, 80mg/ml, 40mg/2ml, 20mg/ml ; la poudre pour suspensions buvables pédiatrique dosée à 300mg/100ml et les suppositoires (23).

7-6-3-Efficacité : L'artémether est un éther méthylique dérivé de la dihydroartémisinine qui est soluble dans l'huile. Comme l'artémisinine, il est efficace contre les souches de *P. falciparum* résistantes à tous les antipaludiques utilisés sur le terrain. Il n'a pas d'action hypnozoïtocide mais il réduit le portage des gamétocytes.

7-6-4-Traitement recommandé :

- **En monothérapie**, il faut une cure d'au moins 7 jours pour éviter toute recrudescence. Si la cure est inférieure à 7 jours, il est indiqué de l'associer à la méfloquine ou à un autre schizonticide sanguin efficace.

* **Paludisme non compliqué** : dose de charge de 4mg/kg de poids corporel le premier jour, suivi de 2 mg/kg une fois par jour pendant 6 jours.

- **Combinaison thérapeutique** : 4mg/kg une fois par jour pendant 3 jours plus de la méfloquine (15 ou 25 mg base par kg) en dose unique ou fractionnée le deuxième et/ou le troisième jour.

* **Paludisme grave** : dose de charge de 3,2mg/kg par voie intramusculaire le premier jour, suivie de 1,6mg/kg tous les jours pendant au moins 3 jours ou jusqu'à ce que le malade soit en mesure de prendre son traitement par voie orale pour achever la cure de 7 jours. La dose quotidienne peut être administrée en une seule injection.

7-6-5-Prophylaxie: Rien ne justifie pour l'instant l'utilisation de l'artémether à titre prophylactique.

7-6-6-Utilisation pendant la grossesse. On peut utiliser l'artémether pour le traitement d'un paludisme non compliqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse dans les zones où il existe une poly chimiorésistance.

7-6-7-Effets indésirables. Ce médicament entraîne peu d'effets secondaires. En outre, plusieurs effets secondaires constatés sont probablement davantage imputables aux symptômes de la malaria (paludisme) qu'au médicament même. Cependant, il convient de mentionner qu'une augmentation passagère des transaminases a été constatée ainsi qu'une baisse passagère du nombre des réticulocytes. Rien ne prouve que cette substance provoque une neurotoxicité lorsqu'elle est administrée à des doses thérapeutiques.

7-6-8-Contre indication : Les données sont trop limitées pour que l'on puisse recommander l'artémether au cours du premier trimestre de la grossesse.

7-6-9-Surdosage : On n'a pas connaissance de cas de surdosage d'artémether.

- lumefantrine : altération de l'affinité de liaison du parasite, surtout aux phases tardives du trophozoïte.

7-7-Efficacité : -lumefantrine : schizonticides sur toutes les formes sanguines du parasite ; aucune activité sur les gamétocytes ni sur les formes intra hépatiques.

7-7-1-Pharmaco- cinétique :-artémether : sa demi-vie plasmatique et celle de son métabolite hépatique actif la déhydro-artémisinine est de 2 à 4 heures.

-**La lumefantrine :** est insoluble dans l'eau. Son absorption est fortement influencée par les lipides et la nourriture (=> à prendre avec des aliments gras) ; sa demi-vie terminale est de 2 à 3 jours chez le volontaire sain et de 4 à 6 jours chez le patient impaludé. (22)

7-7-2Contre indications

Hypersensibilité à l'un des composants.

- Paludisme sévère.
- Hypokaliémie, hypomagnésémie.
- Traitement concomitant par un autre médicament pouvant favoriser l'allongement de l'intervalle QTc (macrolides, fluoroquinolones, imidazolés).

7-7-3-Précautions :

- Ne pas utiliser le coartem ® pendant le 1er trimestre de grossesse si d'autres antipaludiques sont disponibles.
- Ne pas l'associer à un autre antipaludique (sauf en l'absence d'alternative).

7-7-4-Indications : Accès palustre simple

7-8-Utilisation des comprimés à 20 mg d'artémether + 120 mg de lumefantrine à

prendre avec des aliments gras (ou du lait), pour ne pas risquer un sous-dosage en lumefantrine ; 6 prises au total : une prise le matin et 1 autre le soir pendant 3 jours.

7-9-Utilisation de la poudre pour suspension orale à : 180 mg de bêta-artémether + 1080 mg de luméfantine par flacon pour obtenir 60 ml de suspension buvable : Chaque portion de 5 ml contient 15 mg d'artémether et 90 mg de lumefantrine.

Chaque dose contient 4 mg/kg d'artémether et 24 mg/kg de lumefantrine. Cette dose sera prise pendant 3 jours consécutifs. La dose journalière se prend en une seule prise, de préférence avec des aliments gras (ou du lait), pour ne pas risquer un sous-dosage en lumefantrine. En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise de la suspension, il faut redonner une autre dose à l'enfant.

8-Définition du sujet de recherche

8-1-Pharmacovigilance .(24)

8-1-1 -Définition

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

8-1-2-La pharmacovigilance garantit: L'authenticité et la qualité des données recueillies en pharmacovigilance, permettant d'évaluer à tout instant les risques liés aux médicaments, La confidentialité sur l'identité des patients ayant présenté ou notifié des effets indésirables, des abus ou des mésusages des médicaments.

8-2-Effets Indésirables des médicaments (E I M) : Tout traitement médicamenteux comporte un risque qu'il convient de mettre en balance avec les

bénéfices attendus. Les effets indésirables sont une réalité reconnue depuis longtemps.

8-2-1-Définition : Il s'agit de toutes réactions nocives et non voulues se produisant soit aux posologies normalement définies pour l'utilisation par l'homme pour ; la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie la modification d'une fonction physiologique lors d'un mésusage du produit

8-2-2-Classification des effets indésirables (25)

8-2-2-1-Classification Des E I selon le Mécanisme d'Action effets indésirables

de type A : Augmentation – action du médicament -Liés à un effet pharmacologique (exagéré), effets fréquents, dose dépendants et prévisibles ; - Souvent déjà identifiés avant la commercialisation .Exemples : Hypoglycémie sous insuline, ototoxicité des aminosides, hypokaliémie sous diurétique

-Mécanismes de survenue des effets indésirables de type A Pharmaceutiques : produit périmé, altéré ; modifications des paramètres de libération du produit.

-Effets indésirables de type B ou Bizarre - réaction du patient :

Liés à l'industrie, mécanisme immuno-allergique ou non, indépendant de la dose et imprévisible, ils ne surviennent que chez une minorité des patients. Les réactions allergiques nécessitent une sensibilisation préalable du patient, Réactions pseudo-anaphylactiques Exemple : morphine, curare, sulfites, AINS, produits de contrastes radiologique*Réactions idiosyncrasiques : patients prédisposés, porteurs d'un déficit enzymatique Exemple : hémolyse provoquée par les sulfamides ou la prima quine en cas de déficience en C6PD, Hyperthermie maligne sous halothane ou neuroleptique

-Mécanismes de survenue des E.I de types B Pharmaceutiques : décomposition de principes actifs ; excipients (ex : les sulfites) ; présence d'un contaminant (ex : le tryptophane).

8-2-2-2 Classifications des EI selon la gravité

-Effets indésirables modérés

-Effets indésirables graves : Mise en jeu du pronostic vital ou décès ;Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;Incapacité persistant ou invalidité ;Réaction de dépendance ;Ils nécessitent l'arrêt définitif du médicament en cause et une surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments,

-Effets indésirables sévères :

Nécessitent en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires

8-2-2-3-Classification des EIM selon la fréquence :

Un EIM de médicament est dit fréquent lorsque sa fréquence est supérieure à 5%.

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

Un EIM de médicament est dit rare lorsque sa fréquence est inférieure à 1%

8-2-2-4-Classifications des EIM selon la nature

-Les critères anatomiques : ce sont : Les troubles digestifs, les troubles rénaux, les troubles hépatiques, les troubles osteo-tendineux, et les troubles cardio-vasculaires.

-Les critères cliniques : ils sont constitués de : Les céphalées, l'asthénie, les troubles du sommeil, l'hypotension orthostatique, la constipation, les diarrhées, la dyspnée, les œdèmes des membres inférieurs

8-3-Effets indésirables des médicaments (EIM) et facteurs de risque :

On parle de « facteur de risque » d'une maladie, lorsqu'il n'est pas possible de

définir une cause unique responsable de sa survenue. Plusieurs facteurs de risques sont impliqués dans la survenue d'EIM : Les facteurs de risques liés à l'individu.

8-3-1-les âges extrêmes :

-période périnatale : Modifications des processus d'absorption, retard d'élimination des médicaments exposants à un risque potentiel de surdosage

-Le sujet âgé : Par diminution de l'excrétion rénale par abaissement de la filtration glomérulaire et de la poly médication

8-3-2-Les facteurs génétiques : La majorité des sites d'action et de transformation des médicaments étant soumis à un déterminisme génétique, un polymorphisme peut être selon les individus, à l'origine de grandes variations dans le métabolisme ou la réponse à un médicament donné.

8-3-3-La pathologie associée : Les insuffisances hépatiques rénales représentent les terrains de prédilection dans l'apparition de la toxicité des médicaments à cause des perturbations du métabolisme du médicament.

8-3-4-Les facteurs de risque à une interaction médicamenteuse.

En pharmacologie, l'interaction médicamenteuse désigne une modification in vivo des effets d'un médicament, d'un aliment, d'une boisson ou encore des agents chimiques de l'environnement

-l'interaction peut être pharmacocinétique : modification des concentration d'un médicament sous l'influence d'un autre

-l'interaction en pharmacodynamie : par interaction d'un médicament au niveau de son mécanisme d'action ne modifiant pas sa pharmacocinétique mais en inhibant plus ou moins complètement (antagonisme) ou en le renforçant (potentialisation)

8-4-Les effets indésirables connus des CTA utilisés au cours de notre étude

(15) L'artémisinine et ses dérivés (artémether et artésunate) -troubles gastro-

intestinaux bénins, vertiges, d'une élévation des transaminases hépatiques, hyperthermie, céphalée, somnolence-mais la plupart des études n'ont pas retrouvé de telles anomalies -l'artémisinine doit être évitée au premier trimestre de la grossesse. **Luméfantine (Benflumétol)**

La luméfantine est un médicament remarquablement bien toléré.

Les effets secondaires signalés sont en général bénins : nausées, inconfort abdominal, céphalées et vertiges. Il est impossible de les distinguer des symptômes de l'accès palustre aigu.

9-L'imputabilité: L'imputabilité est quant à elle, l'analyse au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EI (analyse individuelle pour une notification donnée). En France, il existe au moins une méthode officielle d'imputabilité qui a un mérite immense, celui d'homogénéiser toutes les observations. Cette méthode combine des critères sémiologiques (S) et des critères chronologiques (C) classés chacun de 0 à 4 selon le degré de plausibilité du critère. Ces deux critères C et S donnent, selon des tableaux de décision, le score final d'imputabilité intrinsèque I, comportant 5 possibilités d'I₀ à I₄. En terme littéraire, on conclura alors que le rôle du médicament dans l'apparition de l'EI est exclu (I₀), douteux, plausible, vraisemblable et très vraisemblable (I₄).

(15)

METHODOLOGIE

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective visant à détecter les effets indésirables observés consécutifs à l'utilisation d'une CTA en deux formes différentes :

Coartem (Artémether et Lumefantrine) comprimé dispersible 20mg /120mg et Coartésiane poudre pour suspension buvable 180/1080mg chez les enfants âgés de 6 à 59 mois souffrant de paludisme non compliqué (simple) à l'ASACODJIP en commune IV de Bamako (Mali).

2. Lieu d'étude : L'étude s'est déroulée au centre de santé communautaire de Djicoroni Para (l'ASACODJIP) en commune IV de Bamako au Mali, un des neuf (9) CSComs de la commune IV

1-2 Aperçu sur la commune IV :

La commune IV est l'une des six (6) communes que compte la ville de Bamako. Elle est située sur la rive droite du fleuve Niger et est régie par les mêmes textes législatifs que les autres communes du district

Au plan sanitaire, elle compte un centre de santé de référence, neufs (9) centres de santé communautaire, une maternité à Hamdallaye, une cinquantaine de structures privées, parapubliques, confessionnelles et humanitaires.

1-4- Aperçu sur l'Asacodjip : Créé en 1993, l'Asacodjip est le 5^{ème} CSCom créé de la commune IV dont l'aire est comprise entre le pont du Motel et le pont du CNAM (Ex Institut Marchoux) regroupant cinq secteurs (Flabougou ; Abdoulaybougou ; Mariambougou ; Tintinkoumba ; et Troukabougou) et une partie de l'ACI 2000 faisant frontière avec la commune III, l'aire de la maternité d'Hamdallaye et l'aire de Asacodjeneka. Sa population en 2011 était estimée

à 31 022 habitants.

Le CSCom est dirigé par un bureau de 16 membres dont 3 femmes.

1-4-1-Personnel du l'Asacodjip :

Le personnel du centre est formé de :

- un médecin généraliste qui est le directeur du centre qui assure la consultation médicale et l'administration générale des activités
- trois sages femmes
- un laborantin
- un gérant
- deux infirmières chargés de faire les gardes et les soins
- une infirmière obstétricienne ou sage femme pour la CPN et l'accouchement
- un agent vaccinateur chargé de faire la vaccination
- un gardien
- sept aides soignants
- un comptable

1-4-2-Activités du centre : Le centre fonctionne tous les jours ouvrables de 8h à 16h, l'heure à laquelle commence le service de garde. Pendant les jours non ouvrables les services de garde assurent la permanence.

Les activités portent sur les consultations, CPN, accouchement, vaccination, les activités d'IEC contre le palu et d'autre maladie,...

2-Durée d'étude : L'étude s'est déroulée de Décembre 2010 à Juin 2011.

3- Population de l'étude : La population d'étude a été constituée par les enfants de 6 à 59 mois reçus en consultation pour fièvre.

- **Critères d'inclusion** : Ont été inclus dans notre étude tous les enfants de 6 à 59 mois reçus en consultation pour fièvre à Asacodjip et chez lesquels la goutte épaisse (GE) ou le TDR a été positif.

- **Critères de non inclusion** : ce sont

- Les enfants souffrant de paludisme grave,
- Les enfants malade du paludisme et ayant reçu déjà un autre antipaludéen,
- Les enfants dont les parents ont refusé de les soumettre à l'étude,
- Les enfants incapables de recevoir un traitement par voie orale,
- Les enfants présentant une allergie médicamenteuse connue (27)

4-Echantillonnage :

Il s'agissait d'un échantillonnage exhaustif de tous les cas simple de paludisme confirmés par la biologie à travers une goutte épaisse durant la période d'étude (Décembre 2010 à Juin 2011) ; au total 210 enfants ont été retenus et qui répondaient aux critères d'inclusion

5- Tableaux récapitulatifs de l'étude I: Tous les sujets ont été contrôlés pendant 14 jours afin de détecter un développement potentiel d'événements indésirables.

Tous les événements indésirables ont été suivis jusqu' à résolution.

Jours de l'étude	J0	J1	J3	J7	J14
ID/Age/Poids/Taille/Sexe/Antécédents médicaux	x				
CTA reçu	x				
Examen clinique*	x		X	X	X
Documentation traitement Concomitant	x				
Examen parasitologique* (GE et frottis mince) Bilan hématologique	x				
Manifestations constatés (depuis la prise des CTA)	x	X	X	X	X
Attitudes adoptées contre les manifestations constatées	x	X	X	X	X

*n'importe quel jour non prévu s'il y a des signes cliniques

Les malades non vus le jour du rendez-vous vont être systématiquement cherchés.

Les patients qui ont arrêté leur participation à l'étude avant la fin de la période de

suivi n'ont pas été remplacés.

5-1-Les grandes lignes de la consultation : Les données cliniques ont été recueillies par interrogatoire couplé à un examen physique complet des sujets par le médecin généraliste ou l'interne de l'équipe de recherche.

Les variables mesurées sont:

- la température : le thermomètre électronique ou à mercure étaient utilisés pour prendre la température au niveau axillaire.
Toute température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ était considérée comme une fièvre.
- Le poids : La pesée a été effectuée à l'aide d'une balance, le poids était exprimé en kilogrammes .La double pesée a été souvent utilisée

5-2- Grandes lignes du Traitement : Deux présentations à base d'artémisinine ont été comparées. Coartem® 20mg/120mg plaquette de 6 comprimés dispersible administré à 1 comprimé le matin et le soir pendant 3 jours. Et Coartesiane® 180mg/1080mg poudre pour suspension buvable de 60ml administré au poids de l'enfant X 4/3 par jour pendant 3 jours. L'un des deux protocoles a été attribué à chaque sujet traité de l'étude, conformément à leur ordre d'inclusion. Tous les traitements ont été administrés aux patients en se conformant aux directives de poids établies. Les premières doses ont été administrées au centre de santé par un membre du personnel, un interne ou une infirmière. Si une personne vomissait dans les 30 minutes suivant l'administration de la dose, une seconde dose complète était administrée.

Si le patient vomissait à nouveau, il recevait un autre médicament antipaludique par voie parentérale. Pour tous les médicaments, le premier jour du traitement étant J0, un examen clinique a été effectué les jours 1 et 3.

En outre les enfants ont bénéficié d'un suivi passif. ,

La prise en charge a été gratuite et les médicaments ont été retirés à la pharmacie

de l'ASACODJIP moyennant la présentation d'une ordonnance avec souche délivrée audit centre par les prestataires.

Toutefois certains parents se sont procuré des médicaments dans les officines privées

-Mode d'administration des médicaments

Toutes les doses ont été administrées en fonction du poids de l'enfant, et selon les recommandations du fabricant par un des investigateurs de l'étude.

Les comprimés de Coartem[®] ont été pris avec 1/4 de verre d'eau.

Une alimentation riche en graisse a été conseillée lors de la prise des médicaments.

-Traitements adjuvants

La fièvre a été traitée par du paracétamol à la dose de 15mg/kg lorsque la température de l'enfant était supérieure à 38,5°C afin d'éviter la survenue de convulsion hyper pyrétique.

-Suivi

La recherche des effets indésirables apparus (interrogatoire et examen physique) a été systématiquement réalisée et notée dès l'administration des produits et notée.

Les parents ont été exhortés à ramener les enfants qui ont fait de la fièvre ou ont manifestés un signe ou un besoin inhabituel entre les jours de rendez-vous prévus.

Si persistance de la fièvre.

Si difficulté de boire et incapacité de manger chez l'enfant.

Si convulsion (révulsion oculaire).

Si incapacité de s'asseoir.

Si persistance des vomissements.

Si inconscience.

Si pâleur ou ictère, s'il y a présence de sang dans les selles (en cas de paludisme avec diarrhée chez l'enfant). Les enfants ont bénéficié d'un suivi passif.

-Effet indésirable : a été défini comme toute réaction nocive et non voulue se produisant suite aux posologies normalement définies pour l'utilisation par l'homme pour :

-La prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie.

-La modification d'une fonction physiologique lors d'un usage mésusage du produit.

6- L'imputabilité : C'est l'analyse au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EI (analyse individuelle pour une notification donnée). Il existe une méthode officielle d'imputabilité qui a un mérite immense, celui d'homogénéiser toutes les observations. Cette méthode combine des critères sémiologiques (S) et des critères chronologiques (C) classés chacun de 0 à 4 selon le degré de plausibilité du critère. Ces deux critères C et S donnent, selon des tableaux de décision, le score final d'imputabilité intrinsèque I, comportant 5 possibilités d'I₁ à I₄. En terme littéraire, on conclura alors que le rôle du médicament dans l'apparition de l'EI est exclu (I₀), douteux, plausible, vraisemblable et très vraisemblable (I₄).

-Effet indésirable inattendu :

Effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit contenues dans le RCP ou dans la notice jointe au résumé des caractéristiques du produit.

7-L'observance : Elle a été définie comme le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prise médicamenteuse, du suivi du

régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales. Après l'administration de la première dose à l'ASACODJIP, les autres doses ont été administrées par les parents/tuteur des enfants et les informations recueillies auprès de ceux-ci nous ont permis de classer les enfants selon une bonne observance ou une mauvaise au traitement. Ont été classés mauvais observant les enfants qui étaient dans l'un des cas ci après :

- Absent au rendez vous ;
- Non-respect des prises médicamenteuses ;
- Erreur de doses (fréquemment rencontrée chez les mères) ;
- Non-respect de la durée du traitement ;
- Partage des médicaments ;
- Oubli d'une prise de médicaments ;
- Diminution volontaire du nombre de prises ou de comprimés ;
- Absence de ré-administration des comprimés ou des suspension en cas de rejets (vomissements...) avant 30 minutes.

8-Recueil des données : le recueil des données à été faites à partir d'une fiche qui comportait :

- Les aspects démographiques de l'enfant et ses antécédents ;
- L'examen clinique de l'enfant ;
- La goutte épaisse/TDR ;
- La molécule choisie (CTA) ;
- Les effets secondaires retrouvés chez l'enfant ;
- Les pathologies associées et leurs traitements ;
- Le suivi clinique du patient ;
- La prise en charge des effets secondaires

-L'évolution clinique du patient.

9-Déroulement de l'étude :

-La Première étape : elle a consisté à la prise de contact avec le personnel de l'ASACODJIP, le comité de gestion de l'ASACODJIP, et les notables du site d'étude.

-La deuxième étape ; cette étape correspond à la collecte des données. Après l'obtention de l'accord parental, l'enfant est soumis au protocole CTA. Ils recevaient sur place et gratuitement Coartem Comprimé dispersible ou Coartesiane® poudre pour suspension buvable.

- Méthodes et procédure de recrutement

Tous les sujets âgés de 06 à 59 mois consultant à l'ASACODJIP pour lesquels une infection à *Plasmodium falciparum* non compliqué ont été inclus dans l'étude.

– Aspects éthiques :

Nous avons obtenu l'accord préalable des responsables de l'ASACO pour notre étude.

Le consentement éclairé a été obtenu des parents des enfants souffrant de paludisme simple et âgés de 6 à 59 mois dans cette étude.

Le consentement était écrit en français (la langue officielle au Mali).

Du fait que beaucoup de consentants ne pouvaient pas lire le Français, une traduction du consentement a été faite dans une langue locale.

Et une fois l'enfant inclus la première dose a été administrée à l'ASACODJIP.

Les autres doses ont été administrées par les parents/tuteurs des enfants et les informations ont été recueillies auprès de ceux-ci les jours du rendez-vous ou en cas d'apparition d'effet secondaire.

Toutes les données cliniques et biologiques ont été reportées à chaque visite

dans un cahier d'observation individuel appelé fiche de recueil des données.

Les cas dont l'évolution était jugée non favorable sous le traitement oral n'ont pas été testés de nouveau (GE), chez lesquels un traitement par voie parentérale a été sollicité.

On parle d'une parasitémie trace lorsqu'il ya seulement quelques trophozoites dans le sang analysé .Une pasitémie est dite faible lorsque le taux de trophozoite est entre 300-600, et une parasitémie est dite modérée lorsque le taux de trophozoite est supérieur ou égale à 1000.

-Méthodes statistiques :

Plan d'analyse des données :

Les données ont été analysées à partir du logiciel SPSS 12.0.

La comparaison des paramètres étudiés a été faite en utilisant le test de chi 2 avec un seuil de signification $< 0,05$.

Diagramme de GANTT:

DATES ACTIVITÉS	Octobre - Novembre 2010	Novembre - Décembre 2010	Décembre 2010- Juin 2011	Juin à Juillet 2012	Juillet - Septembre 2012	Février 2013
Bibliographie du protocole	X					
Elaboration du Protocole		X				
Période d'enquête			X			
Collecte ; analyses des données et Rédaction				X		
Correction du document					X	
Soutenance						X

RESULTATS

-Caractéristiques sociodémographiques des enfants :

Les patients inclus étaient au nombre de 210 dont 161 enfants pour le Coartem[®] comprimé dispersible 20/120 mg et 49 patients pour le Coartesiane[®] poudre pour suspension buvable 180/1080mg.

Tableau II: Répartition des enfants par protocole de traitement selon le sexe

Sexe	Coartem [®] Cp		Coartesiane [®]	
	Disp		PSB	
	E	%	E	%
Masculin	90	56	24	49
Féminin	71	44	25	51
Total	161	100	49	100

Le sexe masculin a été le plus représenté avec 56% pour ceux traité avec Coartem[®] et 49 % pour Coartesiane[®].

Tableau III: Répartition des enfants selon l'âge

Age	Coartem [®] Cp		Coartesiane [®] PSB	
	Disp		PSB	
	E	%	E	%
6-11Mois	33	21	12	25
12-23Mois	47	29	25	50
24-59Mois	81	50	12	25
Total	161	100	49	100

Les enfants dont l'âge était compris entre 24 et 59 mois ont été les plus fréquents avec 50% sous Coartem[®] alors que la tranche d'âge 12 à 23 mois était la plus fréquente avec 50% sous Coartesiane[®]. ($X^2 = 11,1$; $p=0,001$)

Tableau IV: Répartition des enfants selon la fièvre à l'admission.

Température	Coartem [®] Cp Disp		Coartesiane [®]		
	E	%	PSB	E	%
37,5-37,9	107	67	26	53	
38,0-38,4	49	30	23	47	
38,5-38,9	5	3	0	0	
Total	161	100	49	100	

La majorité des enfants inclus avaient une température axillaire supérieure ou égale à 37.5°C chez 67% pour ceux traités avec coartem contre 53% pour Coartesiane[®]. La différence statistique n'était pas significative entre les états fébriles et non. ($X^2 = 3,94$; $p=0,05$)

Tableau V: Répartition des enfants par protocole de traitement selon leur poids.

Poids	Coartem [®] Cp		Coartesiane [®]	
	Disp		PSB	
	E	%	E	%
Inf. ou =				
5Kg	0	0	1	2
6 - 10Kg	59	37	31	63
11 - 15 Kg	88	55	13	27
16 Kg et				
plus	14	8	4	8
Total	161	100	49	100

Les enfants dont le poids était compris entre 11 et 15kg ont été les plus représentés avec 55% pour ceux traité au Coartem[®].

Par contre pour Coartesiane[®] 63% avaient un poids compris entre 6 et 10 kg ($X^2 = 20,72$; $p=0,001$).

Tableau VI: Répartition des enfants selon la réalisation de la goutte épaisse

Parasitémie	Coartem [®] Cp Disp		Coartesiane [®] PSB	
	E	%	E	%
Traces	2	1	1	2
Faible	137	85	41	84
Modérée	22	14	7	14
Total	161	100	49	100

La parasitémie a été faible à l'admission dans les deux groupes avec 85% pour des enfants sous Coartem[®] et 84% pour Coartesiane[®]. ($X^2 = 0,01$; $p=0,90$).

Tableau VII: Répartition des enfants selon les symptômes présentés à J0.

Symptômes	Coartem [®] Cp Disp		Coartesiane [®] PSB	
	E	%	E	%
Anorexie	38	24	12	25
Douleur abdominale	35	22	6	12
Rhinorrhée	34	21	16	33
Céphalées	33	20	9	18
Vomissement	13	8	3	6
Eruption cutanée	4	2	0	0
Otalgie	3	2	2	4
Sueurs	1	1	1	2
Total	161	100	49	100

Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés à l'inclusion ont été : l'anorexie (24%), et la douleur abdominale (22%) dans le groupe traité par Coartem[®], dans le groupe traité par Coartesiane[®] il s'agissait de la rhinorrhée 33% et de l'anorexie 25%,

Tableau VIII: Répartition des enfants selon les effets indésirables observés Coartem[®] dispersible / Coartesiane[®].

Effets	Coartem			
	CpDisp		Coartesiane [®] PSB	
	E	%	E	%
Vomissement	2	40	3	75
Prurit	1	20	0	0
Diarrhée	1	20	0	0
Urines foncées	1	20	0	0
Gout désagréable	0	0	1	25
Total	5	100	4	100

Les enfants traités par Coartesiane[®] ont présenté seulement quatre cas de deux effets indésirables dont trois cas de vomissements avec 75%, et un cas de gout désagréable avec 25%. Au moment de l'étude, les enfants qui ont reçu le Coartem[®] dispersible ont présenté cinq cas de quatre effets indésirables dont deux cas de vomissement avec 40%, un cas de prurit avec 20%, un cas de diarrhée avec 20%, et un cas d'urines foncées avec 20%.

Tableau IX : Répartition des enfants selon l'apparition des effets nouveaux

	Oui	%	Non	%	Total
Coartem	5	3	156	2	161
Coartesiane	4	97	45	98	49
Total	9	100	210	100	210

Les enfants sous coartesiane ont présenté 97% des nouveaux effets indésirables
 Ces résultats montrent que la fréquence d'effets indésirables est plus élevée dans
 Coartesiane[®], mais qu'il ya plus d'effets indésirables observés dans Coartem[®].
 ($X^2 = 0,11$; $p=0,70$).

Tableau X: Répartition des effets indésirables observés par jour et par protocole de traitement

CTA utilisé	J0		J1		J3	
	E	%	E	%	E	%
Coartem [®] Cp						
Disp	2	40	1	50	1	50
Coartesiane [®]						
PSB	3	60	1	50	1	50
Total	5	100	2	100	2	100

Les effets indésirables le plus fréquemment observés à J0 ont été les vomissements pour Coartem[®] comp dispersible avec 40% et pour Coartesiane[®] poudre suspension 60%.

Tableau XI: Médicaments utilisés pour le traitement des effets indésirables.

Médicament	Coartem [®] Cp Disp		Coartesiane [®] PSB	
	E	%	E	%
Metopimazine				
10mg	2	50	3	100
SRO	1	25	0	0
Prométhazine	1	25	0	0
Total	4	100	3	100

La metopimazine injectable 10mg en spécialité était le médicament le plus utilisé pour le traitement des effets indésirables observés avec 50% dans le groupe traité par Coartem[®] dispersible et 75% dans le groupe traité par Coartesiane[®]

Tableau XII: Répartition des enfants selon les pathologies associées au paludisme.

Pathologies associées	Coartem [®] Cp Disp	
	E	%
Varicelle	4	45
Toux	2	22
Malnutrition	2	22
Dermatose	1	11
Total	9	100

Au cours de l'étude la varicelle a été la pathologie la plus rencontrée seulement dans le groupe traité par Coartem[®] avec 45%.

Tableau XIII: Médicament utilisé pour le traitement des pathologies associées au paludisme.

Médicament	Coartem [®] Cp Disp	
	E	%
Amoxicilline Susp	2	29
Bifonazole crème [®]	1	14
Erythromycine Susp	4	57
Total	7	100

L'érythromycine poudre en suspension a été le médicament principal pour le traitement de la varicelle chez les enfants traités seulement par le Coartem[®] dispersible avec 29%

Tableau XIV: Répartition des enfants selon l'évolution du paludisme à J3

Evolution	Coartem [®] Cp		Coartesiane [®]	
	Disp		PSB	
	E	%	E	%
Favorable	158	98	48	98
Non Favorable	3	2	1	2
Total	161	100	49	100

L'évolution du paludisme était favorable chez les enfants traités par le Coartem[®] comprimé et par Coartesiane[®] poudre pour suspension avec 98% de réussite dans les deux formes.

Les cas de complication ont été prise en charge avec de l'artésiane 20mg injectable et de la quinine 20mg injectable. ($X^2 = 0,007$; $p=0,95$)

Tableau XV: Répartition des enfants selon l'évolution des effets indésirables observés.

Evolution	Coartem [®] Cp		Coartesiane [®]	
	Disp		PSB	
	F	%	F	%
Guérison sans traitement	2	25	0	0
Guérison avec traitement	6	75	1	100
Total	8	100	1	100

Au cours de l'étude la guérison sans traitement des effets indésirables observés a été obtenue dans le groupe d'enfants traité par Coartem[®] avec 25%, par contre le traitement a été sollicité dans 75% pour ceux traité par Coartem[®] et 100% pour ceux traité par Coartesiane[®].

Tableau XVI: Répartition des enfants selon l'observance du traitement.

Observance	Coartem [®] Cp		Coartesiane [®]	
	Disp		PSB	
	F	%	F	%
Mauvaise observation	10	6	5	10
Bonne observation	151	94	44	90
Total	161	100	49	100

Une bonne observance a été rapportée au cours du traitement dans Coartem[®] avec 94% et dans ceux de Coartesiane[®] avec 90%. ($X^2 = 1,15$; $p=0,95$)

Tableau XVII: Répartition des enfants selon les motifs de l'observance.

Inobservance	Coartem [®]		Coartesiane [®]	
	Disp		PSB	
	F	%	F	%
Absence au rdv				
j1	2	9	0	0
Absence au rdv				
j3	8	36	2	50
Absence au rdv				
j7	3	14	1	25
Omission de				
prise	3	14	1	25
Arrêt du				
traitement	6	27	0	0
Total	22	100	4	100

L'absence au rendez vous à J3 a été la raison majoritaire de non observance du traitement chez les enfants traités par le Coartem[®] dispersible avec 36% contre ceux traités par la Coartesiane[®] avec 50%.

Discussion

Les limites de notre étude :

- la faible taille de l'échantillon ;
- le faible plateau technique du laboratoire d'analyse biomédicale de l'ASACODJIP
- le temps de suivi court des enfants ;
- l'insuffisance de documentation sur des études de fréquences des effets indésirables des CTA ;
- absence d'étude d'imputabilité des effets indésirables observés aux médicaments utilisés au cours de notre étude ;
- le manque de sponsor ;
- la rupture du stock de Coartésiane ;

Les forces de notre étude :

- La disponibilité des médicaments de l'étude
- La réalisation de l'étude en milieu urbain (zone d'endémie palustre) .
- Détecter les augmentations de la fréquence des EI connus des CTA
- Identifier des facteurs de risque et les mécanismes pouvant expliquer ces effets
- Diffuser les informations nécessaires à l'amélioration de la prescription et de la réglementation du médicament

6.1 Justification de l'étude et approche méthodologique

Cette étude prospective, a eu pour but d'étudier les effets indésirables liés à l'utilisation de deux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) dans le centre de santé de l'association communautaire de Djicoroni Para, le Coartem® comprimé dispersible et le Coartésiane® poudre pour suspension buvable, chez des enfants ayant un accès palustre simple à *P. falciparum* et âgés de 06 à 59 mois. Elle s'est déroulée de Décembre 2010 à Juin 2011 à l'ASACODJIP de Bamako en commune IV.

En outre une rupture de stock de coartesiane[®] a entraîné un plus grand nombre d'inclus dans le groupe traité par le Coartem[®] (161/49)

Au Mali deux formulations pédiatriques de CTA à base d'AL: le Coartem[®] comprimé dispersible et le Coartesiane[®] poudre pour suspension buvable sont utilisés pour le traitement du paludisme non compliqué.

6-2-Méthodes : Les enfants qui se sont présentés à l'ASACODJIP avec des symptômes évocateurs de paludisme et/ou un dépistage par goutte épaisse positif étaient éligibles et inclus dans l'étude si les critères suivants étaient remplis: 1) âge de 6 mois à 59 mois ; 2) poids compris entre 5kg et 15kg; 3) pyrexie des dernières 24 heures ou température axillaire $\geq 37^{\circ}\text{C}$; 4) pas d'historique d'effets secondaires graves suite à un traitement médicamenteux; 5) déclaration du consentement éclairé par un Parent ou un tuteur 6) pas de signes de danger ou d'éléments de preuves signalant un paludisme grave. L'interne ou une infirmière a administré les médicaments de l'étude conformément aux directives de poids établies pour les fractions de comprimés. Les médicaments ont été administrés oralement de la façon suivante: AL (Coartem[®], Novartis, comprimé dispersible de 20mg artémether/120mg lumefantrine), administration d'un comprimé le matin et d'un comprimé le soir pendant 3 jour de suite. AL (Coartesiane[®], Dafra, poudre pour suspension 180mg d'artémether/1080mg de lumefantrine). La poudre jaune était diluée avec de l'eau jusqu'à un niveau indicatif figurant sur le flacon équivalent à 60 ml de solution. La dose a été calculée en fonction du poids corporel 4mg / kg pour les 3 jours. Le Coartem[®] a été administré avec de l'eau. Des observations ont été faites directement sur le site de l'étude le J0. Après la dose initiale, et un temps d'environ 30 minutes les enfants ont été examinés, et une nouvelle dose administrée en cas de vomissement.

Du paracétamol suspension à 250 mg pour 3 jours a été prescrit à certains enfants pour le traitement des symptômes fébriles. Les parents ou tuteurs des enfants ont

été invités à revenir avec les enfants pour le suivi le jour J1 ; J3 ; et J7 et n'importe quel autre jour s'il se passait quelque chose d'inhabituelle.

Souvent nous nous sommes déplacés pour aller chez certains patients qui ont manqué le jour de leur rendez-vous.

6-3-La population d'étude :

Plusieurs études ou essais thérapeutiques sur les molécules antipaludiques ont été menés chez des enfants de six mois à 10ans ,au Mali en 2010,à Libreville ,en Tanzanie, et au Kenya en 2006.

Notre étude a concerné seulement la tranche d'âge de 06 mois à 59 mois afin de mieux adapter les posologies de chaque combinaison recommandée par chacun des laboratoires fabricants. La tranche d'âge 24 à 59 mois a été la plus représentée avec 50% des enfants inclus dans le groupe traité par Coartem[®], par contre la tranche d'âge 12 à 23 mois a été la plus fréquente avec 50 % pour Coartesiane[®]. Au moment de l'étude, les enfants pesaient généralement entre 11 et 15 kg avec 55% pour Coartem[®], par contre le groupe de 6 à 10 kg a été le plus fréquent avec 63% pour Coartesiane[®].Le sexe masculin était prédominant dans notre échantillon avec 56% contre 51% de sexe féminin .A partir de ces données nous pouvons dire que le paludisme touche les deux sexes avec une légère prédominance du sexe masculin. Ceci pourrait s'expliquer par l'activité des hommes qui restent dehors très tardivement donc plus exposés aux piqûres des moustiques vecteurs du paludisme. Mais tout compte fait le vecteur du paludisme est anthropophile donc ne fait pas de distinction de genre au moment de piquer.

6-4- Diagnostic biologique : La goutte épaisse est l'examen biologique de référence pour le diagnostic du paludisme.

Au cours de notre étude la goutte épaisse a été réalisée chez tous les enfants.

La parasitémie a été faible dans le groupe des enfants traité par Coartem[®]avec 85%

contre 84% pour Coartesiane®. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la période d'étude (Décembre-Juin) s'est déroulée au moment de la faible transmission du paludisme.

6-5-Diagnostic clinique : Dans notre échantillon d'étude la température axillaire la plus représentée à l'inclusion a été 37,5 °C à 37,9°C dans le groupe d'enfants traités par Coartem® avec 67% et pour coartesiane® avec 53%. Ainsi la plainte la plus fréquente à l'inclusion a été l'anorexie avec 24% pour coartem et 21% pour coartesiane, et la rhinorrhée avec 25% pour Coartem® et 33% pour Coartesiane®.

6-6-Observance du traitement :

Une bonne observance a été remarquée chez 94% des enfants inclus dans le groupe traité avec le coartem® et 90% dans le groupe traité avec coartesiane®

La meilleure observance a été rapportée avec ceux du Coartem® comprimé dispersible par rapport au Coartesiane® poudre pour suspension buvable; cela pourrait s'expliquer par la limitation principale du stock de coartesiane au sein de l'ASSACODJIP.

6-7-Effets indésirables observés par protocole de traitement :

Coartem® comprimé dispersible / Coartesiane® PSB

Au cours de notre étude les vomissements ont été observés chez 40 % pour Coartem® et 75 % pour Coartesiane®. Ces résultats sont semblables à ceux de **Dara** dans un essai clinique multicentrique en Afrique sur le Coartem® comprimé non dispersible 20/120mg qui a observé des vomissements chez 22 % des patients. Le prurit a été observé chez 20% des enfants à J0 pour Coartem®.

Un autre résultat a été rapporté par **Ubertine** dans une étude menée sur le Coartem® Cp non dispersible 20/120 mg à Libreville au Gabon en 2006 : sur un échantillon de 39 enfants, 16% à J3 des inclus ont présenté un prurit.

Nous avons observé certains effets rapportés par d'autres études antérieures

notamment : **Bukirwa et al. (41)** à Kampala en Ouganda en 2008 a obtenu 3 cas de rash cutané sur 581 effets indésirables observés par des antipaludéens.

6-9- Evolution des effets indésirables :

Au cours de notre étude 25% des effets indésirables observés n'ont pas nécessité de traitement médical dans le groupe d'enfant traité par Coartem®.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des effets indésirables ont été d'intensités modérées et souvent compatibles avec des symptômes paludéens.

Aucune mise en jeu du pronostic vital n'a été observée. Cependant nous n'avons enregistré aucun décès dans notre étude, ce résultat est semblable à ceux de **Bello** chez qui aucun décès n'a été enregistré, d'une part ce résultat n'est pas conforme avec les résultats obtenus par **Otieno et al** au Kenya, qui dans une étude multicentrique réalisée dans 5 pays africains sur le Coartem® comprimé dispersible dans une population d'âge < 12 ans et d'un poids corporel compris entre 5 et 35 kg eut à déplorer 3 décès. Et de ceux de **Premji et al (43)** en Tanzanie sur la combinaison artémether-lumefantrine chez des enfants d'âge similaire qui a observé 1 décès.

6-10-Effets inattendus :

Au cours de notre étude le goût désagréable a été observé chez 25% des enfants à J0 avec Coartesiane® Ce qui a été une nouvelle observation d'effets indésirables de ce produit car ne figurant pas dans la RCP du Coartesiane®, 20 % des enfants ont présenté des urines foncées à J1, ce qui est également une nouvelle observation d'effet indésirable du Coartem®. Ces résultats diffèrent de la même étude faite par **Bello** à Niono qui a observé 13,7% des enfants sous Coartesiane® chez qui le goût a été trouvé désagréable à J0 et 7,7% des enfants sous Coartem® ont présenté des urines foncées à J1. Aucun traitement médical n'a été institué pour le goût désagréable et les urines foncées.

6-11-Pathologie associées :

Durant la période d'étude la varicelle a été la pathologie la plus associée avec 45% dans le groupe de Coartem ®. Les deux cas de malnutrition ont été référés au CS REF de la commune quatre (IV) après avoir donné le traitement antipaludique, pour la prise en charge de la malnutrition. D'autres études antérieures n'ont pas eu connaissance de pathologie associée au paludisme.

CONCLUSION

Nous avons réalisé une étude descriptive prospective de Décembre 2010 à Juin 2011 sur les effets indésirables de la combinaison thérapeutique Artémether et lumefantrine au CSCoM de Djicoroni Para en commune IV de Bamako. Il ressort que les effets indésirables de ces médicaments sont une réalité soit 4% dont 3.33% des effets connus dans la littérature. Ils sont rencontrés plus fréquemment avec Coartesiane® qu'avec Coartem® sans cependant préjuger d'une quelconque imputabilité. Les effets indésirables connus d'Artémether- Lumefantrine observés au cours de notre étude ont été les vomissements (40%) prurit (20%); diarrhée (20%) avec le Coartem® et les vomissements 75% avec Coartesiane®.

Les nouveaux effets indésirables jusque là inconnus ont été :

Le gout désagréable (25%) pour Coartesiane® et les urines foncées (20%) pour Coartem®.

Les facteurs de risques semblent être le plus souvent : Les antécédents d'hypersensibilités à l'un des composants.

L'évolution des effets indésirables était favorable sous traitement chez les enfants traités par Coartem® avec 75% et ceux traités par Coartesiane® avec 100%.

RECOMMANDATIONS :

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

Au PNLP

- Réaliser une étude de grande envergure sur les effets indésirables des CTA à l'échelle nationale
- Réaliser une étude d'imputabilité des effets indésirables observés.

Au centre de l'association de santé communautaire de Djicoroni Para.

- Rendre disponible la goutte épaisse pendant le service de garde.

Personnels de santé

- Référer précocement les formes graves.
- intensifier la communication pour le changement de comportement des populations afin d'améliorer la prise en charge du paludisme au niveau communautaire.

Référence :

1- Gentilini M., Dufflo B. Paludisme.

Médecine tropical Ed, Flammarion, 1993 81-108 pages.

2- Anonyme: OMS. Répartition géographique du paludisme.

3- Jacquemin P. Jacquemin J L. Abrégé de parasitologie clinique.

4- World health organization. World malaria report 2008: Publication, Geneva, 2008; 190pages

[http// malaria who.int/wmr2008/malaria2008,pdf](http://malaria.who.int/wmr2008/malaria2008.pdf)

5-Bronner U,Divis PC,Farnet A,SINGH B.Swedish traveller with plasmodium knowlesi malaria after visiting Malaysian.

Borneo.malar j.2009 janv. 16, 8:15 pages.

6-Jongwutiwes S and al.Naturally acquired plasmodium Knowlesi malaria in human, Thailand.

Emerg Infect Dis.2004 Dec; 10(12):2211-3

Chularlongkornuniversity, Bangkok, Thailand.fmedsjw @md2.md.chula.ac.th

7-Eede P and al: Human plasmodium Knowlesi infections in young children in central Viet-Nam.

Malar J 2009,8:249 pages

8-OMS, série de rapport technique 892, 20^{ème} rapport, Genève 2002, dernier rapport 2008 de l’OMS sur le paludisme.

9- IMEA : Institut de médecine et d’épidémiologie appliquée, Mémento Thérapeutique du Paludisme en Afrique 1^{ère} édition 2008

10- Dembélé G.

Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatrique de L’HGT.

Thèse de médecine Bamako 1991 N°31.

11- Diawara F

Contribution a l’étude des convulsions fébriles de l’enfant et du nourrisson a L’Hôpital Gabriel Touré.

Thèse de médecine, 121_91m07

12-Annuaire Système Local d’informations sanitaires 2007

13- OMS

Rapport mondial sur le paludisme 2001

14-PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME,
politique nationale de lutte contre le paludisme.

15- DIABY L.M.

Acceptabilité du traitement préventif intermittent lié au paludisme chez les enfants de moins de 2 ans : cas de l'aire de santé de sonkenié (cercle de kolokani mali).
Université de bamako FMPOS, Thèse de médecine 2008

16-GREENWOOD BM, BOJANG K, WHITTY CJM, TARGET GAT

Malaria

Lancet2005; 305:1487-98

17- Sy Ousmane

Etude de quelques aspects épidémiologiques et environnementaux du paludisme au Sénégal

Université Cheikh Anta Diop de Dakar - DEA Sciences biologiques et médicales 2006

Dans la catégorie: Biologie et Médecine

18. Jean-Marie Meunier, Françoise Rault-Gau

Le préparateur en pharmacie, dossier 3

Anatomie-Physiologie-Pathologie, 2001, p.p142-144, 223 pages.

19- V. Fattorusso / O. Ritter

Vadémécum clinique : Du diagnostic au traitement.

16ème édition, 2001.

20- FAUCHER JF,

Antipaludique en réponse à la chilioresistance de *Plasmodium Falciparum*. Travaux cliniques et parasitologiques au Gabon et au Sénégal et revue littéraire.

Thèse de doctorat en médecine de la vie et de la santé, université de Franche Comte, Faculté de médecine et pharmacie de Besançon 02 septembre 2005

21- UBERTINE N N

Evaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance clinique et biologique de l'Arsucam®, de l'Artequin® et du Coartem® dans le traitement du paludisme non compliqué de l'enfant à Libreville. Thèse de médecine, Bamako 2006

22-FAUCHER JF,

Antipaludique en réponse à la chilioresistance de *Plasmodium Falciparum*. Travaux cliniques et parasitologiques au Gabon et au Sénégal et revue littéraire.

Thèse de doctorat en médecine de la vie et de la santé, université de Franche Comte, Faculté de médecine et pharmacie de Besançon 02 septembre 2005

23- MANYANDO C, RHODA MKANDAWIRE, LWIPA PUMA, MOSES SINKALA, EVANS MPABAL WANI ERIC NJUNJU MELBA GOMES, ISABELA RIBEIRO VERENA WALTER MAILIS VIRTANEN RAYMOND SCHLIENGER MARC COUSIN MIRIAM CHIPIMO FRANK M SULLIVAN⁹

Safety profile of artémether – lumefantrine (AL; coartem) compared with sulfadoxine-pyriméthamine (SP) in pregnant women with symptomatic malaria; preliminary results of an observation study

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008; 79; 168

24- Médecine Tropicale

63ème édition Tome 1. 2003.

25- MEMENTO THERAPEUTIQUE DU PALUDISME EN AFRIQUE

Première édition 2008 © IMEA 2008 ISBN IMEA : 978-2-9523708-1-8

26- PNLP

Note d'information des personnels de santé sur les effets indésirables des médicaments antipaludiques utilisés au Mali

Nov. 2008

27-Association française des enseignants de parasitologie et mycologie médicales. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales : *Abrégé, Paris, 2007 ; 321p*

28- DZEING ELLA A. P.

Glutamine plasmatique au cours du paludisme simple, modéré et sévère chez l'enfant Intérêt et signification clinico-biologique

Université des Sciences de la Santé, Libreville / Gabon thèse de médecine 2002

29-Bello

Étude de la fréquence des effets indésirables de deux formes d'une CTA : coartem[®] dispersible et coartesiane[®] suspension chez les enfants de 06 à 59 mois au centre de sante de référence de Niono

thèse de médecine Bamako 2010 (FMPOS)

30-M. VAN VUGT, P. WILAIRATANA, B. GEMPERLI, I. GATHMANN, L. PHAIPUN, A. BROCKMAN, C. LUXEMBURGER,

N. J. WHITE, F. NOSTEN, AND S. LOOAREESUWAN

Efficacy of six doses of artémether-lumefantrine (benfluméthol) in Multidrug-resistant *plasmodium falciparum* malaria

Am. J. Trop. Med. Hyg., 60(6), 1999, pp. 936–942

31-TINDANBIL D.

Characteristics of uncomplicated plasmodium falciparum malaria in children aged 6-59 months in the kassena nankana district of northern Ghana

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008; 79: 59-

32- TOURE MI

Malnutrition protéino énergétique chez les enfants de 06 à 59 mois au CSREF de Niono

Thèse de médecine 2009

33- BAMBA .K : place du paludisme dans les hospitalisations fébriles dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Janvier à Décembre 2006

Thèse de médecine, Bamako 2008.

34- Ethmane Ould Mohamed Rassoul: Evaluation de la qualité de la prise en charge du paludisme grave a l'hôpital régional de Kaédi en Mauritanie:2000 et 2006

Thèse médecine, Bamako 2006

35-EHOLIE SP. EHUI E. ADOU-BRYN K.: paludisme grave de l'adulte autochtone à **Abidjan** (cote d'ivoire) ; Bull soc path Exeat 2004, 97, 5,340 -344

36- Bagayogo Kadiatou Nantenin Epouse MAIGA. Incidence et létalité du paludisme grave et compliqué dans l'unité de réanimation pédiatrique du CHU Gabriel Toure.

Thèse de méd, Bamako 2008

37- ASSOUMOU A. ADOUBRYN K D. ABOUM K S. ET AL:

Portage symptomatique et asymptomatique de *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 mois à 6 ans à l'hôpital général d'Abobo (Abidjan, Côte d'Ivoire).Bull soc patho exot 2008, 101, 1 50-53-

38- CHIDI NWIZU ET AL

Asymptomatic parasitemia and complex species associations in malaria endemic sub-Saharan Africa.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008; 79: 259

39 -SRIVICHA KRUDSOOD, NOPPADON TANGPUKDEE, SANT MUANGNOICHAROEN, VIPA THANACHARTWET, NUTTHANEJ LUPLERTLOP, SIRIPAN SRIVILAIRIT, POLRAT WILAIRATANA,

**SHIGEYUKI KANO, PASCAL RINGWALD, AND SORNCHAI
LOOAREESUWAN**

Clinical efficacy of chloroquine versus artémether-lumefantrine for *Plasmodium vivax* treatment in Thailand

Published online 2007 June 20. doi: [10.3347/kjp.2007.45.2.111](https://doi.org/10.3347/kjp.2007.45.2.111)

40- DARA N.

Essai clinique randomisé ouvert et multicentrique réalisé en Afrique, visant à comparer trois combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine [artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 3 jours) artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 24 heures) artémether-luméfantrine (dose fixe sur 3 jours)] sur des patients atteints de paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

Université de Bamako, thèse de médecine 2008

**41- HASIFA BUKIRWA, NORAH MWEBAZA, SUSAN NAYIGA, HEIDI,
HOPKINS, UMBERTO D'ALESSANDRO, AMBROSE O. TALISUNA,
SARAH G. STAEDKE**

Pharmacovigilance and antimalarial treatment in Uganda A pilot system of enhanced passive surveillance

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008; 79: 170

42- OTIENO L.

Efficacy and safety of artémether-lumefantrine dispersible tablet according to body weight in African infants and children with uncomplicated malaria

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008; 79: 168

43- PREMJI Z

Chlorproquanil-dapson-artésunate vs artémether-Lumefantrine: a randomized; double-blind phase III trial for the treatment of acute, uncomplicated plasmodium falciparum malaria in African children and adolescents

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008; 79: 225

Fiche signalétique

Nom: TOUNKARA

Prénom: Pia

Titre de la thèse :

Etudes des effets indésirables consécutifs à l'utilisation d'une Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) : artémether- lumefantrine au centre de santé communautaire de Djicoroni Para (ASACODJIP) à Bamako.

Année de soutenance : 2012.

Ville de soutenance : Bamako.

Pays d'origine : Mali.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako. (FMOS) BP.1805 Bamako

Secteur d'intérêt : pharmacovigilance, santé publique.

E-mail : pia_11tounkara@yahoo.fr

RESUME:

Il s'agissait d'une étude descriptive prospective qui a été réalisée dans le centre de santé communautaire de Djicoroni Para durant la période de Décembre 2010 à Juin 2011. L'objectif de cette étude était d'identifier les effets indésirables consécutifs à l'utilisation d'une combinaison thérapeutique artémether-lumefantrine chez les enfants de 6 à 59 mois au centre de santé communautaire de Djicoroni Para.

Elle a porté sur un échantillon de 210 enfants âgé de 6 à 59 mois.

Résultats : Les effets indésirables connus les plus observés ont été les vomissements (40 %), le prurit (20%) et la diarrhée (20%) dans le Coartem® et dans le Coartesiane® les vomissements (75%). La varicelle a été la pathologie associée au paludisme la plus fréquente avec (45%); et les effets indésirables nouveaux ont été le goût désagréable (25%) pour le Coartesiane® à J1, les urines foncées (20 %) à J1 pour Coartem ®.

Mots clés : Artémether-Lumefantrine, effets indésirables, enfants, Bamako.

Descriptive card

Name: TOUNKARA

First name: Pia

Title of the thesis:

Study of the undesirable effects consecutive to the use of a therapeutic Combination to basis of artémisinine (CTA): artémether - lumefantrine in the center of communal health of Djicoroni Para (ASACODJIP) in Bamako.

Year of oral examination for thesis: 2012.

City of oral examination for thesis: Bamako.

Country of origin: Mali.

Place of deposit: Library of the faculty of Medicine and Odontostomatologie of the University of Bamako. (FMOS) BP.1805 Bamako

Sector of interest: Pharmacovigilance, public health.

E-mail: pia_11tounkara@yahoo.fr

SUMMARY:

It was about a prospective descriptive survey that has been achieved in the center of communal health of Djicoroni Para during the period of December 2010 to June 2011. The objective of this survey was to identify the undesirable effects consecutive to the use of a combination therapeutic artémether-lumefantrine at the children of 6 à 59 months in the center of communal health of Djicoroni Para. She/it was about a sample of 210 children aged of 6 to 59 months.

Results: The known undesirable effects the more observed were the vomiting (40%), the pruritus (20%) and the diarrhea (20%) in the Coartem® and in the Coartesiane® the vomiting (75%). chickenpox was the pathology associated to the most frequent malaria with (45%); and the new undesirable effects were the unpleasant taste (25%) for the Coartesiane® in J1, the dark urines (20%) in J1 for Coartem ®.

Key Words: Artémether-Lumefantrine, undesirable effects, children, Bamako.

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 donnerais 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 sociale 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.

Respectueuse et reconnaissante 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure