

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO
(U.S.T.T.B)



ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017 - 2018

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple Un But Une Foi

FACULTE DE PHARMACIE
(FAPH)



N° / _____ /

THÈSE

Pharmacovigilance des combinaisons
thérapeutiques à base d'artémisinine dans le
traitement du paludisme simple dans la commune
Rurale de Baguineda

Présentée et soutenue publiquement le __ / __ / 2018

Devant la Faculté de Pharmacie

Par

Monsieur Boureima DIABATE

Pour L'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme
d'état)

JURY

PRESIDENT: Pr Sekou Fantamady TRAORE

MEMBRE : M. Zana Lamissa SANOGO

Dr Hamma Boubacar MAIGA

CO-DIRECTEUR: Dr. Sory TRAORE

DIRECTEUR DE THESE : Pr. Samba DIOP

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018

ADMINISTRATION

DOYEN : M. BOUBACAR TRAORE - PROFESSEUR

VICE-DOYEN : M. ABABACAR I. MAIGA - PROFESSEUR

SECRETAIRE PRINCIPAL : M. SEYDOU COULIBALY
ADMINISTRATEUR CIVIL

**AGENT COMPTABLE : M. FEMALE DIONSAN- CONTROLEUR DES
FINANCES**

LES PROFESSEURS HONORAIRES

M. Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
M. Boulkassoum	HAÏDARA	Législation
M. Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
M. Mahamadou	CISSE	Biologie
M. Daouda	DIALLO	Chimie générale & minérale
M. Moussa	HARAMA	Chimie organique (décédé)
M. Abdourahamane S.	MAIGA	Parasitologie
M. Brahim	KOUMARE	Bactériologie-virologie
M. Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
M. Alou	KEÏTA	Galénique
M. Mamadou	KONE	Physiologie
M. Elimane	MARIKO	Pharmacologie
M. Souleymane	DIALLO	Bactériologie-virologie
M. Kaourou	DOUCOURE	Physiologie

DER DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. Professeur/Directeur de recherche

M. Bakary M.	CISSE	Biochimie
M. Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
M. Abdoulaye	DABO	Biologie/parasitologie Chef de DER
M. Alassane	DICKO	Santé Publique
M. Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie
M. Mounirou	BABY	Hématologie
M. Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

M. Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
M. Bourèma	KOURIBA	Immunologie
M. Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
M. Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
M. Ousmane	TOURE	Santé Publique /Santé environnement
M. Akory AG	IKNANE	Santé publique/Nutrition

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

Mme Fanta	SANGHO	Santé Publique/ Santé Communautaire
M. Aldjouma	GUINDO	Hématologie
M. Mahamadou Soumana	SISSOKO	Santé Publique/ Biostatistique
M. Kassoum	KAYENTO	Santé Publique/ Biostatistique
M. Issiaka	SAGARA	Santé Publique/ Biostatistique
M. Charles	ARAMA	Immunologie
M. Mohamed AG	BARAIKA	Bactériologie-Virologie
M. Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
M. Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
M. Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique

M. Djénéba	Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
M. Laurent		DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
M. Klétigui	Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
M. Seydina	S A	DIAKITE	Immunologie
M. Yaya		GOÏTA	Biochimie clinique
M. Ibrahim		GUINDO	Bactériologie Virologie
Mme Aminatou		KONE	Biologie moléculaire
M. Birama	Apho	LY	Santé Publique
M. Dinkorma		OULOQUEM	Biologie cellulaire
M. Samba	Adama	SANGARE	Bactériologie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

M. Oumar		GUINDO	Epidémiologie
M. Falaye		KEITA	Santé publique/ Santé environnement
Mne Djéneba		COULIBALY	Nutrition/Diététique
M. Issa		DIARRA	Immunologie
M. Mamadou Lamine		DIARRA	Botanique-Biologie végétale
Mne Fatou		DIAWARA	Epidémiologie
Mne Merepen dite Agnes		GUINDO	Immunologie
Mne Deye Lallah Nina		KOÏTA	Nutrition
M. Yacouba		MAÏGA	Biostatistique
M. Amadou	Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
M. Oumar		SANGHO	Epidémiologie
M. Diakaridia		TRAORE	Hématologie

DER DES SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Ousmane		DOUMBIA	Pharmacie chimique
M. Ababacar I.		MAIGA	Toxicologie
M. Benoît	Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique

2. MAITRES DE CONFERENCE/MAITRE DE RECHERCHE

M. Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie méd.
M. Hama Boubacar	MAIGA	Galénique
M. Moussa	SANOGO	Gestion
Mme Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

3. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

M. Bourama	TRAORE	Législation
M. Antoine	DARA	Sciences Pharmaceutiques
M. Seydou Lahaya	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
M. Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
M. Adama	DENOU	Pharmacognosie
M. Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
M. Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
Mme Assitan	KALOGA	Législation
M. Ahmed	MAÏGA	Législation
Mne Aïchata Ben Adama	MARIKO	Galenique
M. Aboubacar	SANGHO	Législation
M. Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
M. Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
Mne Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
M. Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER DES SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Mahamadou	TRAORE	Génétique
M. Cheick F.	TRAORE	Biologie
M. Mouctar	DIALLO	Biologie/Parasitologie/Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCE/MAITRES DE RECHERCHE

M. Lassana	DOUMBIA	Chimie minérale
------------	---------	-----------------

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

M. Abdoulaye	KANTE	Anatomie
--------------	-------	----------

M. Boureima	KELLY	Physiologie médicale
-------------	-------	----------------------

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

M. Moussa	KONE	Chimie organique
-----------	------	------------------

M. Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
-----------------	---------	------------------

M. Modibo	DIALLO	Génétique
-----------	--------	-----------

Mne Massiriba	KONE	Biologie Entomologie
---------------	------	----------------------

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

M. Bouba	DIARRA	Bactériologie
----------	--------	---------------

M. Boubacar	KANTE	Galénique
-------------	-------	-----------

M. Yaya	KANE	Galénique
---------	------	-----------

M. Atimé	DJIMDE	Bromatologie
----------	--------	--------------

M. Boubacar	ZIBEIROU	Physique
-------------	----------	----------

M. Aoubakary	MAÏGA	Chimie Organique
--------------	-------	------------------

M. Fana	TANGARA	Mathématique
---------	---------	--------------

M. Abdel Kader	TRAORE	Sémiologie-Pathologie médicale
----------------	--------	--------------------------------

M. Moussa I.	DIARRA	Biophysique
--------------	--------	-------------

M. Massambou	SACKO	SCMP-SIM
--------------	-------	----------

Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
---------------	--------	-------------------

M. Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie médicale
-----------------	-----------	------------------------

M. Cheick Oumar	BAGAYAKO	Informatique
-----------------	----------	--------------

M. Babou	BAH	Anatomie
----------	-----	----------

M. Souleymane	COULIBALY	Psychologie
---------------	-----------	-------------

M. Modibo	DIARRA	Nutrition
-----------	--------	-----------

M. Boubacar	DIOP	Chimie organique
-------------	------	------------------

M. Almoustapha	MAÏGA	Virologie
----------------	-------	-----------

M. Modibo	SANGARE	Anglais
-----------	---------	---------

M. sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
---------------	---------	------------------------

DEDICACES

A DIEU

LE TOUT PUISSANT, OMNIPOTENT, CLEMENT ET MISERICORDIEUX
POUR M'AVOIR DONNE LA FORCE NECESSAIRE ET LE COURAGE DE
REALISER CE MODESTE TRAVAIL.

Je dédie ce travail à :

Mon père, Daba Diabaté Tu as toujours poussé tes enfants avec la même ferveur à la curiosité et au travail. Tes infatigables conseils ont porté fruits. Tu nous as guidé avec rigueur mais avec amour, sans toi, nous ne serions pas devenus ce que nous sommes aujourd'hui. Ta présence à chaque étape de notre vie, ta ferme volonté de nous voir réussir et ton grand soutien, font de toi un digne père et sans pareil. Que Dieu te prête longue vie, bonne santé et te récompense!

Ma mère, Mama Sidibé Mère attentive et affective. Ton dévouement, tes sacrifices, ton amour pour tes enfants font de toi une mère exemplaire. Puisse Dieu te prête longue vie, excellente santé afin que tu puisses goûter aux fruits de ce travail.

Mon frère et mes sœurs : Bakary Diabaté, Sounkoura Diabaté, Aminata Diabaté et Kadiatou Diabaté. Unis par un lien de sang nous sommes appelés à œuvrer ensemble pour la réussite de la tâche commune. Je vous réaffirme mon affection fraternelle et mon profond attachement.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont:

-A mon père : merci Boi de nous considérer comme la priorité de ta vie. Merci de m'avoir appris que la bonté est l'essence de la vie.

-A ma mère : merci pour tes bénédictions.

-A mes grandes sœurs Soukoura Diabaté, Aminata Diabaté et kadiatou Diabaté : l'heure est venue pour moi de vous remercier pour vos soutiens.

-A mon jeune frère Bakary Diabaté : merci pour ton affection.

Mes tontons et mes tantes : Amadou Samaké, Fousseni Samaké, Lassane Samaké, Awa Samaké, Ramata Samaké, Karidia Samaké. Je voudrais vous signifier ici toute ma reconnaissance et mon profond rattachement.

Mes oncles et tantes Hamé Sidibe, Modibo Sidibé, Sekouba Sidibé, Fanta Sidibé, Oumou Sidibé : Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que Dieu vous accorde une longue vie couronnée de succès et de santé.

-A mes amis : Malgré nos divergences, notre amitié a su traverser beaucoup de difficultés. Soyez rassurés de mon éternelle fidélité.

-Au personnel de la pharmacie Bagnini de Baguineda

-A toute la 8^{ème} promotion du numerus clausus en pharmacie

-Au Dr Sory Traoré : merci pour tes précieux conseils et ton concours dans la réalisation de ce travail.

-A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

HOMMAGE AUX MEMBRES DE JURY

A notre maître et Président du Jury:

Professeur Sékou F. TRAORE

- **Professeur en entomologie médicale, responsable du cours de biologie cellulaire à la FAPH.**
- **Co-directeur du MRTC et Directeur du département d'entomologie et des maladies à transmission vectorielle.**
- **PhD en entomologie médicale.**

Cher maître et président du jury :

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse malgré vos multiples occupations.

Votre disponibilité, votre amour à transmettre vos connaissances et surtout votre modestie font de vous un maître admirable.

Recevez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge:

Docteur Hama Boubacar MAIGA

➤ **Maitre-assistant à la faculté de Pharmacie.**

Cher maître

Je suis très honoré par votre présence dans ce jury.

Vos critiques et suggestions ont permis d'améliorer la qualité scientifique de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A notre maître et Juge:

Monsieur Zana Lamissa SANOGO

- **Master en éthique bioéthique, Université de Bouaké, République de Côte d'Ivoire,**
- **Maîtrise des sciences biologiques, de Bamako, Faculté des sciences et techniques.**
- **Biologiste chargé de collectes et de traitements des données entomologiques et parasitologies sur le paludisme et d'autres maladies à transmission vectorielle à l'unité d'écologie vectorielle, Laboratory of Malaria and Vectors Research, ICER Mali, FMOS, Bamako.**

Cher maître

Je suis très honoré d'avoir accepté de juger ce travail.

Votre disponibilité, votre humanisme et votre rigueur scientifique font de vous un exemple à suivre.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et Co-directeur de thèse

Docteur Sory TRAORE

- **Chargé des programmes à la cellule de coordination du comité sectoriel de lutte contre le sida du Ministère de la santé et de l'hygiène publique (CSLS/MSHP).**
- **Titulaire du Master 2 en santé publique et épidémiologie**
- **Diplôme universitaire sur la prise en charge des IST et VIH de l'université Paris VII.**
- **Certificat de pharmacovigilance du centre antipoison et pharmacovigilance du Maroc (Rabat).**

Cher maître et Co-directeur

Je suis très honoré que vous ayez accepté de co-diriger ce travail,

Votre disponibilité, votre humanisme et votre rigueur scientifique font de vous un exemple à suivre.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Samba DIOP

- **Professeur en anthropologie médicale et éthique en santé à la FMOS**
- **Enseignant-chercheur en écologie humaine, anthropologie et éthique publique au DER de santé publique de la FMOS**
- **Responsable de l'unité de recherche formative en sciences humaines, sociales et éthique au SEREFO/VIH/SIDA/FMOS**
- **Membre du comité d'éthique de la FMOS**

Cher maître, ce travail est le vôtre

Votre disponibilité, la qualité exceptionnelle de votre enseignement, votre simplicité et votre lutte contre l'injustice sociale me forcent l'estime et l'admiration.

Votre franchise, votre rigueur scientifique et votre amour du travail bien fait font de vous un maître respectable.

Je garderai de vous l'image d'un homme de science et un enseignant soucieux de la bonne formation de ses élèves.

Je suis très fier d'être compté parmi vos disciples.

Cher maître et père, trouvez dans ce modeste travail l'expression de mon profonde gratitude.

Puisse Le Seigneur vous Accorde santé et longévité.

Liste des abréviations

µmol : micromole

Cp : comprimé

CSCOM : Centre de santé communautaire

CTA : Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artemisininine

DCI : Dénomination commune Internationale

Eff : effervescent

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

G : gramme

Hg: mercure

IgG: immunoglobilineG

IgM: immunoglobilineM

Kg : kilogramme

L : litre

ml : millilitre

mmHg : Millimètre de Mercure

OMD : Objectifs du Millénaire pour le Développement

OMS : Organisation mondiale de la santé

OPIB : Office du Périmètre Irrigué de Baguinéda

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

TAS : Tension Artérielle systolique

Vit c : vitamine C

WHO: World Health Organization

Table des matières

I. Introduction	1
1.1 Objectifs	3
1.1.1 Objectif général :	3
1.1.2 Objectifs spécifiques :	3
2 Généralité :	3
3 Méthodes et Matériels	19
3.1 Type d'étude :	19
3.2 Cadre de l'étude :	19
3.2.1 Commune de Baguineda-camp	19
3.2.2 Ressource naturelle	20
3.2.3 Activité socio-économiques et culturelles	20
3.3 Population d'étude	21
3.3.1 Critère d'inclusion	21
3.3.2 Critère de non inclusion	21
3.4 Période d'étude	21
3.5 Echantillonnage	21
3.6 Les Variables et leurs définitions :.....	22
3.7 Technique de collectes des données et les matériels :.....	23
3.8 Considération éthique	23
3.9 La diffusion du résultat	23
4 Résultats :.....	24
5 Commentaire et Discussions :.....	35
6 Conclusion :	37
7 Recommandation :	37
8 Références :.....	39
9 Annexe :.....	45

Table des figures

Figure 1 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon leur sexe.	24
Figure 2 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017selon les tranches d'âge.....	25
Figure 3 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon les évènements indésirables.....	27
Figure 4 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon les types d'évènements indésirables observés.....	28
Figure 5 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon la durée d'apparition des évènements indésirables.....	29
Figure 6 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon le conseil donné par l'agent de santé sur la bonne prise des CTA.	30

Table des tableaux :

Tableau I : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon la résidence.....	26
Tableau II: Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon les CTA utilisés.....	31
Tableau III: Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon autres médicaments associés au traitement antipaludique (CTA).	32
Tableau IV: Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 en fonction des évènements indésirables pour chaque CTA	34

INTRODUCTION

I. Introduction

Selon l’OMS, la pharmacovigilance se définit comme étant, la science et les activités relatives à la détection, l’évaluation, la compréhension et la prévention des événements indésirables et de tout autre problème lié à l’utilisation des médicaments [1].

Au niveau mondial quelque 3,2 milliards d’habitat sont encore exposés au risque d’infection et, pour la seule année 2015, le nombre de cas du paludisme et ses décès associés est respectivement estimé à 214 millions et 438000 [2]. Ce même rapport indique que la majeure partie de cas est enregistré en Afrique.

Le paludisme (palus=marais) ou malaria (=mauvais air) est une parasitose due à des hématozoaires du genre Plasmodium et transmise par des moustiques femelles du genre Anophèles. Il réalise une maladie fébrile, hémolysante, qui constitue un fléau mondial. Le paludisme est un problème majeur de santé publique qui frappe surtout les pays intertropicaux en majorité pauvres. Actuellement près de 100 pays ou territoires sont impaludés dans le monde dont près de la moitié en Afrique au Sud du Sahara. Plus de 2,4 milliards de personnes sont encore exposées au risque du paludisme dans le monde. 300 à 500 millions de cas de paludisme sont enregistrés chaque année à travers le monde dont 90% des cas en Afrique subsaharienne [3].

En outre la femme enceinte, les enfants de moins de 5 ans constituent la couche la plus vulnérable face au paludisme. En plus de leurs mortalités élevées les formes graves du paludisme peuvent être responsables de séquelles invalidantes chez l’enfant (troubles psychiques, retard mental, ataxie cérébelleuse, cécité corticale) [5].

Les conséquences économiques du paludisme touchent surtout l’Afrique subsaharienne où la maladie frappe les bras valides en période de travaux champêtres [3]. La réduction de la productivité par l’arrêt de travail occasionné par le paludisme est estimée à 1,3% de croissance économique avec une perte

annuelle de 12 milliards de dollars du produit intérieur brut pour la seule Afrique[4].

Au Mali, le paludisme est responsable de 36,5% des motifs de consultation dans les services de santé. Le paludisme est la première cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans et de morbidité dans la population en général [6]. Il est la première cause des convulsions fébriles (49,07%) de l'enfant et du nourrisson à l'hôpital Gabriel Touré de Bamako. On estime que 51,7% des urgences pédiatriques sont dues au neuro-paludisme [5].

La chloroquine, longtemps utilisée dans la lutte contre le paludisme dans notre pays, est retirée de l'arsenal thérapeutique du paludisme le 30 juin 2007. Les recherches menées par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) et ses partenaires dans différentes localités du pays, confirment une chloroquino-résistance de 30% en moyenne. Or avec une résistance de 25% à un produit, l'OMS exige un changement de traitement [7].

Mais c'est surtout devant le constat de la multiplication des foyers de résistance à la chloroquine que ce médicament laissera place aux dérivés d'artémisinine combinées à d'autres molécules efficaces appelées combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).

Les options thérapeutiques actuellement retenues par le PNLN sont :

- Artésunate + amodiaquine ;
- Artemether + luméfantrine ; [8].

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont largement utilisées sous prescription et sans prescription dans les pays endémiques pour la prise en charge en première intention du paludisme simple. Donc leur utilisation à grande échelle nécessite l'implémentation d'un système de surveillance de leur sécurité ; en fin d'éviter leur évènement indésirable et leur éventuelles résistances.

Nous avons entrepris cette étude afin de maintenir le profil de sécurité des CTA recommandées dans la prise en charge du paludisme simple par le PNLN et

réévaluer les évènements indésirables liés à la prise de ces produits dans la commune rurale de Baguineda-camp.

1.1 Objectifs

1.1.1 Objectif général :

Etudier la pharmacovigilance des CTA recommandées par le PNLP dans la prise en charge du paludisme simple au Mali.

1.1.2 Objectifs spécifiques :

- a- Déterminer le profil sociodémographique des consommateurs.
- b- Déterminer la prévalence des évènements indésirables des CTA notifiés dans les officines de Baguineda-Camp.
- c- Analyser la qualité de la prescription des CTA reçu dans la prise en charge du paludisme simple.

2 Généralité :

2.1.1.1 Rappel sur les antipaludiques :

2.1.1.1.1 Définition : [14 15]

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie orale, parentérale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de détruire le Plasmodium ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme. Les antipaludiques sont des produits naturels (quinines et dérivés de l'artémisinine) ou de synthèse (tous les autres antipaludiques).

2.1.1.2 Classification des antipaludiques : [9]

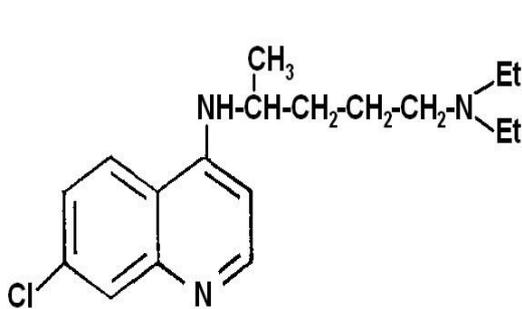
Selon la localisation du mode d'action dans le cycle de vie des Plasmodium, les antipaludiques sont principalement divisés en deux grands groupes : les schizonticides et gamétocytocides.

2.1.1.2.1.1 Les schizonticides :

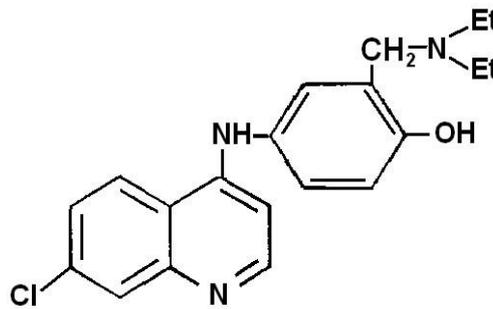
Les schizonticides sont des médicaments qui agissent sur les formes érythrocytaires asexuées, ils préviennent l'accès palustre mais n'empêchent pas sa réapparition, après l'arrêt d'un traitement.

❖ Les amino-4-quinoléines : [19 20 21 22 23 24]

La synthèse des amino-4-quinoléines a été réalisée dès 1938 pour le dérivé chloré, la chloroquine et en 1946 pour l'amodiaquine. Considérés comme les antipaludiques de choix jusqu'à la survenue et l'extension des phénomènes de résistance, ces produits ont une action schizonticide excellente et demeurent, même actuellement, les antipaludiques les plus utilisés.



Chloroquine



Amodiaquine

MECANISME D'ACTION:

Les amino-4-quinoléines sont des schizonticides de la phase endoérythrocytaire. Ils se fixent sur le noyau des Plasmodium après avoir pénétré dans les hématies et s'intercalent dans les brins de la double hélice de l'A.D.N; inhibant sa réplication. Le mécanisme de résistance se situerait au niveau de la pénétration dans le parasite, par un phénomène de membrane. Il n'a pas d'action sur les formes tissulaires exo-érythrocytaires. Le pouvoir gamétocytocide est nul pour P.falciparum, très faible, et discuté pour les autres espèces plasmodiales.

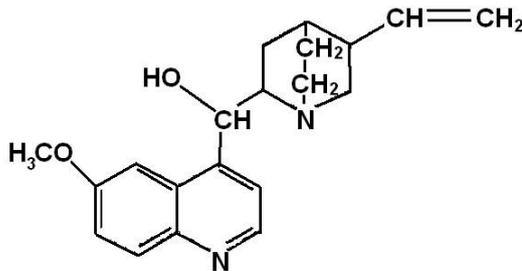
Les amino-4-quinoléines sont actives sur les formes asexuées des 4 espèces plasmodiales, cette activité beaucoup plus spécifique sur P. falciparum est due à la présence d'un atome de chlore en position 7 dans leur structure générale.

La chloroquine un antipaludique utilisé dans le traitement des accès palustres simples dans les zones de chloroquino-sensible.

❖ **Les amino-alcools :**

- **La quinine et dérivés** [19 20 21 22 23]

Quinine :



Quinine

NB : Toute modification de la structure chimique de la quinine modifie son action pharmacologique.

La quinine est un antipaludique naturel exerçant une activité schizonticide sanguine rapide sur les différentes espèces plasmodiales.

MECANISME D’ACTION :

Comme pour tous les antipaludiques, le mécanisme d’action exact de la quinine garde encore quelques mystères. Ce produit se concentre dans le plasma et se fixe sur les hématies dans lesquelles il pénètre. Il intervient manifestement dans l’hématozoaire en s’intercalant dans l’ADN; mais sur plusieurs sites ce qui expliquerait la rareté des résistances. L’élément actif de la molécule est probablement le noyau benzénique, oxyquinoléique, que l’on retrouve dans les amino-quinoléines. La quinine bloque le cycle schizogonique au niveau des mérozoïtes libres dans le plasma ou encore des trophozoïtes avant leur transformation en schizontes. Elle n’a pas d’action biologique sur les gamétocytes.

C'est un produit préconisé dans le traitement, et la prévention des accès palustres, même en zone de chloroquino-résistance.

Quinidine :

Elle est plus efficace encore sur P. falciparum que la quinine. Elle n'est habituellement guère utilisée en raison de son activité sur la conduction cardiaque. Toutefois elle pourrait l'être en cas d'impossibilité de se procurer de la quinine, sous réserve d'une surveillance cardiaque électrique. Les autres alcaloïdes du quinquina sont moins actifs.

- **La quinoleine méthanol et le 9-phenanthrene méthanol** [19 20 21 22 23 25 26]

Deux molécules nées de la recherche intense menée devant l'apparition et l'extension de la chloroquino-résistance ont été récemment développées : la méfloquine (Lariam®) et l'halofantrine (Halfan®). Toutes deux sont des amino-alcools, proches de la quinine.



Méfloquine



Halofantrine

MECANISME D'ACTION :

Leur mécanisme d'action est très proche de celui de la quinine en se fixant sur des phospholipides de la membrane érythrocytaire, et surtout à la ferriprotoporphyrine IX. Des récepteurs communs à la quinine, et sans doute à la chloroquine, pourraient rendre compte de certains retards d'efficacité de la méfloquine ou de l'halofantrine lorsque ces substances ont été préalablement administrées.

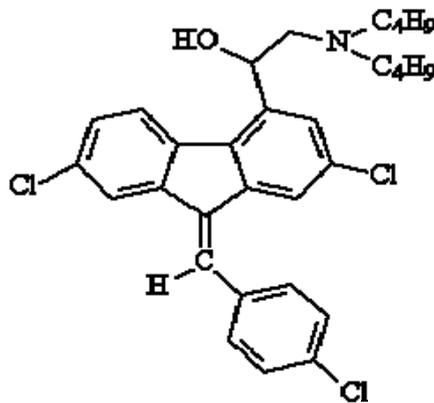
L'halofantrine est préconisée dans le traitement des crises de paludisme aigu, même en zone de chloroquino-résistance. Elle ne peut pas être utilisée en prophylaxie.

Mepacrine :

La mépacrine (Quinacrine®) est un dérivé de l'acridine actuellement peu utilisée, elle possède aussi des activités similaires à la quinine.

- Benflumétol ou Luméfantrine

La luméfantrine est une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludéens halofantrine et méfloquine [27]



Benflumétol ou luméfantrine

❖ Les antifolates :

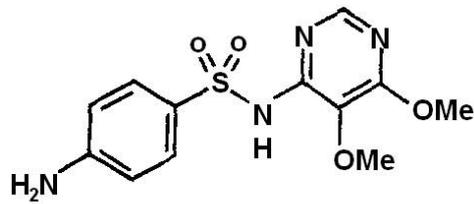
Ce sont des inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique. On distingue les anti foliques et les antifongiques [28].

- Les anti foliques :

Sulfamide et Sulfones [20 21 22 23]

Ils bloquent chez l'hématozoaire la synthèse de l'acide dihydrofolique, empêchant l'utilisation par le parasite de l'acide para-amino-benzoïque de l'hôte nécessaire à sa multiplication.

La sulfadoxine est un antipaludique curatif, utilisé dans le traitement des accès palustres. Elle n'est pas le traitement préventif du paludisme.



Sulfadoxine

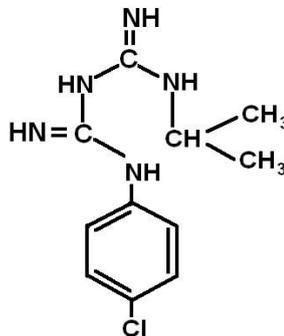
Sulfaleme ou Sulfamethoxyypyrazine : [29 30 31]

C'est un produit très proche de la sulfadoxine du point de vue pharmacologique. Son efficacité thérapeutique sur P. falciparum a été prouvée par de nombreuses études.

-Les antifoliniques : [20 21 22 23]

Proguanil :

Il est né de la recherche sur l'action antipaludique des biguanides.



Proguanil

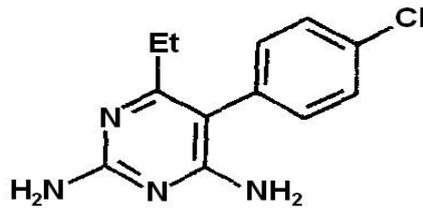
MECANISME D'ACTION :

Le proguanil possède une activité antipaludique lente et due à une inhibition de la dihydrofolate réductase nécessaire à la synthèse des purines et pyrimidines nécessaires à l'hématozoine. Cette inhibition ne s'exerce pas sur les cellules humaines, d'où l'absence de toxicité.

Le proguanil est préconisé dans la prévention du paludisme, même dans les zones de chloroquino-résistance.

Pyrimethamine :

C'est une Diaminopyrimidine possédant des activités antipaludiques.



Pyrimethamine

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

La pyriméthamine est un schizonticide d'action lente et un sporonticide, mais elle n'agit pas sur les stades intra-hépatiques.

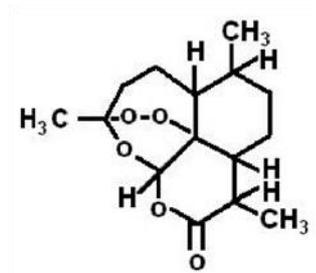
Elle agit comme le proguanil sur la dihydrofolate réductase.

❖ Les antibiotiques : [28]

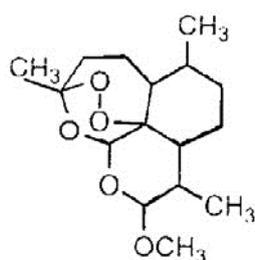
Il s'agit essentiellement des cyclines, la doxycycline (la vibramycine®), en traitement curatif elle est administrée à 200 à 400 mg/J en une prise, en chimioprophylaxie 100mg/J, de la clindamycine. La dapson est aussi un antibiotique qui a une activité antipaludique

❖ Le Quinghaosu (Artemisinin) et ses dérivés : [32 33 34 35 36]

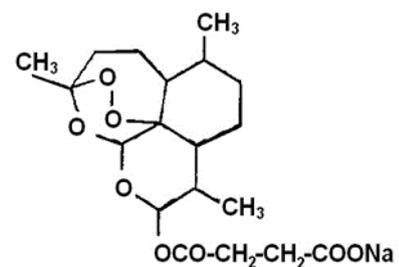
A partir d'une plante Chinoise, la Qinghai, fut extrait en 1971 le quinghaosu ou artémisinine qui révéla posséder une bonne activité antipaludique. Il s'agit d'une lactone sesqui-terpénique contenant un radical peroxyde nécessaire à son activité. D'autres dérivés semi-synthétiques ont été par la suite préparés. L'artémisinine peut être utilisée par voie orale ou par voie intramusculaire.



Quinghaosu



Artemether



Artesunate

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Ces produits sont actifs sur les 4 espèces d'hématozoaires, et notamment les chloroquino-résistantes [20]. Il n'y a pas d'action sur les gamétocytes. Ces produits sont de bonnes efficacités dans les accès simples que dans les accès pernicieux.

MECANISME D'ACTION :

Le mode d'action de quinghaosu et de ses dérivés (Artémether®, Artésunate®), se situe au niveau de la membrane parasitaire, dès la 8ème heure. Seules les formes sanguines sont atteintes. L'activité est identique sur des souches de P. falciparum sensibles ou résistantes.

L'artémether est recommandé dans le traitement du paludisme causé par toutes les formes de Plasmodium y compris les souches pharmaco-résistantes.

PHARMACOCINETIQUE :

Rapidement et complètement résorbé, le quinghaosu ne donne que des taux plasmatiques faibles, ceux obtenus après injection intramusculaire sont plus élevés. Il se concentre fortement dans les hématies parasitées. Sa demi-vie est brève, de 4 heures. Il est métabolisé par le foie en des dérivés inactifs et est éliminé dans les urines essentiellement. Le quinghaosu comme ses dérivés traversent la barrière placentaire.

PRESENTATIONS :

Artémether (Paluther®) est en comprimés dosés à 50mg ou en solution huileuse injectable à 80mg/ampoule de 1ml.

L'artesunate (Arinate®) est en comprimés dosés à 100mg pour les adultes ou à 50mg pour les enfants.

L'artémisinine est en comprimés dosés à 250mg ou en capsules à 250mg ou en suppositoires dosés à 100mg.

2.1.1.2.1.2 GAMETOCYTOCIDES : [20,21]

Les gamétocytocides sont des antipaludiques actifs sur les gamètes et permettent de lutter contre la transmission du parasite.

C'est tous des dérivés des Amino-8-quinoléine, famille de médicaments très anciennement connus. En effet, dès 1921, EHRLICH avait mis en évidence la faible activité antipaludique du bleu de méthylène et c'est en 1925 que le premier composé de cette série (Pamaquine) a été synthétisé. Plusieurs centaines d'Amino-8-quinoléines ont ensuite été étudiées jusqu'à la découverte de la Primaquine (1946) qui reste le gamétocytocide de référence.

Ces produits agissent en inhibant la synthèse d'ADN des gamétocytes présents dans le sang humain et qui ne peuvent pas, ensuite, se transformer en gamètes chez l'anophèle. L'arrêt du cycle sporogonique bloque ainsi la transmission palustre au sein d'une population. Les Amino-8-Quinoléines ont également une modeste activité schizonticide vis-à-vis de P. falciparum.

Plus intéressant est leur activité sur les formes exo-érythrocytaires de P. vivax et de P. ovalae. L'association à un schizonticide permet donc normalement d'assurer une cure radicale de ces affections avec une suppression du risque de rechutes.

Surtout, les Amino-8-Quinoléines ont le triste privilège d'être des agents oxydants susceptibles de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine. Cependant le facteur de risque absolu est un déficit en glucose-6-phosphatedéhydrogénase (G6PD).



Primaquine

NB : Toute modification de la structure chimique d'un antipaludique entraîne une modification de ses propriétés pharmacologiques.

2.1.1.2.1.3 Combinaisons thérapeutiques antipaludiques: [37]

Selon l’OMS une combinaison thérapeutique d’antipaludiques est l’usage simultané de deux ou plusieurs schizonticides sanguins ayant des modes d’actions et des cibles biochimiques différentes au niveau du parasite.

Il y a deux sortes de combinaisons :

La combinaison libre, c’est la co-administration de deux médicaments distincts,

La combinaison fixe, c’est la co-formulation de deux principes actifs sous une même forme galénique.

2.1.1.2.1.4 Raisonnements pour les combinaisons thérapeutiques antipaludiques: [38]

Les taux de guérisons sont généralement augmentés.

Dans les rares cas où le parasite mutant résistant à l’un des médicaments réapparaît au cours de l’infection, il sera tué par l’autre médicament. Cette protection mutuelle prévient l’émergence de la résistance.

Les deux médicaments partenaires dans une combinaison doivent être indépendamment efficaces.

2.1.1.2.1.5 Combinaisons à base d’artémisinine : [39]

But de la combinaison:

- augmenter l’efficacité thérapeutique des deux médicaments agissant de façon synergique pour obtenir une guérison rapide en 3jours ;
- raccourcir la durée du traitement qui est de sept jours pour les dérivés de l’artémisinine utilisés seuls pour la ramener à trois jours ;
- retarder l’apparition de la résistance des parasites à cette combinaison.

Une bonne combinaison exige du partenaire du dérivé de l’artémisinine de n’avoir pas connu de résistance par le passé quelque part dans le monde. C’est pour cette raison que la chloroquine n’a pas été retenue en général comme candidate pour CTA.

2.1.1.3 Les résistances aux antipaludiques: [40 41]

Les résistances des Plasmodium aux antipaludiques sont devenues un élément capital de la lutte contre le paludisme.

Sur le plan pratique, P. falciparum monopolise l'attention en raison de sa fréquence et de la gravité des manifestations qu'il entraîne. P.vivax était également impliqué, de plus en plus souvent, mais avec un retentissement moindre. Les résistances de P. ovalae et de P. malariae sont encore impossibles à juger, compte tenu du cycle évolutif très prolongé de ces deux espèces.

2.1.1.4 Les antipaludiques concernés :

On oppose les schizonticides d'action rapide, pour lesquels les résistances apparaissent lentement et difficilement et sont localisées géographiquement et les schizonticides d'action lente, où les résistances sont d'acquisition rapide, facile à obtenir, géographiquement diffuses.

- Pour la quinine, les résistances vraies sont exceptionnelles mais il existe indissociablement, dans le Sud-Est Asiatique (Thaïlande) une élévation importante du seuil de sensibilité ayant justifié des traitements à 3 g/jour et poursuivis pendant plus de 10 jours. Les cas publiés de résistances totales sont discutables mais les résistances partielles existent.

- Pour les anti métabolites, anti foliques et antifoliniques, les résistances sont apparues de façon secondaire et dans toutes les zones d'endémie. Dans l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine, la résistance à la Pyriméthamine est toujours préexistante. Les résistances aux seuls sulfamides qui n'ont pratiquement jamais été utilisés en monothérapie n'ont pas été décrites.

Cependant, dans des foyers localisés, sans doute après une pression médicamenteuse inconsidérée, ces résistances existent et s'étendent.

- Pour les Amino-4-Quinoléines, la résistance constitue le problème thérapeutique majeur étant donnée l'étendue des zones concernées et l'importance de ces médicaments en thérapeutique anti palustre, en raison de l'activité, de la parfaite tolérance et du faible coût de ces produits.

2.1.1.5 Les mécanismes de la chimiorésistance :

Les travaux récents ont largement précisé les mécanismes biochimiques de la résistance aux antipaludiques.

Les schizonticides comme la quinine (et un nouveau médicament qui en est proche, la méfloquine) et les Amino-4-Quinoléines se fixent sur des récepteurs membranaires de l'hématie, induits par développement des Plasmodium dans les érythrocytes. La quinine a un récepteur en commun avec la chloroquine et des récepteurs propres. Ces produits, surtout la Chloroquine, se concentrent fortement à l'intérieur du globule rouge puis du parasite et se fixent sur l'ADN dont ils bloquent la réplication, inhibant aussi diverses enzymes. La chimiorésistance provient d'une diminution d'affinité du produit pour les récepteurs érythrocytaires et surtout d'une diminution des mécanismes de concentration ou d'une altération des enzymes parasitaires. Des résistances élevées sont liées à l'association de ces différents mécanismes.

Pour les antimétabolites, la résistance est due, en général, à la présence dans le Plasmodium d'une iso-enzyme compétitive dans le métabolisme de l'acide para-amino-benzoïque, au niveau de deux sites d'actions. Une seule altération peut entraîner des résistances élevées. Il n'y a pas de résistances croisées entre les antimétabolites et les autres schizonticides.

Pour les espèces plasmodiales autres que P. falciparum, on n'a pas encore décrit de résistance à la Chloroquine. Par contre, on sait que P. vivax ne répond que très faiblement aux anti foliques. Les antifoliniques sont les seuls produits pour lesquels une résistance a été signalée chez les divers Plasmodium humains.

2.1.1.6 Chimiorésistance au Mali :

Résistance à la chloroquine

La chloroquino-résistance fit son apparition dans les années 1960 en Asie du Sud-Est, en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Les premiers cas ont été confirmés en Colombie. Elle est décelée à partir de 1987 dans le golfe de Guinée, au Sahel, et dans une bonne partie de l'Afrique de l'Ouest.

La chloroquino-résistance est, un phénomène, commencée de l'Est vers l'Ouest à travers le monde.

De nombreux pays de l'Afrique orientale et de l'Afrique australe ont modifié leur politique nationale de traitement antipaludique (C plowe, communication orale 1996) : la chloroquine y est substituée à la sulfadoxine/pyriméthamine dans la prise en charge des formes simples du paludisme.

Depuis 1989 au Mali [42] elle a fait l'objet de maintes études qui ont corroboré son évolution croissante.

Une étude menée dans différents faciès de transmission, en savane Nord soudanienne (Tiénuéougou, Kambila, Safo) en savane Sud soudanienne (Dialakoro, zone du barrage de Sélingué), à Mopti et dans deux zones périurbaines de Bamako (Sotuba et Kalabancoro), trouvait une résistance globale des souches de P.falciparum à la chloroquine de 14,46% en 1991 et 17,05% en 1992 [43].

A Sotuba, les différentes études menées [44 45] témoignent de son évolution croissante. Récemment en 2002 à Kollé et à Bancoumana, les taux atteignaient respectivement 28,7% et 9,8%.

2.1.1.7 Toxicologie de deux antipaludiques:

- **Méfloquine** [46] :

Aux doses curatives le produit peut entraîner : des troubles digestifs à type de nausées et de vomissements, des sensations vertigineuses. Ces manifestations doses dépendantes et réversibles justifient la prise fractionnée du médicament lors du traitement d'un accès. Des manifestations neuropsychiatriques à type de désorientation, hallucinations, des épisodes dépressifs ont également été mentionnés mais de façon exceptionnelle. Il en est de même pour certains épisodes convulsifs rapportés lors de traitement dans quelques rares cas, et dont l'imputabilité demeure incertaine. Ces éléments incitent toute fois à la prudence dans l'utilisation de la méfloquine en cas d'antécédents convulsifs ou psychiatriques.

Si l'on peut craindre une potentialisation d'effets avec certains médicaments actifs sur le cœur, tels les bêtabloquants, aucun accident rythmologique sévère n'a été enregistré.

La méfloquine n'a entraîné que pour des doses très élevées et chez une espèce animale des malformations. Aussi est-elle contre-indiquée chez la femme enceinte, même si, déjà utilisée lors de traitement d'accès chloroquino-résistants, elle n'a donné lieu à aucune sorte d'anomalie chez les nouveau-nés. En prophylaxie, il est recommandé de n'utiliser la méfloquine chez la femme en âge de procréer que sous couvert d'une contraception maintenue deux mois après l'arrêt de la prise de médicament.

- **Pyriméthamine [9]:**

La pyriméthamine est toxique chez l'enfant, entraînant des troubles neurologiques. Les posologies de prophylaxie anti palustre n'entraînent pas de troubles sauf en cas de carence en acide folique où une anémie macrocytaire peut apparaître. Les accidents hématologiques à type de leucopénie, thrombopénie, voire agranulocytose, tels qu'on peut les observer dans le traitement des toxoplasmoses, ne se voient guère en paludologie.

2.1.1.8 Quelques notions essentielles :

2.1.1.8.1 Définition du médicament selon l'O.M.S : [12]

Le médicament est toute substance entrant dans la composition d'un produit pharmaceutique et destinée à modifier ou explorer un système physiologique ou un état pathologique dans l'intérêt de la personne qui la reçoit

2.1.1.8.2 Définition médicament selon le code de la santé publique française:

[10 17 18]

Selon l'article 34 du décret 91-106/PGRM du 15 Mars 1991 on entend par médicament, toute substance ou drogue ou composition chimique présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou

modifier une fonction organique de l'homme ou de l'animal. Sont également considérés comme médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur constitution des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des médicaments mais dont les propriétés confèrent à ces produits soient des propriétés spéciales recherchées en thérapeutiques diététiques soient des propriétés de repas d'épreuve.

2.1.1.8.3 Définition de la Dénomination Commune Internationale (DCI)

d'un médicament [10 16]

La DCI désigne le nom international admis d'un médicament par sa molécule active et permet de se guider plus facilement. Son usage permet l'homogénéité du système et une meilleure utilisation du médicament. Plusieurs noms de marque peuvent correspondre à une même DCI.

(Exemple : amoxicilline).

Sa présentation est simple, son efficacité reste similaire à celle des spécialités existantes. Un médicament essentiel en Dénomination Commune Internationale est un médicament de faible coût, qui reste ainsi accessible à une importante partie de la population.

2.1.1.8.4 Médicament générique : [11]

On désigne par médicament générique, tout médicament passé dans le domaine public. C'est à dire que le découvreur du médicament a un certain nombre d'années où il possède l'exclusivité de l'exploitation de sa découverte, après un laps de temps (20 ans en Europe), le médicament n'est plus protégé par le brevet, il peut être alors fabriqué par n'importe quel autre laboratoire Pharmaceutique.

2.1.1.8.5 Médicament en nom de marque ou spécialité : [12]

Ils possèdent le même nom chimique servant à désigner la molécule qu'on appelle « dénomination commune internationale » ou D.C.I. et donc normalement ils ont la même efficacité thérapeutique. Le nom de marque est choisi par le fabricant ou le distributeur et est caractérisé par la firme concernée.

2.1.1.8.6 Définition d'une prescription médicamenteuse [13]

La prescription est un ordre de délivrance et d'administration des médicaments. C'est l'acte par lequel le praticien rédige une liste de produits ou des mesures hygiéno-diététiques, susceptible de prévenir, d'atténuer ou de guérir une affection ou de soulager le malade.

2.1.1.8.7 Définition d'une ordonnance médicale : [14]

L'ordonnance est un document écrit par lequel le médecin prescrit au malade un traitement par des médicaments à des posologies appropriées et pour une durée précise.

2.1.1.8.8 Les règles de l'ordonnance : [14]

La délivrance de certains produits est subordonnée à la présentation d'une ordonnance. L'ordonnance doit être obligatoirement datée et signée Elle doit mentionner lisiblement :

- les noms et âge éventuel du patient,
- les noms des médicaments ou produits pharmaceutiques,
- les nombres d'unité thérapeutique ou durée de traitement ou éventuellement le nombre de renouvellement,
- La posologie et éventuellement les conseils hygiéno-diététiques associés,
- Les noms et adresses du prescripteur,
- Le cachet ou le tampon de la structure, de l'établissement ou simplement du prescripteur.

Les prescripteurs peuvent être un médecin, un chirurgien-dentiste, un docteur vétérinaire, un docteur en pharmacie ou une sage-femme inscrits à leur ordre respectif. Au Mali, à ce lot, s'ajoute l'infirmier dans les structures périphériques.

MATERIEL
ET
METHODES

3 Méthodes et Matériels

3.1 Type d'étude :

Nous avons réalisé une étude transversale dont les données seront collectées prospectivement allant du mois d'août 2016 au mois de janvier 2017. Elle consistera à collecter toutes les informations sur les évènements indésirables liés à la prise des CTA.

3.2 Cadre de l'étude :

Notre étude s'est réalisée dans les officines de Baguineda-camp.

3.2.1 Commune de Baguineda-camp :

3.2.1.1 Création de Baguineda-camp :

La loi N^o96-059 du 04 novembre 1996 AN-RM portant création des communes, a scindé l'ex arrondissement de Baguineda en quatre communes : Baguineda-camp, Mountougoula, N'Gouraba et Tiélé.

La commune rurale de Baguineda-camp à son chef-lieu de commune dans le village de Baguineda-camp. Elle est située à peu près à cinquante-sept kilomètres de son tutelle (Kati)

3.2.1.2 Situation géographique :

La commune rurale de Baguineda-camp avec une superficie de 987,04 km² est limitée au nord par les communes de Tienfala et de Koulikoro, au sud par les communes de Mountougoula et de N'Gouraba, à l'est par la commune rurale de Binko, à l'ouest par la commune de Kalaban-coro et la commune VI du District de Bamako.

3.2.1.2.1 Le relief :

Son relief est accidenté. Des chaînes de collines sont disséminées un peu partout, qui constituent les prolongements du Mont manding.

3.2.1.3 Le climat :

Il est de type Soudano sahélien avec une saison pluvieuse allant de Juin à octobre. La pluviométrie annuelle se situe entre 900 à 1000 millimètres.

3.2.1.4 Les sols :

Les sols sont à majorité sablo- argileux et sa végétation est moins dense.

3.2.1.5 Hydrographie :

La Commune se situe le long du fleuve Niger avec une ressource halieutique assez importante.

3.2.2 Ressource naturelle :

La commune dispose des ressources naturelles importantes et d'une forêt classée appelée la Faya sur une superficie de 80.000 hectares. Un espace riche en faune sauvage. Les produits de cueillette sont en abondance et bien commercialisés le long des routes. La commune dispose également de soixante (60) hectares de superficie reboisée et dix (10) bosquets villageois.

3.2.3 Activité socio-économiques et culturelles :

3.2.3.1 Agriculture :

La population de la commune rurale de Baguinéda-camp vit essentiellement des produits de l'agriculture. Le maraîchage et l'arboriculture sont aussi pratiqués avec de production hautement appréciable. La partie Nord, bordant le fleuve Niger, se consacre à la culture du riz sur des terres aménagées sous le contrôle de l'Office du Périmètre Irrigué de Baguinéda (OPIB).

3.2.3.2 Elevage :

La commune est une zone d'élevage par excellence. La population pratique un élevage extensif de bovins, caprins et ovins.

3.2.3.3 Pêche :

Elle occupe une place importante dans l'économie de la commune grâce à quelque bozos venus de Mopti à la recherche de zones poissonneuses. Les localités de pêche sont : Sidiancoro, Bakari Daga, Usine d'os, Diany et Sincoro. Les lieux de pêche sont le fleuve, les mares, les drains d'irrigation, le canal, l'étang piscicole. Les types de poissons capturés : capitaine, carpe, samou, fanan, crocoto, silure, zaraux, sardine.

3.2.3.4 Commerce :

Il est développé dans la commune rurale de Baguinéda-camp grâce au maraîchage et l'arboriculture qui lui fait une zone d'excellente production pour ravitailler Bamako. La commune possède plusieurs boutiques, plusieurs ateliers de couture, des restaurants et autres petites industries de transformation des fruits et légumes.

3.3 Population d'étude :

3.3.1 Critère d'inclusion :

- Tout patient âgé 18 ans se présentant dans l'officine et ayant bénéficié une prescription de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.
- Tout patient âgé de 18 ans se présentant dans l'officine ayant bénéficié des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine par conseil d'un pharmacien ou par automédication.
- Les cas notifiés des événements indésirables des CTA.

3.3.2 Critère de non inclusion :

- Toute personne âgée de moins de 18 ans.
- Les prescriptions présentant un traitement du paludisme grave avec un relai de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.

3.4 Période d'étude :

Notre étude a été déroulée du mois d'août 2016 au mois de janvier 2017

3.5 Echantillonnage :

Nous avons enquêtés 163 personnes dont la taille minimale de l'échantillon est de 162 patients.

- **Calcul de la taille de l'échantillon**

Nous avons utilisés la formule suivante :

$$n = t^2 * p * (1-p) / m^2$$

- **n:** Taille d'échantillon minimale pour l'obtention de résultats significatifs pour un événement et un niveau de risque fixé.

- **t:** Niveau de confiance (la valeur type du niveau de confiance de 95 % sera 1,96).
- **p:** Probabilité de réalisation de l'événement.
- **m:** Marge d'erreur (généralement fixée à 5 %).

La probabilité de réalisation P sera déterminée à partir d'une étude faite dans le district sanitaire de Cotonou au Bénin en 2011 sur la pharmacovigilance des CTA [47]. Cette valeur nous donne 12%.

3.6 Les Variables et leurs définitions :

Le recrutement des données seront déroulé par :

- **Identification du patient et variable sociodémographique**
 - Age : l'âge sera déterminé en année.
 - Sexe : il permettra de déterminer si l'enquêté est un homme ou une femme.
 - Résidence : elle déterminera la localité du patient.
- **Traitement**
 - Nom du produit : il s'agit du nom du médicament (spécialité ou générique) prescrit ou conseillé aux malades.
- **Evènements indésirables notifiés**

Tout évènement indésirable constaté par le malade au cours ou après la prise de médicament.

- **temps d'apparition des évènements indésirables**

Il s'agit de la durée de la survenue des évènements indésirables.

- **observance au traitement :** elle consiste de déterminer si le patient a-t-il bien pris le CTA au cours du traitement selon les recommandations du prescripteur ou du dispensateur.
- **qualité de la prescription de CTA :** consiste à évaluer la bonne prescription des CTA (le dosage, la posologie et la durée).
- **Autres médicaments associés aux CTA,**
- **L'évolution du paludisme.**

3.7 Technique de collectes des données et les matériels :

Les données ont été collectées par téléphone ou par visite à domicile pendant la durée du traitement.

Les matériels utilisés étaient : téléphone, ordinateur, moto, questionnaire, logiciel EPI INFO.

3.8 Considération éthique

Notre étude a respecté les principes éthiques la confidentialité, le consentement libre et éclairé des enquêtés, l'anonymat de l'identité des participants, leur vie privé et leur dignité.

3.9 La diffusion du résultat

Le résultat sera livré dans la bibliothèque de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie au Point G de Bamako.

RESULTATS

4 Résultats :

1- Résultats des caractéristiques socio démographiques des patients enquêtés :

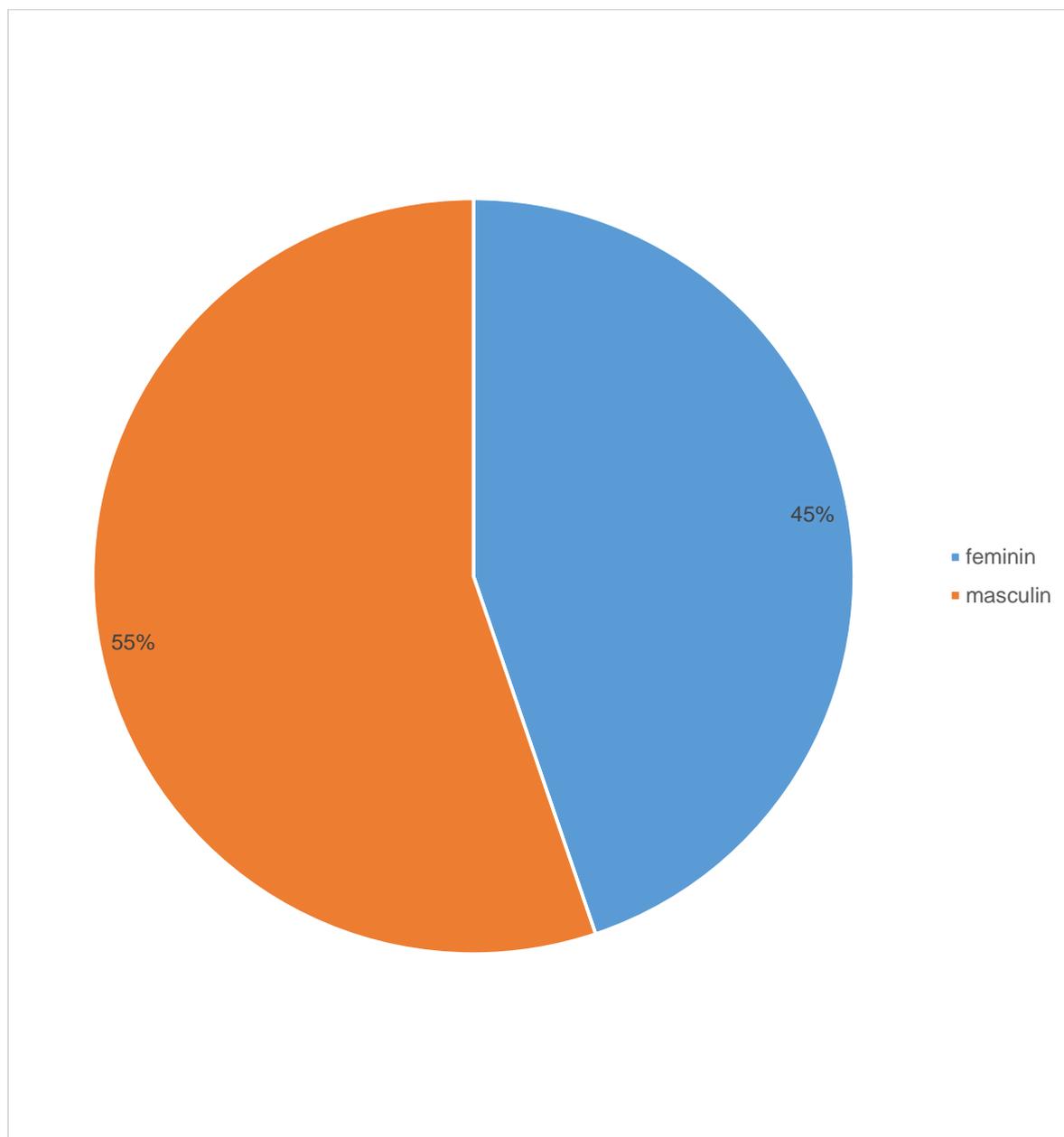


Figure 1 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon leur sexe.

Sur les 163 personnes enquêtées nous avons observé une prédominance de sexe masculin avec 55%.

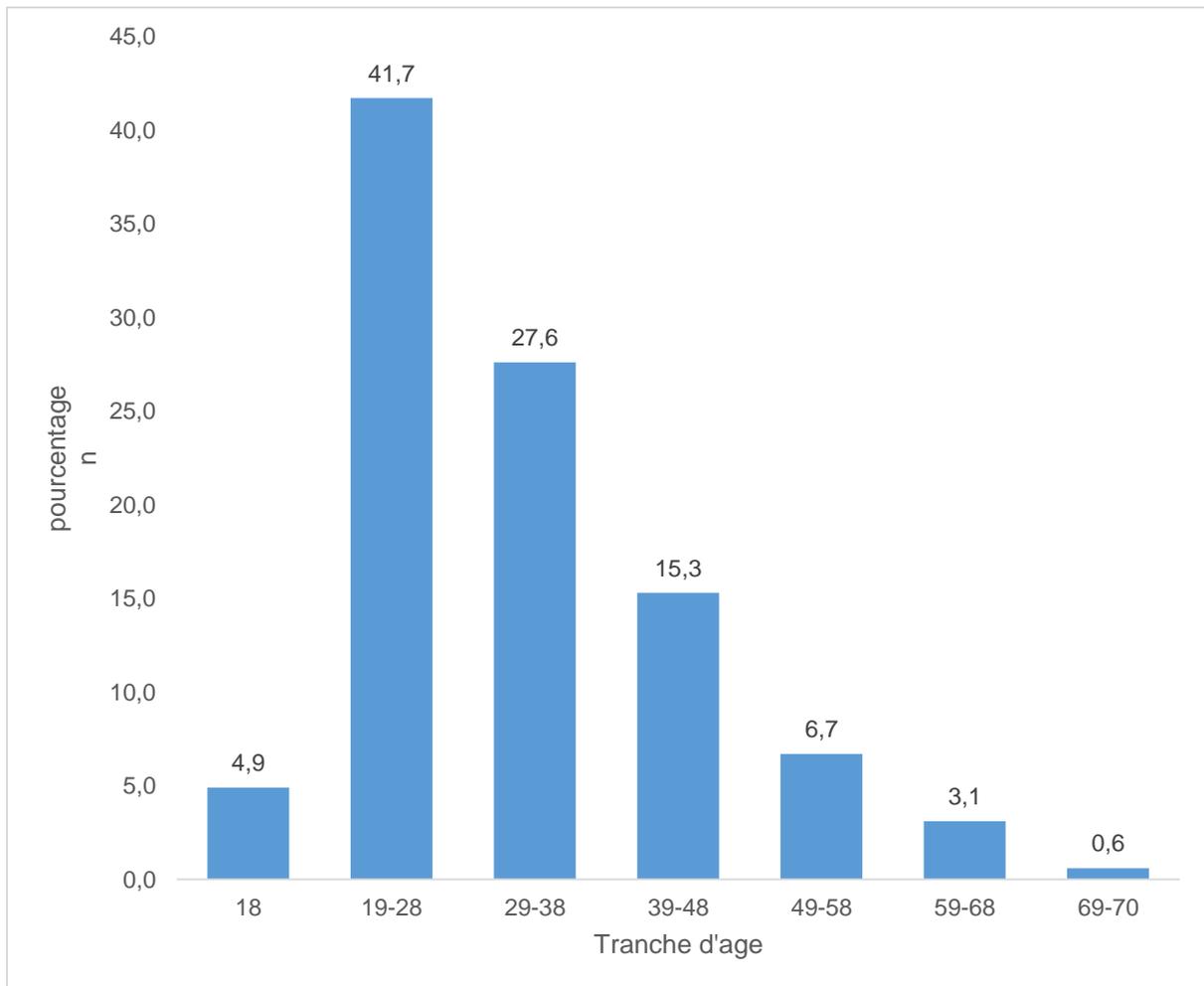


Figure 2 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon les tranches d'âge.

Nous constatons sur cette figure que la tranche d'âge 19-28 ans était la plus représentée (41,7%).

Tableau I : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon la résidence.

Résidence des patients	Effectifs	Pourcentage
Baguineda camp	102	62,6
Bozodankan	2	1,2
Kobalacoura	5	3,1
Kognimba	37	22,7
Kokoun	5	3,1
Mountougoula	1	0,6
Mounzou	1	0,6
Ngnogna	1	0,6
Nimizate	1	0,6
Sebela	2	1,2
Soundougouba	3	1,8
Tieman	3	1,8
Total	163	100,0

Ce tableau nous montre que 62,6 % des patients enquêtés résidaient à Baguineda camp.

2- Résultats des évènements indésirables observés chez les patients sous CTA :

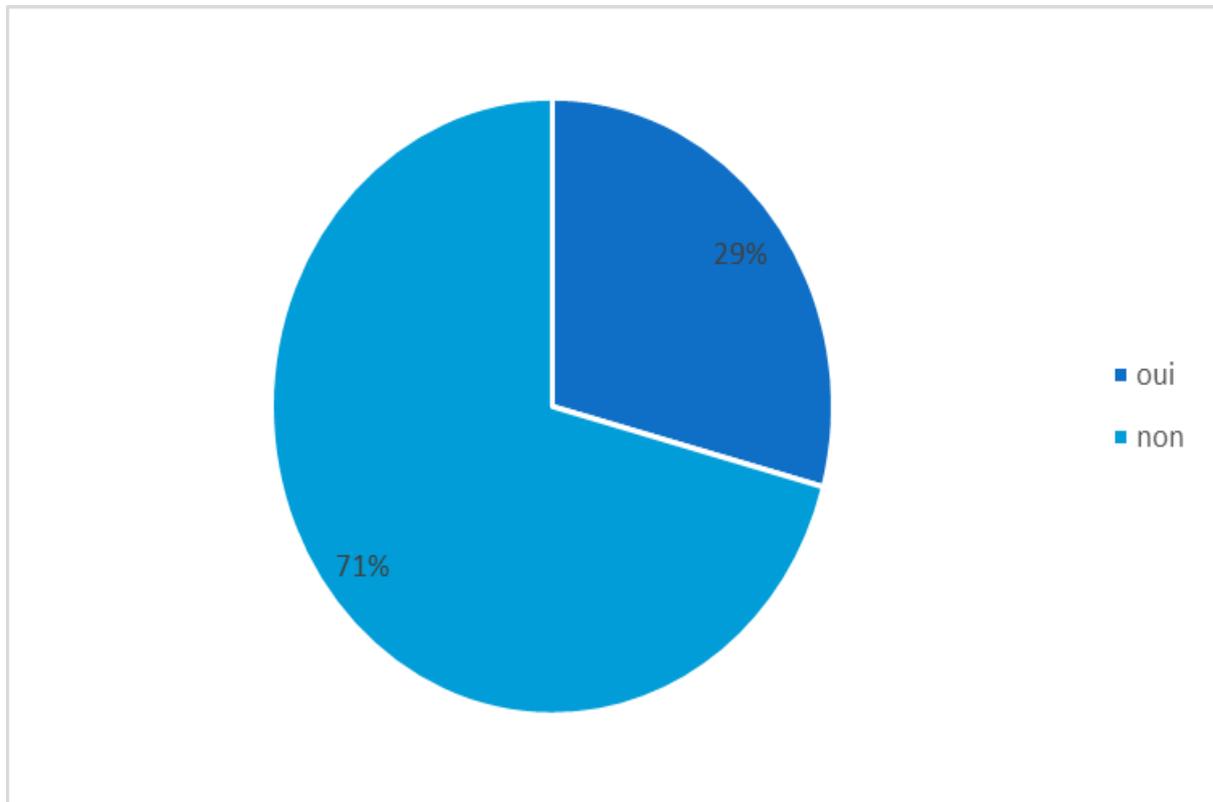
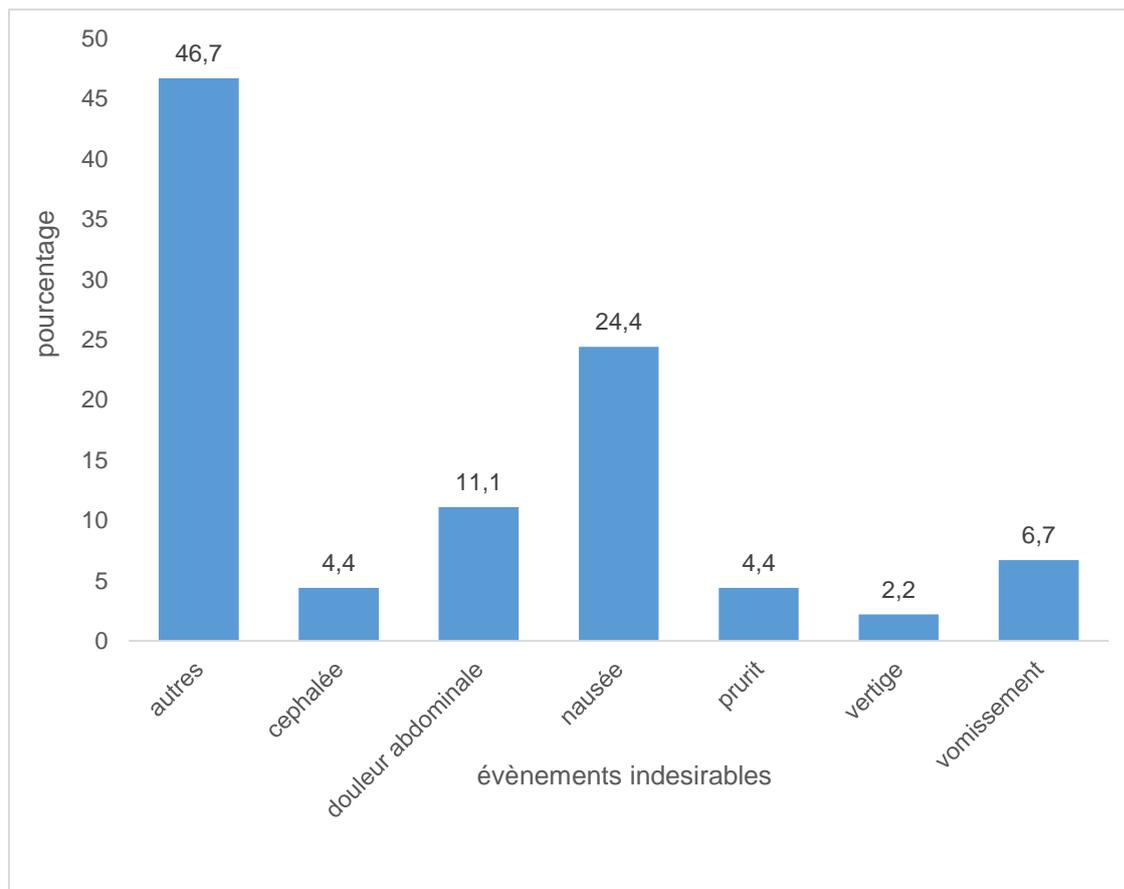


Figure 3 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon les évènements indésirables.
Nous avons observé que 29% de patients enquêtés ont manifesté des évènements indésirables aux CTA.



* Autres : somnolence, insomnie, diarrhée, asthénie, rougeur ; constipation.

Figure 4 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon les types d'évènements indésirables observés

Les évènements indésirables observés chez les 163 patients enquêtés sous CTA étaient majoritairement les nausées (24,4%), suivi de douleur abdominale (11,1%).



Figure 5 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon la durée d'apparition des évènements indésirables.

Nous avons observé que 95,60% des évènements indésirables chez les patients enquêtés ont apparu dès le premier jour et seulement 4,40% ont apparu au deuxième jour.

3- Appréciation de la qualité de prescription et de la dispensation des CTA

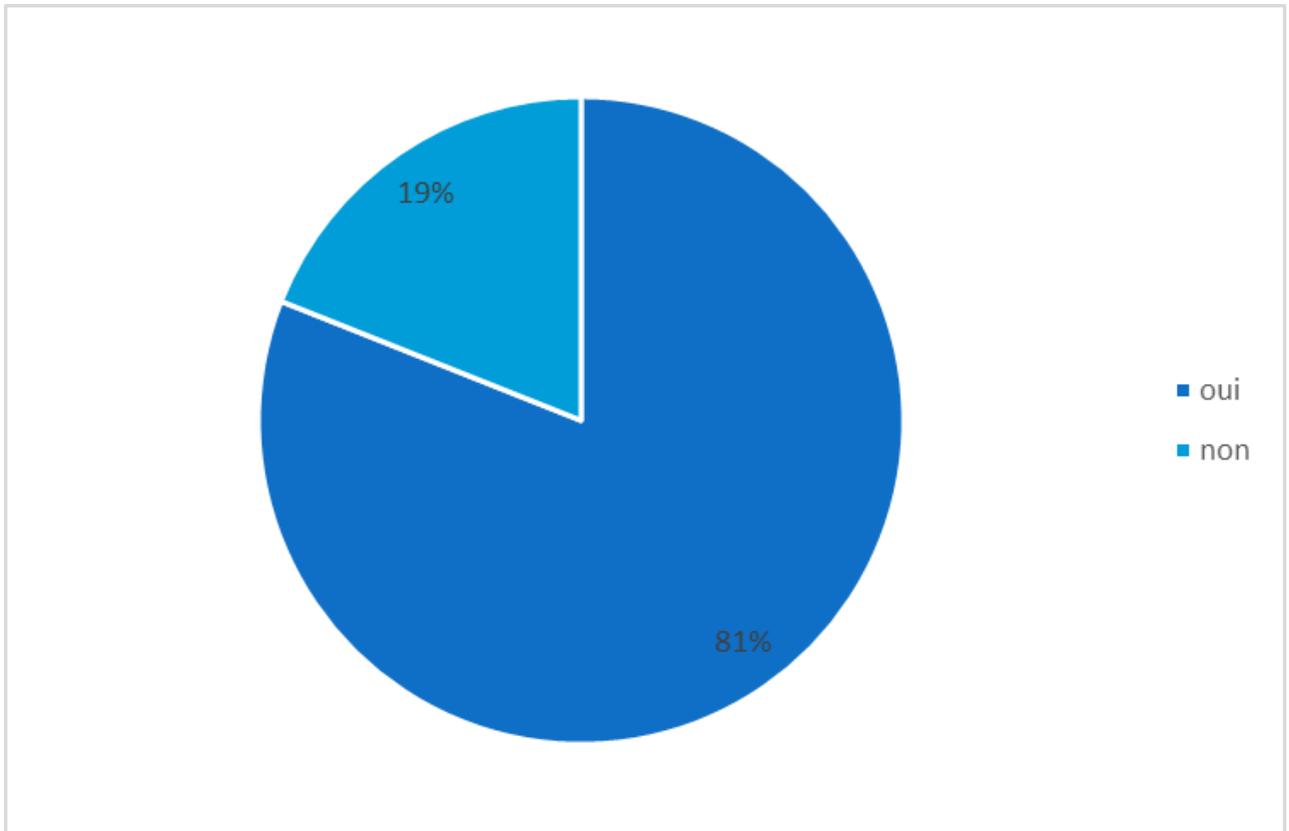


Figure 6 : Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon le conseil donné par l'agent de santé sur la bonne prise des CTA.

Cette figure montre que 81% des patients ont reçu de bon conseil sur la bonne prise des CTA.

Tableau II: Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon les CTA utilisés.

Type de spécialité du CTA	Effectifs	Pourcentage	IC 95%
Artefan 40/240	2	1,2	0.1 - 4.4
Artefan 80/480	6	3,7	1.4 – 7.8
Artemether + lumefantrine 20/120	22	13,5	8.7 – 19.7
Arthel plus 80/480	1	0,6	0.0 – 3.4
Coartem 80/480	43	26,4	19.8 -33.8
Cofantrine 80/480	18	11,0	6.7 – 16.9
Combiart 20/120	2	1,2	0.1 – 4.4
Combiart 80/480	10	6,1	3.0 – 11.0
Combitrine SP 80/480	17	10,4	6.2 - 16.2
Laritem 40/240	3	1,8	0.4 – 5.3
Laritem 80/480	9	5,5	2.6 – 10.2
Lufanter 40/240	5	3,1	1.0 – 7.0
Lumate forte 40/240	7	4,3	1.7 – 8.6
Plufentrine 40/240	3	1,8	0.4 – 5.3
Plufentrine 80/480	15	9,2	5.2 – 14.7
Total	163	100,0	

Le Coartem 80/480 comprimé boîte de 6 était le CTA le plus utilisé avec 26 ,4% par les 163 patients enquêtés suivi de Artemether +lumefantrine 20/120 comprimé boîte de 24 avec 13,5%.

Tableau III: Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 selon autres médicaments associés au traitement antipaludique (CTA).

Médicaments associés au traitement	Effectifs	Pourcentage	IC 95%
Ciprofloxacine 500 cp	1	1,1	0,0-5,9
Doliprane 1g cp eff	14	15,2	8,6 – 24,2
Doliprane 1g cp eff + ciprofloxacine 500	7	7,6	3,1 - 15,1
Doliprane 500 cp eff	4	4,3	1,2- 10,8
Doliprane 500 cp eff + ciprofloxacine 500	4	4,3	1,2- 10,8
Efferalgan 1g cp eff	6	6,5	2,4- 13,7
Efferalgan 1g cp eff + ciprofloxacine 500	1	1,1	0,0-5,9
Efferalgan 500 cp eff	3	3,3	0,7-9,2
Efferalgan 500 cp eff + ciprofloxacine 500	1	1,1	0,0-5,9
Efferalgan 500 cp eff + cipronat 500	1	1,1	0,0-5,9
Efferalgan 500 cp eff + vit c	2	2,2	0,0-7,6
Efferalgan codeine cp eff	7	7,6	3,1- 15,1
Kinal sans aspirine 500 cp	1	1,1	0,0-5,9
Klipal 300/25 cp	5	5,4	1,8- 12,2
Klipal 600/50 cp	1	1,1	0,0-5,9
Paracetamol 500 cp	18	19,6	12,0- 29,1
Paracetamol 500 cp + ciprofloxacine 500	11	12,0	6,1- 20,4
Parafizz 500 cp eff	1	1,1	0,0-5,9
Strimol extra + ciprofloxacine 500	1	1,1	0,0-5,9
Trialgic gélule	2	2,2	0,3-7,6
Trialgic gélule + ciprofloxacine 500	1	1,1	0,0-5,9
Total	92	100	

Parmi les médicaments associés au traitement antipaludique chez les patients enquêtés, le Paracétamol 500mg comprimé était le plus représenté avec 19.6%, suivi du Doliprane 1g comprimé effervescent avec 15,2%.

Tableau IV: Répartition des 163 enquêtés sur la pharmacovigilance des CTA à Baguineda en août 2016 au janvier 2017 en fonction des évènements indésirables pour chaque CTA

CTA	Effet indésirable (en pourcentage)							
	cépha lée	Douleur abdomi nale	Naus ée	Pru rit	Verti ge	Vomisse ment	Autr es	tot al
Artemether+lume fantrine 20/120	0.0	6.7	13.3	0.0	0.0	6.7	73.3	100
Coartem 80/480	12.5	0.0	37.5	12.5	0.0	12.5	25.0	100
Cofantrine 80/480	0.0	0.0	33.3	0.0	33.3	0.0	33.3	100
Combiart 20/120	0.0	50.0	0.0	0.0	0.0	0.0	50.0	100
Combiart 80/480	0.0	50.50	50.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100
Combitrine SP 80/480	0.0	33.3	0.0	33.3	0.0	0.0	33.3	100
Laritem 40/240	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100
Laritem 80/480	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100
Lufanter 40/240	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100
Lumate forte 40/240	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	33.3	66.7	100
Plufentrine 40/240	0.0	0.0	50.0	0.0	0.0	0.0	50.0	100
Plufentrine 80/480	0.0	0.0	33.3	0.0	0.0	0.0	66.7	100

Nous avons observé que 37,5 % des nausées étaient liées au Caortem 80/480 comprimé boîte de 6; alors que 50,50% de douleurs abdominales étaient liées aux Combiart 80/480 boîte 6 et 20/120 comprimés boîte de 24.

5 Commentaire et Discussions :

Notre étude nous a permis non seulement de connaître les caractéristiques sociodémographiques des consommateurs des CTA et aussi de connaître les évènements indésirables liés aux CTA, une vision sur la bonne dispensation des CTA, l'observance des patients au cours de la prise en charge du paludisme simple par les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).

Durant notre étude nous avons rencontré certaines limites telles que l'accessibilité par téléphone de certains patients au cours de leur traitement, la souvenance aux évènements indésirables manifestés par certains patients au cours du traitement.

a- Sexe

Dans notre étude on a obtenu une prédominance du sexe masculin avec une proportion de 55%.

b- Age

L'âge minimal de notre étude était de 18 ans et le maximal était de 70 ans. La tranche d'âge la plus représentée était comprise entre 19 à 28 ans représentant 41,7%.

c- La résidence

Nous avons obtenu que 62,6% de nos patients résidaient à Baguineda camp. Ce résultat pourrait être expliqué par la prédominance des patients enquêtés résidaient dans cette zone de la commune rurale de Baguineda., aussi par l'existence du CSCom de la commune, beaucoup de cabinets médicaux et une officine dans cette zone.

d- Types évènements indésirables observés

Dans notre étude 29% des patients traités par les CTA ont notifiés des évènements indésirables. Le trouble digestif (la nausée) était la plus représenté avec 24,4%. Ce résultat est en conformité avec celui obtenu par Coulibaly B. à Kati en 2007-2008. Et 95.60% de ces évènements indésirables ont été observés dès le premier jour du traitement.

e- Qualité de la prescription et le conseil donné par l'agent de santé

Au cours de notre étude, la posologie anormale et la durée non respectée du traitement dans la prescription et la dispensation par l'agent de santé n'ont pas été rencontrés. Ceux-ci pourront être expliqués par la connaissance des CTA par les agents de santé et aussi le respect de procédure de dispensation et de prescription des CTA conformément à la recommandation du PNLP. Notre résultat observé est conforme à celui obtenu par Tangara A. dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati, 94,13% de prescription de bonne qualité (17].

Quant aux conseils donnés par l'agent de santé sur la bonne prise des CTA, nous avons trouvé que 81% des patients ont bénéficié des conseils sur des CTA.

f- Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine prescrit ou conseillé

Sur les 163 patients ayant reçu les CTA, 26,4% des patients étaient mis sur le Coartem 80/480 comprimé. Ce résultat peut être expliqué par l'application de la recommandation de l'artémether + lumefantrine pour le traitement en première intention du paludisme simple par le PNLM, sa prise en charge facile, son efficacité ainsi ces propriétés pharmaco-thérapeutiques (antiparasitaires) et aussi sa disponibilité dans les officines.

g- Association médicamenteuse

Au cours de notre étude, le traitement du paludisme simple a toujours nécessité la prise des CTA mais aussi des antalgiques pour calmer les maux de tête et de la fièvre. Le paracétamol 500 mg comprimé était le plus associé au traitement antipaludique avec 19.6%. Cette observation est conforme à celle obtenue en 2007-2008 à Kati par Coulibaly B. Ce résultat pourrait être expliqué par la prise en charge d'autres symptomatologies de l'affection parasitaire.

h- Types d'évènements indésirables pour les types de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.

Durant notre étude, 37,5% des nausées observés étaient notifiés par les patients qui ont pris le Coartem 80/480 et 50,50% de douleurs abdominales par ceux

traités par le Combiart 80/480. Ces résultats pourraient s'expliquer par le principe actif et ou les adjuvants de ces anti- paludiques.

6 Conclusion :

Nous avons réalisé une étude transversale dont les données ont été collectées prospectivement d'août 2016 en janvier 2017 dans la commune rurale de Baguineda-camp.

Un nombre important des patients était constitué de sujets de sexe masculin, la tranche d'âge la plus représentée se situait à un âge supérieur ou égal à 18 ans, environs 62,6% des enquêtés résidaient dans Baguineda camp.

Seulement 29% des patients traités aux CTA ont manifesté d'évènements indésirables dont la nausée était majoritaire avec 24,4%. Ces effets pharmacologiques ont été constatés dès le premier jour du traitement.

Nous avons trouvé que 81% des patients ont reçu de bons conseils sur la prise des CTA. Le Coartem 80/480 était le médicament le plus utilisé pour le traitement du paludisme simple avec 26,4%.

7 Recommandation :

A l'issu de notre étude, nous formulons des recommandations suivantes :

Aux patients :

- de respecter les mesures prophylactiques du paludisme ;
- de se faire consulter par un agent de la santé ayant des compétences de la prise en charge du paludisme simple ;
- de respecter scrupuleusement les conseils donnés par les agents de santé.
- de notifier tous les évènements indésirables des CTA.

Aux personnels soignants :

- d'accorder une plus grande attention aux conditions de prescription et des dispensations des antipaludiques en général et des CTA en particulier.

- respecter les directives du programme national de lutte contre le paludisme sur la prescription et la dispensation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine ;
- informer les patients sur les mesures préventives contre le paludisme

Aux autorités sanitaires :

- Renforcer l'utilisation des CTA dans la prise en charge du paludisme simple en première intention ;
- assurer la disponibilité des CTA dans les structures sanitaires y compris les officines de pharmacie.

8 Référence :

1. Centre National de Référence de la Pharmacovigilance du Mali : Notification des effets indésirables des médicaments. Curriculum de formation, 2008, p.78-79.
2. http://www.who.int/world_malaria_repport_2015.
3. OMS. Comité d'expert du paludisme : vingtième rapport.2000
4. Anonyme. he Abuja Declaration on Roll Back Malaria in Africa.2000
5. Traoré A M. Analyse de la situation du paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des formes graves et compliquées dans le service de pédiatrie de l'hôpital National Gabriel Touré. These de médecine ; Bamako 2001. – 83p ; 01-M-121.
6. Duflo B, Balique H, Ranque P, Diallo AN, Brucker G, Alavi H, Prescott N. Estimation of the impact of the principal diseases in rural Mali. Rev Epidemiol Sante Publique 1986; 34(6):405-18.
7. <http://www.essor.gov.ml> (Chloroquino-résistance au Mali)
8. [mail.cnom.sante.gov.ml/docs/pdf/politique nationale de la lutte contre le paludisme au mali](mailto:mail.cnom.sante.gov.ml/docs/pdf/politique_nationale_de_la_lutte_contre_le_paludisme_au_mali).
- 9- Tangara A. Prescription et disponibilité des antipaludiques dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati.
Thèse de pharmacie ; Bamako 2006. 06- P – 8
- 10- Traoré A :
Les prescriptions d'urgence en pédiatrie du CHU GT (thèse pharmacie Bamako 2004).
- 11- Daniel et Bismuth Ch:
Les intoxications aiguës non médicamenteuses, édition technique EMC (Paris-France), toxicologie pathologie du travail 1600 IG 05, 4-1990.
- 12- Organisation Mondiale de la Sante (O.M.S).(1995). Critère de sélection de médicaments essentiels. Comité O.M.I.S d'expert, 6èmerapport technique, Genève, Pp : 5-6

13- Sinenta. F :

Fréquence de prescription des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine au centre de santé de référence de la commune III et un centre de santé communautaire de la commune III du district de Bamako de juillet à décembre 2007. Thèse de pharmacie. Bamako.2007-2008. P. 15-26.

14-Diarra P. A. (1996). Contribution à l'utilisation rationnelle des médicaments, Analyse de la rédaction et du coût de la prescription médicale dans la région de Kaolak.Thèse de Pharmacie, Dakar, N°8.

15-Longworth D L. Drug-resistant malaria in childhood travelers. Antimicrobial resistant in pediatrics 1995; 42: 649-664.

16- Formation des cadres de la santé à l'application de la politique des MEG et au recouvrement des coûts dans le cadre de l'initiative de Bamako, septembre 1996 Mali.

17- Douma A : Physionomie de la prescription médicamenteuse au service de Traumatologie de HGT (thèse pharmacie, Bamako 1999).

18- Diaby M : Etude de prescription, de délivrance et perspective de mise en place d'un système de pharmacovigilance dans le district de Bamako (thèse pharmacie, Bamako 2004).

19-O.M.S, 1993 : Grandes lignes du plan d'action de l'O.M.S, pour la lutte contre le paludisme.1993-2002 .Conférence ministérielle sur le paludisme, Amsterdam, 27 octobre 1992.

20- Bricaire F ; Wolff M et Charmot G. –Paludisme - Edition Techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Thérapeutique, 25064 A10, 11-1990, 12p.

21- Charmot G - Antipaludiques.- Sem. Hop. éd. Paris, 1987, 63, 1435- 1452.

22- Warhurst D.C. - Antimalarial drugs. An update. - Drugs, 1987, 33, 50-65.

23-Felix H., Ambroise - Thomas P., Carnevale P., Mouchet J.- Paludisme. Traitement.- Encycl. Méd. Chir., éd., Paris, Maladies Infectieuses, 8089 A10, 9-1984,17p.

- 24- Coulibaly O : Contrôle de Qualité de deux Antipaludiques : Chloroquine et L'association Sulfadoxine/Pyriméthamine au Laboratoire National de la Santé. These de Pharmacie : Bamako, 1998,95 pp 23.
- 25- Milton K.A., Edwards G., Ward S.A., Orme M.L.E, Breckenridge A. M - Pharmacokinetics of halofantrine in man: effects of food and dose size. - Br. J. Pharmacol., 1989, 28, 71-77.
- 26-Wolf A.D. - Mefloquine.In: F.E. Hahn (ed.), Antibiotics, Vol.6. Modes and mechanism of Microbial Growth Inhibition. Springer Verlag, ed., Berlin, 1993, 108-120.
- 27-<http://www.esculape.com/medicament/coartem.html>
- 28-Kanté O. Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association Sulfalène/pyriméthamine/Amodiaquine versus Artemether/lumefantrine dans le traitement du paludisme non compliqué à Plasmodium falciparum au Mali (Sotuba, Kambila). Thèse de Pharmacie, Bamako 2007 ; 07- P – 12.
- 29-Picq JJ, Charmot G, Ricosse JH. [Comparative study of a single dose of the pyrimethamine-sulfamethopyrazine combination and chloroquine in the treatment of malaria attacks caused by Plasmodium falciparum in semiimmune patients in endemic areas (study carried out in Bobo Dioulasso, Upper Volta)]. Med Trop 1972; 32: 527-46.
- 30-Picq JJ, Charmot G, Lafaye A, Ricosse JH. [Duration of action of the pyrimethamine-sulfamethopyrazine combination in a Plasmodium falciparum endemic zone] Bull Soc Pathol Exot 1975; 68: 61-7.
- 31-Hagos B, Khan B, Ofulla AV, Kariuki D, Martin SK. Response of falciparum malaria to chloroquine and three second line antimalarial drugs in a Kenyan coastal school age population. EASAT ou SGOT Afr Med J. 1993; 70(10):620-3.
- 32- Fleming A.F.-Antimalarial prophylaxis in pregnant Nigerian women.Lancet, 1990, 335, 45.

33-Meshnick R .M.1991.Artemisinin (Quinghaosu) the role of intracellular hemin in its mechanism of antimalarial action, molecular and, molecular and biochemical parasitology, 49,180-19.

34-Torok M.E; White N.J; Krishna S.1992, intra-rectal artemether is efficacious in Plasmodium falciparum infection in rats.Abstract of 13th international congress for tropical medicine and malaria. Thailand 1992.

35-Hien T.T; Arnold K, 1992 Artemisinin and its derivatives in the treatment of falciparum malaria in VIET-NAM, Abstract of 13th international congress for tropical medicine and malaria, Thailand.

36-Boulos M ; Santini M.O ; Segurado A.A .C ; Carvalho N ; B ; Amat.N.V1994 Rôle de l'artémisinine et de ses dérivés dans le traitement du paludisme. Rapport OMS, 1067, 35-45.

37- Rapport d'une consultation technique de l'OMS, 4-5 Avril 2001 ? Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques.

38-[http://www.who.int/hiv/amds/\(Combinaison Thérapeutiques Antipaludiques\)](http://www.who.int/hiv/amds/(Combinaison%20Th%C3%A9rapeutiques%20Antipaludiques))

39- Groupe Scientifique de l'O.M.S –les Progress en immunologie du 33. Groupe Scientifique de l'O.M.S –les Progress en immunologie du paludisme. OMS., (Série rap.techn.) 1975, n° 579.- O.M.S., édit. Genève.

40- Felix J., Nozais J.P et Gentilini M. - Mise au point sur le traitement actuel du paludisme. Concours Méd., 1980, 103, 1075-1079.

41- Adam C., Génitiaux M., Gougerot-Pocidelo M., Verroust P., Lebras J., Gibert C. et Morel-Maroger L. –Cryoglobuline, circulating immune-complexes and complément activation in cerebral malaria.- Infect.Immun., 1981, 31, 530-535.

42-Camara F. Evolution de la chimiorésistance des souches Maliennes de plasmodium falciparum aux amino-4-quinoléines de 1985 à 1991. Thèse, Med, Bamako, 1991; 41.

43-Kouriba B. Epidémiologie de la chloroquino-résistance au Mali; intérêt d'un test rapide de détectation des souches chloroquino-résistantes de *Plasmodium falciparum* par l'utilisation de l'hydrogène (^3H) et la vérapamil.

1992 ENMP N°20

44-Coulibaly Y. Epidémiologie du paludisme en milieu périurbain de Bamako et essai d'une stratégie de lutte basée sur l'utilisation des supports imprégnés de perméthrine et le traitement systématique des cas fébriles. Thèse, Med, Bamako, 1996 ; 51.

45-Sogoba M. Paludisme; Epidémiologie chloroquino-résistance et étude de la réinfection après traitement au Fansidar® dans deux zones d'endémicité différentes au Mali. Thèse, Bamako, 1999; 67.

46- Frisk- Holmerg M, Bergkvist Y, Domeijönyberg B.

Chloroquine serum concentration and side effects: evidence for dose dependent kinetics. – Clin. Pharmacol. Ther. 1979,

47- ALLABI. Pharmacovigilance active des Combinaisons thérapeutiques à Base d'artémisinine : J. sci. pharm. biol, Vol.12, n°2 - 2011, pp. 31-39 © EDUCI 2011

ANNEXE

9 Annexe :

Fiche d'enquête :

NB : le but de l'enquête est la recherche des évènements indésirables des CTA au cours de la prise en charge du paludisme simple. La participation de cette enquête est anonyme et volontaire. Elle peut se faire par téléphone ou face à face

1- **Identité du patient :**

a- Date de la délivrance de l'ordonnance :

b- Sexe : Masculin /___/ Féminin /___/

c- Age : an(s)

d- Résidence et Adresse :

2- **Traitement :**

a- Nom du médicament :

b- Posologie :

c- Durée du traitement :

d- Observance au traitement : oui /___/ ou non /___/

e- Conseil sur la prise : oui /___/ ou non /___/

3- **Evolution du paludisme :**

Guérit /___/ non guérit /___/

4- **Autres médicaments associés**

Oui /___/ non /___/

Si oui à préciser

.....
.....

5- **Evènements indésirables :**

Oui /___/ ou non /___/

Si oui a précisé :

Diarrhée /___/ Nausée /___/ Vomissement /___/ douleur abdominale /___/
prurit /___/ acouphène /___/ asthénie /___/ hypersomnie /___/ vertige /___/
Céphalée /___/ hypersomnie /___/ Autre :

6- Temps d'apparition des évènements

- Premier jour /___/
- Deuxième jour : /___/
- Troisième jour : /___/

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DIABATE

PRENOM : Boureima

Numéro de téléphone : 91022038 et 65897868

Email : boureimadiabate@yahoo.fr

Titre de la thèse :

Année Universitaire : 2017 – 2018

Ville de Soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

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

Secteur d'intérêt : Paludisme

Résumé :

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont largement utilisées sous prescription et sans prescription dans les pays endémiques pour la prise en charge de première intention du paludisme simple. Leur utilisation à grande échelle nécessite l'implémentation d'un système de surveillance de leur sécurité ; en fin de notifier les évènements indésirables et des éventuelles résistances.

C'est ainsi que nous avons mené cette étude à fin d'étudier la pharmacovigilance des CTA recommandées par le PNLP dans la prise en charge du paludisme simple au Mali.

Nous avons réalisé une étude transversale dans la commune rurale de Baguineda dont les données étaient collectées prospectivement d'août 2016 à janvier 2017. Notre population d'étude était des patients âgés de 18 ans et plus se présentant dans l'officine avec ordonnance ou sans ordonnance et ayant bénéficié un traitement de combinaison thérapeutique à base Artemisinine. Les données étaient collectées par visite à domicile (mode face à face) pendant la

durée du traitement et ou par appel téléphonique après la fin du traitement. L'analyse des données a été faite par le logiciel Epi info version 3.5.1.

Au total 163 personnes ont été incluses dans notre étude. Nous avons observé que 55% des patients étaient du sexe masculin. La tranche d'âge 19-28 ans représentait environ 42%, 62% des patients enquêtés provenaient de Baguineda camp. Nous avons trouvé aussi que 29% des patients ont manifesté des évènements indésirables dont la nausée était la plus notifiée avec 24,4%. Environ 81% des patients inclus à l'étude ont bénéficié de bon conseil sur la bonne prise des CTA. Le Coartem 80/480 comprimé Boite/6 était le CTA le plus utilisé avec 26,4% suivi d'artemether +lumefantrine 20/120 comprimé boite de 24 avec 13,5%.

A l'issu de notre étude, nous avons observé une faible notification des évènements indésirables des CTA. Le Coartem était le médicament le plus utilisé dans la prise en charge du paludisme simple. La nausée était l'évènement indésirable le plus notifié par les patients. Les prestataires de soin respectaient la posologie et la durée de traitement des CTA.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure