

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE
UNIVERSITÉ DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie

ANNEE : 2008-2009

Thèse N°.....

**Etude des antipaludiques utilisés dans le
service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré
de Septembre 2008 à Février 2009**

Thèse présentée et soutenue publiquement le
Faculté de Médecine de Médecine et D'Odonto-Stomatologie
Par **Melle Assétou Djiré**
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Président : Pr. Tiéman COULIBALY
Membre : Dr. Sékou BAH
Co-directeur : Dr. Broulaye TRAORE
Directeur de thèse: Pr. Elimane MARIKO

DEDICACES

Je dédie ce travail à "Allah" pour m'avoir donnée la vie, m'avoir assistée jusqu'aujourd'hui, et de m'avoir donnée l'opportunité de présenter ce modeste travail.

A mon père Mamadou DJIRE

Je n'exprimerai jamais assez l'amour et l'admiration que j'ai pour toi. Si je suis ici aujourd'hui, c'est grâce à toi. Tu étais là chaque fois que j'ai eu besoin de toi, tu m'as toujours soutenue dans mes moments difficiles.

Ton amour, ta rigueur, ton souci principal qui est la réussite de tes enfants, ton soutien et surtout ta préoccupation pour une éducation exemplaire, c'est tout cela qui a conduit à ce travail, retrouves à travers ce travail une consolation.

Que Dieu te donne longue vie et une bonne santé.

A ma mère Alimata DRAGO.

A travers ton lait, tu as su transmettre à tes enfants le sens de la justice, de l'amour, la persévérance et du travail bien fait. Tu es pour moi le symbole de la patience et de la tolérance.

Très chère mère les mots me paraissent insuffisants pour te dire à quel point je te remercie de m'avoir guidée jusqu'ici. Ce travail est à ton honneur.

Retrouves à travers ce travail la lumière et le calme auxquels tu t'attendais depuis longtemps. Que Dieu te garde longtemps à nos côtés.

A mes sœurs et frères Sitan Founé, Abdoul Karim, Ibrahim et Issa.

Nos parents se sont sacrifiés pour que nous ayons une bonne éducation et un avenir meilleur. Il est temps pour nous d'essayer de leur rendre les fruits de tant d'efforts.

Ce travail doit être un exemple pour vous, et je vous incite à faire mieux que moi; il suffit seulement d'un peu de volonté et d'amour pour le travail bien fait. Sachez que

je vous porte merveilleusement dans mon cœur. Que Dieu fasse de nous des enfants reconnaissants et très courageux.

A mes oncles

Votre soutien moral, matériel n'a jamais manqué tout au long de ces nombreuses années marquantes de mon existence. Puisse DIEU, m'ouvrir les portes de la célébrité et que vous en bénéficiiez pleinement.

A mes tantes

Vous avez cru à ce jour depuis les premières heures de cette œuvre. Trouvez dans ce travail l'expression de notre profonde gratitude.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements :

A la famille DRAGO Mamoutou :

Vous m'avez accueillie comme votre propre fille. Vos bénédictions et encouragements ne m'ont jamais fait défaut durant la réalisation de ce travail. Retrouvez ici toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

J'adresse mes vives reconnaissances :

A tous mes parents

A mes oncles paternels

A mes oncles maternels

A mes tantes

A mes Frères et Sœurs : Pour votre soutien durant ces longues années d'épreuve

A mes cousins et cousines Je me garde de citer les noms au risque d'en oublier, retrouvez ici toute ma reconnaissance et mes sincères attachements.

A ma grand –mère Assétou Haidara.

Plus qu'une grand-mère, plus que mon homonyme, tu demeures pour moi la mère que j'ai perdue il- y a quelques mois. J'aurai tant voulu que tu sois à mes cotés présentement pour partager cette étape importante de ma vie, mais Dieu en a décidé autrement.



Que Dieu t'accueille dans son paradis ! Amen !

A mes grands-mères et grands pères qui sont encore vivants.

Vos bénédiction et soutien m'ont été d'un apport inestimable. Que DIEU vous garde encore longtemps et vous donne une santé de fer.

A mes grands-mères et grands pères qui ne sont pas encore vivants.

Aux feux Founé et Djélika Vous qui venez de nous quitter nous avons gardé de merveilleux souvenirs de vous. Dormez en paix.

A tous mes ami(e)s.

A mes collègues

A tous mes aînés du service des urgences de la pédiatrie

Pour votre aide et encouragement.

A tout mes cadets

Aux professeurs : Mamadou Marouf KEITA et Mariam SYLLA

Pour la qualité de l'enseignement reçu.

Aux professeurs : Ogobara DOUMBO

Au Dr Broulaye TRAORE : Pour l'enseignement reçu

Au Dr Etienne GUIROU : Merci pour votre contribution et votre disponibilité dans la réalisation de cette thèse.

A mes maîtres du service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré.

Pour l'enseignement reçu tout au long de mon séjour.

A toute la promotion 2008 en faculté de médecine.

Que le marché de l'emploi nous offre ce qu'il y a de meilleur.

Au personnel du service des urgences de la pédiatrie.

A mes CES de la pédiatrie.

A tous ceux qui souffrent de maladie et d'injustice à travers le monde.

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

A notre Maître et Président du jury

Professeur Tièman COULIBALY

-Chirurgien Orthopédiste et traumatologue au CHU Gabriel TOURE.

-Maître de conférences a la FMPOS.

-Membre de la société Malienne de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique.

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Dès nos premiers pas dans cette faculté nous avons été impressionnés par votre sens élevé de la personne humaine.

Vos qualités d'homme de science, de culture, de chercheur font de vous un exemple à suivre. Permettez nous monsieur le président, de vous exprimer notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et juge :

Docteur Sékou BAH

- **Maître assistant de Pharmacologie à la FMPOS**
- **Pharmacologue à la Pharmacie hospitalière du CHU du Point G**
- **Spécialiste en santé communautaire internationale**
- **Collaborateur du DMT/INRSP pour l'évaluation de l'efficacité des plantes médicinales.**

Cher Maître,

- nous avons été très affectés par la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Acceptez ici nos remerciements les plus sincères.

A notre Maître et Co-directeur de thèse :

Docteur Broulaye TRAORE

-Praticien hospitalier

-Chef de service de la pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré

-Pédiatre conseiller à l'Association Malienne de Lutte contre la Déficience Mentale (AMALDEM)

-Chargé de cours dans les écoles de formation socio-sanitaires de Bamako.

Cher maître, ce fut pour nous une grande fierté de comptée parmi vos élèves.

Nous avons été impressionnés par votre disponibilité, vos qualités scientifiques et humaines tout au long de notre séjour dans le service de pédiatrie.

Recevez ici toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements.

A notre maître et directeur de thèse :

Professeur Elimane MARIKO

-Professeur Titulaire de Pharmacologie,

**-Coordinateur de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH / SIDA du
Ministère de la Défense.**

Honorable maître,

Permettez-nous de vous témoigner toute notre satisfaction pour l'honneur et le privilège que vous nous avez accordé en nous acceptant d'être parmi vos étudiants.

Malgré vos multiples sollicitations nationales et internationales, vous n'avez pas hésité à donner le meilleur de vous-même.

Ce travail nous a permis une fois de plus de bénéficier de vos nombreuses expériences, il est aussi le votre.

LISTE DES ABBREVIATIONS ET SIGNES

ADN : Acide Désoxy-Ribonucleique

AM : Assistance Médicale

ART+AMOD: ARTESUNATE+AMODIAQUINE

ART+MEFL: ARTESUNATE+MEFLOQUINE

ARTEM+LUM: ARTEMETHER+LUMEFANTRINE

ART+SMP: ARTESUNATE+SULFAMETHOXYPYRAZINE+PYRIMETHAMINE

C: Carbone

°C: Degré Celsius

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

Cm² : Centimètre carré

Comp : Comprimé

CSCOM : Centre de Santé de Communautaire

CSRef : Centre de Santé de Référence

CTA : Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine

CVD : Centre de Développement des Vaccins.

DCI : Dénomination Commune Internationale

DEAP : Département d' Epidémiologie des Affections Parasitaires

DMT : Département Médecine Traditionnelle

DHFR : Dihydrofolate réductase

DHPS : Dihydropteroate synthétase

FMPOS : Faculté de Médecine, Pharmacie et Odonto-Stomatologie

g : gramme

GE: Goutte Epaisse

G6PD : glucose -6 phosphate déshydrogénase

h : heure

H : hydrogène

IEC : Information Education et Communication

IM : intramusculaire

INRSP=Institut National de Recherche en Santé Publique.

IV : intraveineuse en perfusion

J : jour

J28 : Jour vingt huit

Kg : kilogramme

l : litre

mg : milligramme

ml : millilitre

MRTC: Malaria Research and Training Center

O: oxygène

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

P : Plasmodium

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PNLP: Programme National de Lutte contre le Paludisme

SP: Sulfadoxine-pyriméthamine

SM: SULFAMETHOXYPIRAZINE-PYRIMETHAMINE

Unicef : fonds des nations unies pour l'enfance

VO : Voie Orale

% : Pourcentage

< : Inférieur

> : Supérieur

≥ : Supérieur ou égal

AMALDEM : l'Association Malienne de Lutte contre la Déficience Mentale chez l'Enfant

FFI : faisant fonction d'interne

SOMMAIRE :

I. INTRODUCTION :	1
--------------------------------	---

II. OBJECTIFS	4
III.GENERALITES	5
1. Rappels sur le paludisme :.....	5
2. Quelques définitions importantes:.....	14
3. Antipaludiques :.....	15
IV.METHODOLOGIE	25
V. RESULTATS	32
VI.COMMENTAIRES ET DISCUSSION	46
VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :.....	51
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

I. INTRODUCTION :

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 [1]. Entre 30 et 50% des admissions hospitalières, 50% des consultations externes et 13 à 50% des absences scolaires pour des raisons médicales sont dues au paludisme dans les zones d'endémie palustre [2,3].

En outre la femme enceinte, les enfants de moins de 5 ans constituent les couches les plus vulnérables au paludisme. En plus de leur mortalité élevée les formes graves du paludisme peuvent être responsables de séquelles invalidantes chez l'enfant (troubles psychiques, retard mental, ataxie cérébelleuse, cécité corticale) [4].

Le paludisme tue chaque année entre 1,1 à 2,7 millions de personnes dans le monde, dont environ 1 million sont des enfants de moins de 5 ans résidant en Afrique subsaharienne [5].

La stratégie de l'OMS pour la lutte contre le paludisme est de nos jours moins ambitieuse qu'elle ne l'était il y a 45 ans et d'avantage axée sur le traitement et la prophylaxie que sur la lutte anti vectorielle [6].

L'initiative « faire reculer le paludisme » lancée en 1998 par l'OMS, l'UNICEF, la Banque Mondiale, de nombreux pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique, certains nombres du secteur privé et les ONG, a pour objectif principal de réduire de moitié le taux de mortalité causé par le paludisme dans le monde entier d'ici 2010, grâce à

une meilleure disponibilité auprès de nos populations les plus pauvres d'une gamme de produits antipaludiques efficaces [7].

Les conséquences économiques du paludisme touchent surtout l'Afrique subsaharienne où la maladie frappe les bras valides en période de travaux champêtres [1]. 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 [2].

Au Mali le paludisme est la première cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans et de morbidité dans la population en général [8]. 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 [9] dans cette structure où la létalité des formes graves du paludisme dépasse les 15% [4, 10, 11,12].

Selon les statistiques nationales de 2002 les fièvres présumées paludique occupent la première place parmi les motifs de consultation avec 34% pour la population générale, et 39% chez les enfants de 1 à 4 ans [13]. La prévalence de l'infection dépend de la pluviométrie et de la température et varie de 7,2%(en zone du Sahel) à 83,5% (en zone Soudanienne) [14], elle était de 78,5% à Bancoumana en octobre 1994 chez les enfants de 1 à 4 ans [15].

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 [16].

Contexte et justification :

En zone de transmission stable, le paludisme est une maladie qui affecte gravement les pays tropicaux et intertropicaux dont le notre [17].

On estime à un décès par paludisme toutes les 20 à 25 secondes dans le monde [18].

Au Mali, le paludisme est responsable de près de 35% de motifs de consultation, d'anémies sévères, d'avortement spontanés, d'hypotrophies fœtales et d'un taux élevé d'absentéisme au travail et à l'école [20, 21,19].

Face à des rechutes et à l'apparition de souches résistantes de plasmodium aux antipaludiques classiques moins onéreux et disponibles, le traitement de cette endémie reste un problème majeur de santé publique [17].

Selon le PNLP et ses partenaires, c'est sur la base de données scientifiques réelles au Mali et dans le monde, mais aussi par souci d'efficacité thérapeutique que notre pays s'est engagé à l'abandon de la chloroquine au profit des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA). Les CTA considérées comme une solution à la chloroquino-résistance, ont été recommandées par l'OMS dans les différents pays où le paludisme, notamment sa forme la plus grave, est endémique [16].

Voilà autant de facteurs qui ont motivé la réalisation de cette étude.

II. OBJECTIFS

1. Objectif général :

- Etudier la prescription des antipaludiques dans le service des urgences de la pédiatrie du CHU-Gabriel Toure

2. Objectifs spécifiques :

- Identifier les molécules antipaludiques les plus utilisées.
- Déterminer la place qu'occupent les dérivés de l'artémisinine dans la prise en charge du paludisme en urgence.
- Préciser les voies d'administration des antipaludiques en pédiatrie.
- Apprécier l'évolution sous traitement.

III. GENERALITES

1. Rappels sur le paludisme :

1. Définitions :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et au développement dans les hépatocytes puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* [22].

2. Le vecteur :

Le paludisme se transmet par piqûre infectante de moustiques femelles (infectés par des plasmodium) appartenant à l'ordre des diptères de la famille des culicidae et du genre Anophèles.

Parmi les 400 espèces d'anophèles actuellement décrites, environ une soixantaine peut avoir un rôle de vecteur du paludisme chez l'homme.

Les vecteurs majeurs sont : *Anophèles gambiae sl*, *Anopheles funestus*, *Anophèles maculpennis*, *Anophèles arabiensis* [22].

3. Agent pathogène :

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des sporozoaires, de la classe des haemosporidae, de l'ordre des hemosporidia et de la famille des plasmodidae.

Chez l'homme quatre espèces plasmodiales sont responsables du paludisme, il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovalae*, et *P. malariae*

P.falciparum est l'espèce la plus redoutable (celle qui tue) et malheureusement la plus répandue en Afrique tropicale [22].

4. Cycle évolutif des plasmodies [23] :

Les plasmodies sont des parasites intracellulaires ayant un cycle de reproduction complexe se déroulant chez deux hôtes obligatoires : l'homme et l'anophèle femelle.

1.4.1. Chez l'homme:

La multiplication chez l'homme s'effectue successivement dans le foie (phase exo-érythrocytaire ou pré-érythrocytaire) puis dans le sang (phase érythrocytaire).

a. Phase pré érythrocytaire :

Après la piqûre infestante d'un anophèle femelle, les sporozoïtes injectés regagnent les hépatocytes où ils se transforment en trophozoïtes éxo-érythrocytaires, de 2 à 3 microns de diamètres et contenant un seul noyau bordé d'une mince frange cytoplasmique. Après 2 à 3 jours, ces trophozoïtes augmentent de taille et se multiplient pour former des schizontes ou corps bleus. L'éclatement des schizontes murs contenant chacun 10 à 30000 noyaux au tour desquels s'individualisent des fragments cytoplasmiques aboutissant à la formation de merozoïtes de 1^{er} ordre qui sont libérés dans le sang circulant par éclatement des hépatocytes.

b. Phase érythrocytaire :

Les merozoïtes de 1^{er} ordre libérés doivent rapidement pénétrer à l'intérieur des érythrocytes, puis se transformer en trophozoïtes après une série de transformations. Ces trophozoïtes formés augmentent de taille, se multiplient et donnent des schizontes contenant chacun en maturité 8 à 32 merozoïtes variables selon l'espèce plasmodiale ; après leur libération par l'éclatement du schizonte, les merozoïtes de 2^{ème} ordre libérés peuvent pénétrer dans de nouvelles hématies et le cycle érythrocytaire recommence (cela s'effectue de manière synchrone pour le même inoculât).

Cependant, en cas d'infestation par *P.vivax*, *P.ovalae*, certains sporozoïtes peuvent rester quiescents (appelés hypnozoïtes) et entrent en division, ils peuvent déterminer des réviviscences schizogoniques érythrocytaires.

Après un ou plusieurs cycles, des éléments à potentiel sexuel apparaissent à la suite d'un processus encore inconnu (les gamétocytes mâles et femelles) mais leur développement est bloqué et la suite de l'évolution exige le passage par l'anophèle.

1.Chez l'anophèle :

Le moustique s'infecte en effectuant un repas de sang sur un sujet porteur de gamétocytes. Le cycle sporogonique ne s'effectue que si l'anophèle appartient à une espèce appropriée. Les macrogamétocytes quittent les érythrocytes, réalisent leur division chromatinienne et se transforment en gamètes haploïdes ou gamètes femelles. Les microgamétocytes après une série très rapide de divisions donnent des gamètes mâles. Les gamètes mâles et femelles, après fécondation donnent un zygote appelé ookinète. Cet ookinète s'enfonce dans l'épithélium digestif du moustique et se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyte. Après 2 à 3 jours, il s'entoure d'une paroi épaisse et subit une méiose. Après plusieurs mitoses, sont formés des sporozoïtes, libérés par éclatement d'oocytes et regagnent la glande salivaire du moustique d'où ils seront injectés lors de la piqûre infectante.

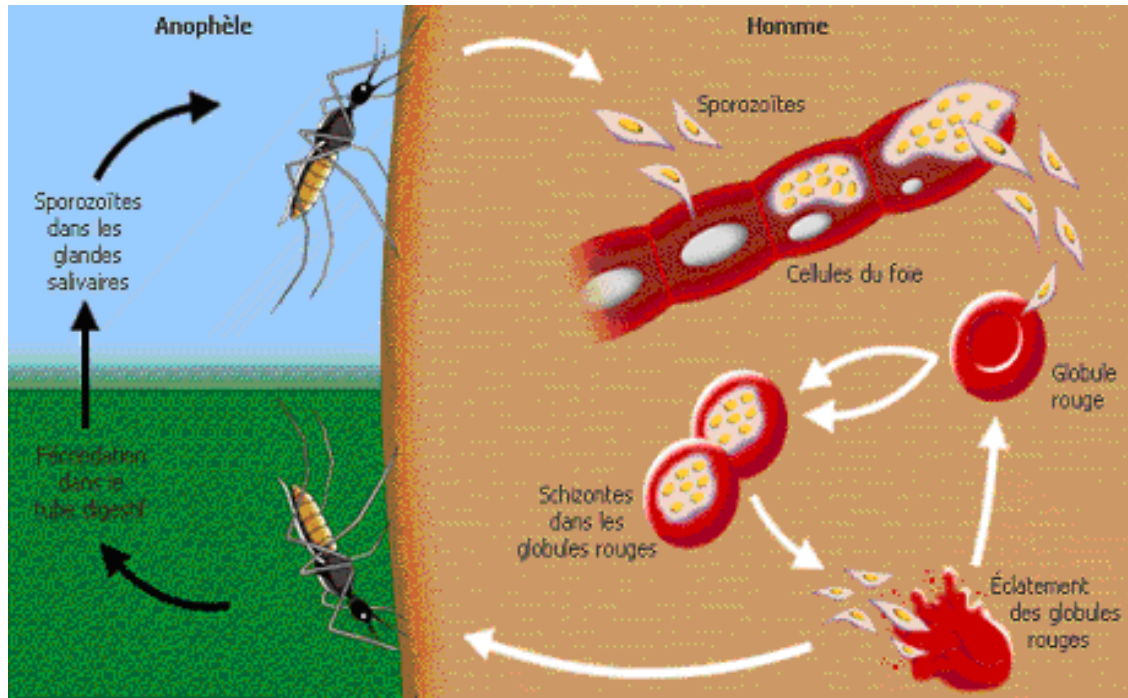


Fig. 1 : Cycle évolutif des plasmodium

2. Physiopathologie du paludisme [24,25] :

La symptomatologie du paludisme dépend de plusieurs facteurs liés aux caractéristiques de l'hôte (niveau d'immunité en particulier) et surtout du parasite : espèce plasmodiale en cause, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase du développement parasitaire. D'une manière générale, le cycle exo-érythrocytaire, hépatique, demeure strictement asymptomatique et les seules manifestations cliniquement décelables résultent de la schizogonie endo-érythrocytaire. Pour une assez large part, la physiopathologie du paludisme a bénéficié ces dernières années des connaissances acquises grâce aux cultures de *Plasmodium*.

1.6. Anatomie pathologie du paludisme [25,24] :

Au cours du paludisme, la rate, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le foie, les reins, le placenta et, dans les formes graves, le cerveau, sont le siège de lésions histologiques plus ou moins marquées. Dans l'ensemble, il s'agit d'atteintes congestives avec hyperplasie des cellules macrophagiques qui contiennent des granulations noires de pigment malarique, l'hémozoïne.

1.7. Quelques formes cliniques [24,25] :

1. Accès pernicieux ou neuropaludisme :

Il constitue la complication majeure du paludisme à *P. falciparum* chez les sujets dépourvus d'immunité acquise.. C'est le cas des enfants de plus de 4 mois et de moins de 2 ans qui paient un très lourd tribut au neuro-paludisme (avant l'âge de 4 mois, les enfants sont protégés par un triple phénomène: présence d'anticorps d'origine maternelle, hémoglobine fœtale inhibant la multiplication de *P. falciparum*, régime lacté strict entraînant une carence en acide para-amino-benzoïque qui est un facteur de croissance probablement indispensable au parasite).

Cette encéphalopathie aigue fébrile « cerebral malaria » peut survenir brusquement ou au contraire très progressivement, après une phase d'accès simple. La forme typique est celle d'un coma fébrile (41, 42°C), d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma carus.

Les autres signes neurologiques comprennent des convulsions (30 à 40% des cas), des troubles du tonus (à type habituellement d'hypotonie généralisée), une abolition des réflexes ostéo-tendineux et des signes méningés avec hyperprotéïnorachie modérée et hyperlymphocytose. De bon pronostic, la splénomégalie est fréquemment absente. Au contraire, l'hépatomégalie plus ou moins importante est fréquente et de mauvais pronostic. L'insuffisance rénale fonctionnelle est habituelle. L'anémie est constante et souvent masquée par l'hémoconcentration.

Le neuro-paludisme peut revêtir d'autres formes cliniques souvent trompeuses. Il s'agit de formes non comateuses, psychiques, confusionnelles ou délirantes, de formes bilieuses comportant un ictère hémolytique intense, de formes cholériques surtout fréquentes chez l'enfant, de formes algides évoquant un choc chirurgical, enfin, de formes rénales ou pulmonaires. L'évolution spontanée du neuro-paludisme est presque toujours fatale en deux à trois jours. Au contraire, un traitement

immédiat et correctement mené conduit rapidement à la guérison, habituellement sans séquelles.

2. **Fièvre bilieuse hémoglobinurique :**

Jadis observée chez des sujets irrégulièrement protégés par la quinine, cette complication est devenue rarissime. Le mécanisme exact en est encore inconnu. Après un début brutal (frisson, douleurs lombaires, température à 40°C), la pâleur, l'ictère, le collapsus et surtout l'émission d'urine rouge « porto » apparaissent et témoignent d'urgence spécifique (en évitant évidemment la quinine) et symptomatique (épuration extra-rénale, exsanguino-transfusion), la mort survient dans environ 30% des cas.

3. **Formes étiologiques :**

- **Paludisme à *P. vivax***

C'est un paludisme bénin dont l'incubation s'étend de 12 à 20 jours mais peut varier considérablement suivant les souches.

La période d'invasion commence avec des maux de tête, des douleurs lombaires, des nausées et un malaise général. La fièvre est irrégulière pendant les 3 à 5 premiers jours et devient bientôt intermittente, avec périodicité particulière. En revanche, les trois stades typiques, frisson, chaleur, sueur demeurent très évocateurs. A côté des accès palustres, existent les différents signes d'accompagnement habituels : anémie, splénomégalie, hépatomégalie généralement modérée, subictère (teint « terreux » des paludéens). Chez les sujets vivants en zone d'endémie, exposés à des réinfestations régulières et massives et non soumis à une chimioprophylaxie, la période d'invasion peut prendre l'aspect de fièvres rémittentes.

L'évolution se fait fréquemment vers le paludisme viscéral évolutif.

- **Paludisme à *P. malariae***

Habituellement bénin bien qu'il puisse provoquer certaines complications rénales, ce paludisme est essentiellement marqué par la périodicité particulière des accès fébriles et par la très longue durée de son évolution.

L'incubation n'est jamais inférieure à 18 jours mais peut être considérablement plus (jusqu'à 1 mois et demi).

La période d'invasion est très semblable à celle du paludisme à *P. vivax*. Les accès fébriles sont très réguliers espacés et apparaissent généralement en fin d'après-midi. Ils surviennent tous les 3 jours, séparés par conséquent par un intervalle libre de 2 jours (fièvre quarte). L'anémie est généralement moins prononcée que dans le paludisme à *P.vivax* et les complications sont plus rares. Cependant, la splénomégalie peut atteindre une taille considérable et, en absence de traitement, de nouvelles séries d'accès peuvent survenir pendant des périodes atteignant 40 à 50 ans.

Il semble bien d'agir de reviviscences et non pas de rechutes, la reprise de la multiplication endo-érythrocytaire ne se faisant pas à partir de formes plasmodiales intra-hépatiques.

Il est cependant difficile d'admettre que les *Plasmodium* puissent persister uniquement dans le sang pendant des périodes aussi longues. Peut-être existe-t-il d'autres organes ou d'autres tissus réservoirs en dehors du foie ? Actuellement, ce cycle para-érythrocytaire demeure en grande partie mystérieux.

- **Paludisme à *P. falciparum***

Remarquable à bien des égards, ce paludisme est en effet le plus largement répandu et le plus grave : c'est le paludisme qui tue, par certaines de ses complications. Cliniquement, il s'accompagne d'accès souvent atypiques. Son évolution spontanée est courte (3 à 6 mois), son traitement et sa prophylaxie deviennent de plus en plus difficiles compte tenu de la multiplication des souches résistantes aux antipaludiques usuels. En revanche, c'est contre ce paludisme qu'existent les espoirs les plus sérieux de vaccination.

La période d'incubation varie entre 9 et 14 jours. Le début commence avec des maux de tête, des douleurs lombaires, une prostration et un sentiment de faiblesse, des nausées et des vomissements quelques fois de la diarrhée. A ce stade, la fièvre peut être modérée ou même absente.

Progressivement, l'hyperthermie s'installe mais sans périodicité bien nette. Les accès thermiques sont irréguliers et peuvent survenir aussi bien tous les 2 jours (fièvre tierce maligne) que toutes les 24 heures (fièvre « double tierce ») ou toutes 36 heures (« subtertian malaria » des auteurs anglais). Même lorsque la fièvre est modérée, les sueurs sont toujours très importantes mais la conséquence classique frisson-chaleur-sueurs n'est qu'exceptionnellement réalisée. Des troubles digestifs et/ou pulmonaires peuvent égarer le diagnostic. A l'examen, on note outre un herpès labial, une hépatomégalie et une splénomégalie qui n'apparaît cependant qu'après un certain délai d'évolution.

En absence de traitement, cette évolution peut être spontanément favorable après 2 à 3 semaines, la fièvre devenant alors plus ou moins intermittente. Cependant, peuvent survenir plusieurs complications et particulièrement un accès pernicieux. En l'absence de réinfestations, il n'existe habituellement pas de risques de rechutes au-delà du 6^{ème} mois. Les fièvres rémittentes correspondent à des infestations massives et à une forme aggravée du syndrome précédent : hyperthermie avec plusieurs clochers quotidiens, céphalées intenses et obnubilation, hypotension, émissions d'urines rares et albumineuses. Parfois, surviennent un ictère, des vomissements bilieux, une diarrhée profuse avec crampes musculaires et déshydratation évoquant un choléra. L'insuffisance rénale est une complication fréquente. La mort peut survenir par crise d'anurie, collapsus cardiovasculaire ou œdème aigu du poumon. L'indication d'un traitement d'urgence est donc toujours absolue, d'autant que ces formes peuvent par ailleurs donner lieu à un accès pernicieux ou à un paludisme viscéral évolutif.

1.8. Profils épidémiologiques au Mali:

L'indice de stabilité déterminé par Mac DONALD caractérise le niveau d'endémicité du paludisme et permet de distinguer :

- Les zones de paludisme stable où la forte transmission entraîne une prémunition.
- Les zones de paludisme instable où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition.

Au Mali, cinq faciès épidémiologiques ont été décrits [26] :

- La zone de transmission saisonnière longue 4 à 6 mois située au Sud, qui correspond à la zone soudano-guinéenne. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 85% de juin à novembre.
- La zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois, correspondant à la zone savane Nord soudanienne et le sahel. Le paludisme y est hyper-endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 à 75%.
- La zone subsaharienne au Nord : la transmission est sporadique voire épidémique avec un indice plasmodique inférieur à 50%.
- Les zones de transmission bi ou plurimodale comprennent le delta inférieur du fleuve Niger et les zones de barrages. Le paludisme y est méso-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.
- Les zones peu propices à l'impaludation, particulièrement les milieux urbains, le paludisme est hypo-endémique dans ces zones avec un indice plasmodique inférieur à 10%.

1.9. Diagnostic au laboratoire [21,27] :

1. Diagnostic parasitologique :

Au laboratoire le diagnostic repose sur la mise en évidence et l'identification du parasite par examen direct au microscope après coloration d'une goutte épaisse ou frottis sanguin.

■ Goutte épaisse :

Elle permet de mettre en évidence le parasite du paludisme.

Une goutte de sang est étalée sur une lame de verre jusqu'à environ 1cm², puis longuement séchée, enfin déshémoglobiner et colorer au May-Grun Wald-Giemsa et l'examen au microscope. C'est une méthode rapide et moins onéreuse.

■ Frottis mince :

C'est un examen rapide qui permet de calculer le pourcentage d'hématies parasitées et identifier l'espèce plasmodiale responsable de la maladie.

2. Diagnostic sérologique :

Au cours de ces vingt dernières années, le sérodiagnostic du paludisme a donné lieu à un très grand nombre de travaux qui ont finalement permis la mise au point de méthodes et de réactifs bien éprouvés. Pour être précis, ce sérodiagnostic doit être réalisé dans des conditions techniques très strictes. Ses conditions sont finalement limitées et ne correspondent, dans l'ensemble qu'aux cas où le diagnostic parasitologique est impossible. Enfin, l'interprétation des résultats dépend de la méthode et des réactifs employés. Les antigènes employés doivent être obligatoirement homologues. Parmi les réactions sérologiques, on a :

La réaction d'immunofluorescence indirecte, l'hémagglutination indirecte, le test ELISA, l'immuno-diffusion.

1.10. Traitement [17] :

Pour le traitement on utilise deux types de médicament: les antipaludiques gamétocides à but prophylactique et les antipaludiques schizontocides utilisés à but curatif et prophylactique.

1. **Quelques définitions importantes:**

2.1. Définition juridique du médicament : [55, 56,57]

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.

1. **Définition de la Dénomination Commune Internationale (DCI) [55,58] :**

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. **Médicament générique [59] :**

On désigne par médicament générique, toute spécialité (= nom de marque) passée 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 d'autres laboratoires pharmaceutiques.

3. **Définition de la prescription [60] :**

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

2. **Antipaludiques :**

1. **Définition:**

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie orale, parentérale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de détruire le *Plasmodium* ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme. Les antipaludiques sont des produits naturels (quinines et ses dérivés et l'artémisinine et ses dérivés) ou de synthèse (tous les autres antipaludiques) [28,29].

2. **Classification des antipaludiques [17]:**

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 gamétocides.

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 [30, 19, 23, 31, 32,33] :**

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.

- **Les amino-alcools :**

- **La quinine et dérivés [32, 19, 30, 31,23] :**



Quinine :

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



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 Quinoléine méthanol et le 9-Phenanthrene méthanol [34, 19, 32, 35, 23, 31,30] :**

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.

- **Mepacrine :**

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

- **Benflumetol ou lumefantrine : [36].**

La luméfantrine est une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludéens halofantrine et méfloquine .

• **Les antifolates :**

Ce sont des inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique. On distingue les antifoliques et les antifoliniques [36].

- **Les Antifoliques :**

■ **Sulfamides et sulfones [30, 32, 23,31] :**

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.

■ **Sulfalene ou sulfamethoxypyrazine :**

C'est un produit très proche de la sulfadoxine du point de vue pharmacologique. Son efficacité thérapeutique sur *P. falciparum* à été prouvée par de nombreuses études [38, 39,40].

- **Les Antifoliniques [23, 30, 32,31] :**

■ **Proguanil :**

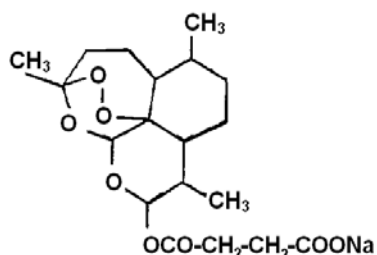
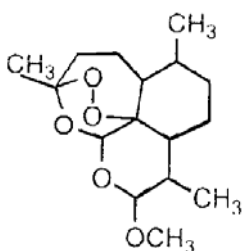
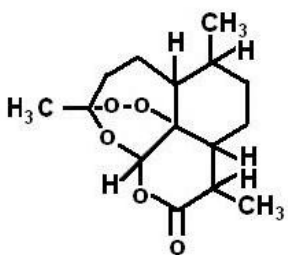
Il est né de la recherche sur l'action antipaludique des biguanides.

■ **Pyriméthamine :**

C'est une Diaminopyrimidine possédant des activités antipaludiques.

• **Le Quinghaosu (artémisinine) et ses dérivés [41, 42, 43, 44,45] :**

A partir d'une plante Chinoise, la quingha, 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

Artémether

Artésunate

- **Presentations :**

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

L'artésunate (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.

Tableau I : Posologie de quelques schizonticides

Dénomination Commune Internationale	Nom commercial	Traitement curatif		Prophylaxie	
		Adultes	Enfants	Adultes	Enfants
Quinine	Quinimax® Quinoforme®	1,5 g/ jours	20mg/kg/ jours	0,25 à 0,50 g/ jour	1mg/kg/ jour
Chloroquine	Nivaquine®	2 g en 5 jours	35mg/kg en 5 jours	0,30g/7 jours	5 à 10mg/kg/ 7 jours
Amodiaquine	Flavoquine®	2g en 5 jours	35mg/kg en 5 jours		
sulfadoxine + Pyriméthamine	Fansidar®	3 Comp en prise unique ou 2 ou 3 ampoules	1/2 Comp par 10kg de poids		
Pyriméthamine	Daraprim®		0,050g/ 7 jours	1mg/kg/ 7 jours	
Proguanil	Paludrine®			0,10 à 0,20/ jour	2mg/kg/ jour
Méfloquine	Lariam®	1500mg en 1 jour	25mg/kg en 1 ou 2 prises	250 mg/kg/7 jours	5 à 7,5mg/kg/7 jours
Halofantrine	Halfan®	24mg/kg	24 mg /kg		

		soit 1500mg en 12 h	sur 12 h		
--	--	---------------------------	----------	--	--

3.2.2. Gametocytocides [23,30] :

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

3. Combinaisons thérapeutiques antipaludiques [46]:

3.3.1. Définition :

Selon l’OMS une combinaison thérapeutique d’antipaludiques est l’usage simultané de 2 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.

3.3.2. Raisonnements pour les combinaisons thérapeutiques antipaludiques [63] :

- Avantages de combiner deux ou plusieurs médicaments antipaludiques :
 - les taux de guérison 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 efficace.

3.3.3 Combinaisons à base d'artémisinine :

a. **But de la combinaison [62] :**

- augmenter l'efficacité thérapeutique des deux médicaments agissant de façon synergique pour obtenir une guérison rapide en 3 jours ;
- raccourcir la durée du traitement qui est de 7 jours pour les dérivés de l'artémisinine utilisés seuls pour la ramener à 3 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.

Combinaisons thérapeutiques recommander par l'OMS [63]:

Artésunate + Sulfamethoxypyrazine-Pyriméthamine

Artémether+Luméfántrine

Artésunate + Amodiaquine

Artésunate + Méfloquine

Au Mali les principales combinaisons à base d'artémisinine ayant fait l'objet de test sont:

- Artésunate + chloroquine :

Au Mali, à Bancoumana, une étude incluant cette combinaison a montré une guérison parasitologique de 89,2% à J14 [47].

Globalement l'efficacité de cette combinaison est fonction du niveau de la chloroquino-résistance.

- Artésunate + amodiaquine :

Une étude multicentrique menée au Gabon, Kenya, et Sénégal [48] a montré une bonne efficacité et une bonne tolérance de l'association.

Au Mali l'étude menée à Bougoula Hameau, Sikasso en 2002 par le MRTC (équipe Dr Djimdé) a également trouvé un résultat satisfaisant (>95%J28).

Le recours à cette association est envisageable dans les zones où l'amodiaquine est efficace. Cependant l'évolution de la résistance à l'amodiaquine ainsi que les effets indésirables qu'elle pourrait susciter doivent être surveillée de près.

- Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine :

Cette combinaison est peu utilisée dans les politiques nationales de lutte contre le paludisme. Cependant une étude réalisée par le MRTC (équipe Dr Djimé) en 2002 à Bougoula Hameau, Sikasso en 2002 trouvait un résultat satisfaisant (>95% à J28).

- Artesunate + méfloquine :

Elle est utilisée comme traitement de première intention depuis plusieurs années dans maintes régions d'Asie du Sud-Est [49,50].

Cette association est plus efficace que la monothérapie par la méfloquine.

Elle demande néanmoins une surveillance du traitement à cause des effets indésirables graves que la méfloquine pourrait causer. En outre sa longue demi-vie serait susceptible d'entraîner une sélection de souches résistantes dans les zones de fortes transmissions. Une étude réalisée par le MRTC (équipe Dr Sagara) en 2004-2005 à Kambila, Kati trouvait un résultat satisfaisant (>95% à J28).

- Artésunate + sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine :

Une étude réalisée par le MRTC (Sagara et al 2006) en 2003-2004 à Sotuba, Bamako trouvait un résultat satisfaisant (>98% à J28) [51].

- Artémether + luméfantrine

3.4. Les résistances aux antipaludiques [53,54] :

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

Sur le plan pratique, *Plasmodium 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.

3.5. Schémas thérapeutiques Curatifs Du Paludisme [23, 55,32] :

Des schémas simples permettent de faire face à la très grande majorité des manifestations cliniques observées. Cette simplicité ne doit pas faire méconnaître la gravité éventuelle de tout accès palustre: il s'agira toujours d'une urgence médicale potentielle ou déjà réelle.

Les schémas thérapeutiques doivent par ailleurs tenir compte du tableau clinique observé: accès simple isolés, accès répétés, accès sévères, accès pernicioeux, tableaux de paludisme viscéral évolutif.

Ce sont habituellement la méconnaissance du diagnostic et le retard à la mise en œuvre du traitement qui conditionne le facteur de gravité.

Enfin, il faudra tenir compte de l'origine géographique de la contamination, des traitements déjà administrés et qui sont susceptibles d'avoir négativé temporairement une parasitémie (par exemple, les antibiotiques tels que les Tétracyclines, la Clindamycine, le Cotrimoxazole) et des prophylaxies ou traitements antipalustres déjà administrés. Ces facteurs orientent vers la notion de chloroquino- ou de polychimio-résistance qui modifie complètement la conduite à tenir.

3.5.1. Protocole de traitement des accès palustres non compliqués ou paludisme simple :

a. Signes [52] :

- antécédent de corps chaud

- température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$
- maux de tête
- frisson
- courbature
- nausée et vomissement

b. Analyses recommandées :

- Test rapide
- Goutte épaisse

c. Traitement recommandé :

1^{ère} intention :

Artémether-Luméfantrine :

- Chez l'Adulte (35kg et plus)
4 comp à reprendre deux fois par jour pendant 3j
- Chez les enfants
< 15 kg 1comp deux fois par jour pendant 3 j
15-24 kg 2 comp deux fois par jour pendant 3 j
25-34 kg 3 comp deux fois par jour pendant 3 j

2^{ème} intention

Artésunate-sulfadoxine/pyriméthamine :

- 1^{er} j = Artésunate (4mg/kg) + SP (1comp pour 20kg)
- 2^e j = Artésunate (4mg/kg)
- 3^e j = Artésunate(4mg/kg)

3.6 Familles des molécules entrant dans les différentes combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.

Familles	Molécules utilisées	Combinaisons thérapeutiques	Noms commerciaux
Amino-4-quinoléines	Amodiaquine	Amodiaquine+Artésunate	Arsucam [®] Coarsucam [®]
Antifoliques	Pyriméthamine	Sulfaméthoxypyrazine/Pyriméthamine + Artésunate	Coarinate [®]
Antifoliques	Sulfamides		
Dérivé phénantrène	Luméfantrine	Artémether + Luméfantrine	Coartem [®] Coartesiane [®] Artefan [®]
Quinoléines méthanolés	Méfloquine	Artésunate + Méfloquine	Artéquin [®]

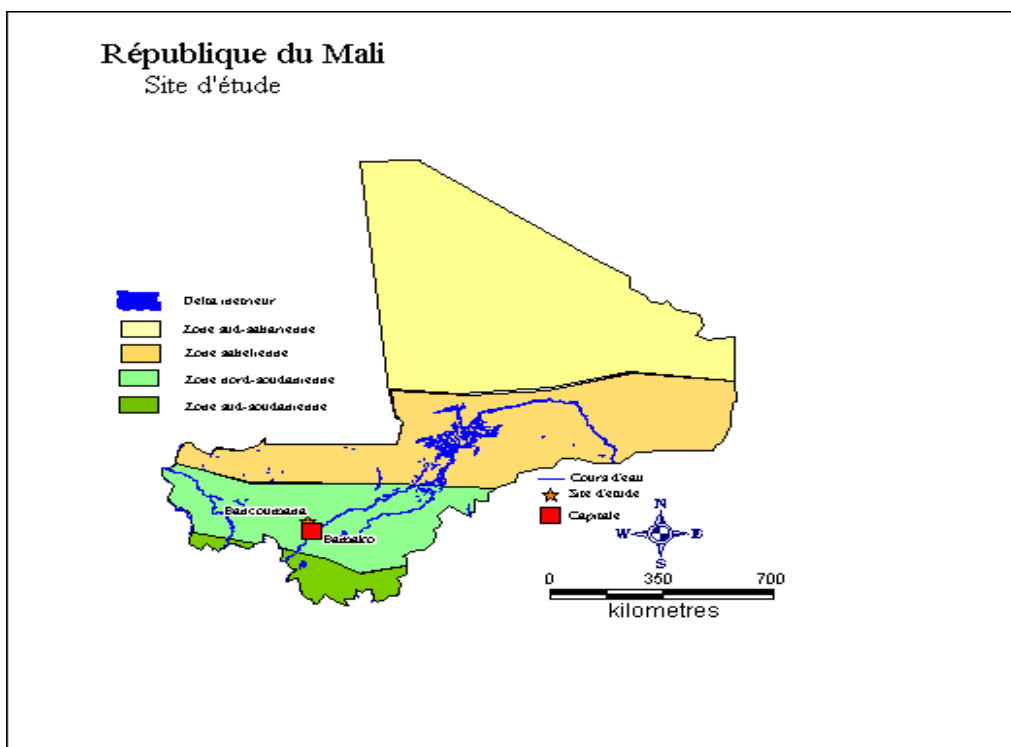
IV. METHODOLOGIE

1. Cadre et lieu d'étude :

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

Le district comprend 6 communes qui disposent chacune d'au moins un centre de santé (C.S.COM, C.S.R, P.M.I), des cabinets médicaux et des cliniques privées. Elle abrite également 2 des 3 Centres hospitalo-universitaires du pays dont le centre hospitalo-universitaire Gabriel Touré, un des 2 hôpitaux de troisième référence du pays.

Notre étude a été réalisée à la pédiatrie du CHU-Gabriel Touré (voir carte).



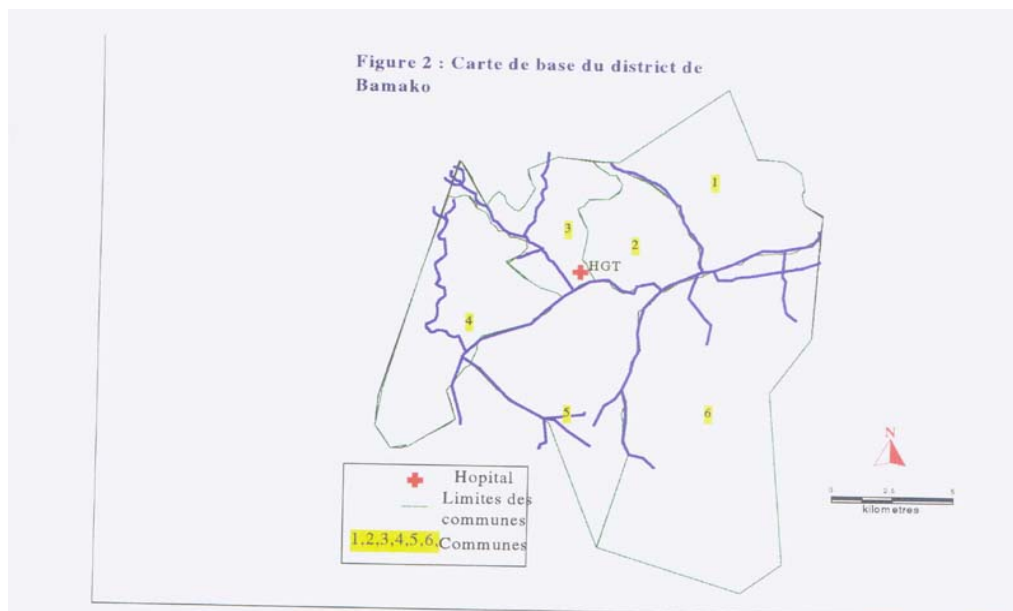


Figure I : Carte de la République du Mali et du district de Bamako avec le site d'étude.

• **Capacité/équipement de la pédiatrie** : Ce service comprend 2 bâtiments principaux contigus à un étage chacun.

a. **Le service de la pédiatrie A :**

- L'unité d'oncologie pédiatrique : est composée de 5 grandes salles d'hospitalisation dont chacune d'elles dispose 8 lits. S'y ajoutent 2 petites salles climatisées d'un lit d'hospitalisation et une salle de perfusion.
- L'unité de pédiatrie IV comprenant 2 grandes salles. Celles-ci sont équipées chacune de 8 lits d'hospitalisation.
- L'unité de réanimation et de néonatalogie : (en cours de confection) transférée dans une salle du service de réanimation adulte. L'unité de réanimation, l'unité d'hospitalisation des urgences pédiatriques, la salle est occupée par le centre pour le développement des vaccins

(C.V.D) et la salle occupée par le département épidémiologique des affections parasitaires (D.E.A.P), sont transférés dans le bâtiment situé au Sud-est du service de radiologie.

b. **Le service de la pédiatrie B :**

- L'unité de pédiatrie I : elle est composée de 4 grandes salles dont chacune dispose 4 lits. A cela, il faut ajouter 6 petites salles climatisées avec un lit chacune et une salle de perfusion.
- L'unité de pédiatrie II : elle comporte 6 grandes salles dont chacune dispose 4 lits d'hospitalisation.
- L'unité de consultation externe : elle dispose de :
 - 4 salles de consultations
 - 1 salle de repos
 - 1 salle de garde
 - 1 Salle de suivi des enfants drépanocytaires
 - 1 salle de recherche bactériologique équipée par le C.V.D.
 - 1 laboratoire de recherche parasitologique équipé par le D.E.A.P.
 - 1 salle de 3 lits d'hospitalisation pour les malades du D.E.A.P.
 - des toilettes, magasins et bureaux.

Cette unité nous aide dans le recrutement des cas de paludisme grave et compliqué en référent tous les cas de suspicions au DEAP.

- **le personnel de la pédiatrie**

Il est constitué de

- 1 professeur de pédiatrie
- 1 Maître de conférences Agrégé de pédiatrie
- 1 Maître assistant
- 1 Assistant chef de clinique
- 3 médecins pédiatres
- 3 médecins généralistes

- 34 médecins en cours de spécialisation(CES)
- 4 internes des hôpitaux
- 9 techniciens supérieurs de santé
- 18 techniciens de santé
- 12 aides soignants
- 4 manœuvres

A ceux-ci, s'ajoutent les élèves des écoles socio-sanitaires et les étudiants de la F.M.P.O.S de différentes années faisant leur stage.

- **Les activités du service**

Elles sont constituées par :

La formation théorique et pratique des médecins en spécialisation, des étudiants en médecine et des élèves des écoles socio-sanitaires.

- la consultation externe ; elle est payante et la majorité des malades viennent d'eux-mêmes en consultation. D'autres par contre sont référées par les centres de santé périphériques, les cliniques médicales du district et de l'intérieur du pays.

La visite des malades hospitalisés est quotidienne et est effectuée par les médecins pédiatres, les médecins en cours de spécialisation, les étudiants et les infirmiers.

- les gardes ; elles sont assurées par le personnel paramédical, les étudiants en fin de cycle, les médecins en cours de spécialisation et supervisées par un médecin senior. Un staff est tenu tous les matins en vue d'apprécier les prestations de la garde.

Participation du personnel comme appui aux différents programmes nationaux de survie de l'enfant.

Le D.E.A.P : ce département mène une surveillance épidémiologique des facteurs favorisant les formes graves du paludisme à *P. falciparum* chez l'enfant.

Le C.V.D-Mali : a été créé par un accord entre le ministère de la santé et le "Center for vaccine development" de l'Université de Maryland,Baltimore (C .V.D-Maryland) en avril 2001.

Le but principal de C.V.D-Mali est la surveillance à base hospitalière et communautaire des infections bactériennes invasives chez les enfants répondant aux critères d'inclusion vus en consultation dans le service de pédiatrie.

Unité fonctionnelle de prise en charge de la drépanocytose : a été créée en Février 2005.

Le but principal de cette unité est la prise en charge et le suivi des enfants drépanocytaires.

2. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée sur les dossiers du 1er Septembre 2008 au 28 Février 2009.

3. Population cible :

Il s'agit de tous les enfants âgés de 0 mois à 15 ans hospitalisés dans le service des urgences pédiatriques et ayant bénéficié d'un traitement anti palustre pendant la période définie.

4. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION.

1. Critères d'inclusion :

- Tous les enfants admis en urgence pédiatrique âgés de 0 à 15 ans ayant bénéficié d'un traitement anti palustre.

2. Critères de non inclusion :

Tous les enfants ne répondants pas aux critères d'inclusion.

2. Taille de l'échantillon :

Il s'agit d'un recrutement de 353 malades hospitalisés dans l'urgence pédiatrique ayant reçu un traitement anti palustre pendant la période d'étude.

3. Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective sur des dossiers de 353 malades hospitalisés dans l'urgence pédiatrique ayant reçu un traitement anti palustre.

4. Technique de collecte des données :

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

- Nous avons rempli les fiches d'enquêtes qui comportaient les variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques (voir ANNEXE).
- Nous avons sélectionné ceux qui répondaient à nos critères d'inclusion;

5. Support Des Données :

Les données ont été reportées sur une fiche d'enquête individuelle dument remplie (voir ANNEXE).

6. Gestion et analyse des données :

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur Epi info version 6.04.

10. Ethique :

Nous avons procédé à une étude rétrospective sur consultation de dossiers médicaux.

Par conséquent des aspects éthiques ont été pris en compte.

La consultation des dossiers ont été faite par nous même sur place.

Les noms des patients n'ont pas été portés sur les fiches d'enquête.

Les patients ont été identifiés par les numéros de code

v. RESULTATS

Tableau I : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Tranches d'âge	Effectif	Fréquence
0-5 ans	276	78,2
6-10 ans	73	20,7
11-15 ans	4	1,1
Total	353	100

La tranche d'âgés de 0 –5 ans était prédominante avec **78,2 %**.

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Effectif	Fréquence
Masculin	217	61,5
Féminin	136	38,5
Total :	353	100

61,5% des enfants étaient de sexe masculin. Le sexe ratio est de 1,6 en faveur du sexe masculin

Tableau III : Répartition des patients selon les motifs de consultation.

Motif de consultation	Effectif	Fréquence
Hyperthermie	165	46,7
Convulsion	155	43,9
Autres	101	28,6
Vomissement	47	13,3
Anemie	46	13,0
Diarrhée	21	5,9
Asthenie	15	4,2
Anorexie	14	4,0
Agitation	12	3,4
Deshydratation	11	3,1
Comas	11	3,1
Dyspnée	10	2,8
Céphalée	9	2,5
Collapsus	1	0,3
Total :	353	100

L'hyperthermie était le premier motif de consultation avec **46,7%** suivie des convulsions avec 43,9.

Tableau IV : Répartition des patients selon les hypothèses diagnostiques.

Hypothèses diagnostiques	Effectif	Fréquence
Neuropaludisme	184	55,1
Paludisme grave forme anémique	57	17,1
Paludisme grave forme mixte	47	14,1
Accès palustre simple	46	13,8
Total	353	100

Le neuropaludisme constituait la forme la plus retrouvée avec **55,1%**

Tableau V : Répartition des ordonnances selon l'identité du prescripteur

Identité du prescripteur	Effectif	Fréquence
Interne(FFI)	352	99,7
Pediatre	1	0,3
Total	353	100

Les étudiants faisant fonction d'internes ont fait la majorité des prescriptions soit **99,7%**.

Tableau VI :

6.1 Répartition des médicaments selon les types des premières molécules prescrites.

Types médicaments	Effectif	Fréquence
Génériques	193	54,7
Spécialités	160	45,3
Total	353	100

Les médicaments génériques ont été les plus prescrits soit **54,7%**.

6.2 Répartition des médicaments selon les types des deuxièmes molécules prescrites.

Types de médicaments	Effectif	Fréquence
Spécialités	113	95
Génériques	6	5
Total	119	100

Les spécialités ont été les plus prescrites soit **95%**.

6.3 Répartition des médicaments selon les types des troisièmes molécules prescrites.

Les 14 molécules prescrites étaient toutes des spécialités.

6.4 Répartition des médicaments selon les types de molécule sur l'ensemble des prescriptions.

Types	Effectif	Fréquence
Spécialités	287	59
Génériques	199	41
Total	486	100

Les spécialités ont été les plus prescrites avec 59% sur l'ensemble des prescriptions.

Tableau VII :

7.1 Répartition des médicaments selon les formes Galéniques des premières molécules prescrites.

Formes galéniques	Effectif	Fréquence
Injectables	342	96,9
Suspensions	6	1,7
Comprimés	3	0,8
Suppositoires	2	0,6
Total	353	100

Les formes injectables ont été les plus utilisés avec 96.9 %.

7.2 Répartition des médicaments selon les formes galéniques des deuxièmes molécules prescrites.

Formes galéniques	Effectif	Fréquence
Comprimés	52	43,7
Injectables	34	28,6
Suspensions	31	26,1
poudres	1	0,8
Suppositoires	1	0,8
Total	119	100

Les comprimés ont été les plus utilisés avec **43,7 %**.

7.3 Répartition des médicaments selon les formes Galéniques des troisièmes molécules prescrites.

Formes galéniques	Effectif	Fréquence
Suspensions	7	50,0
Comprimés	7	50,0
Total	14	100

Les comprimés et les suspensions ont été utilisés avec chacun **50 %**.

7-4 : Répartition des médicaments selon les formes Galéniques sur l'ensemble des molécules prescrites.

Formes galéniques	Effectif	Fréquence
Injectables	376	77,3
Comprimés	62	12,8
Suspensions	44	9,1
Suppositoires	3	0,6
Poudre	1	0,6
Total	486	100

Les formes injectables ont été plus utilisées avec 77,3%.

Tableau VIII :

8.1 Répartition des médicaments selon les voies d'administration des premières molécules prescrites.

Voies d'administrations	Effectif	Fréquence
IV	216	61,2
IM	126	35,7
VO	9	2,0
IR	2	1,1
Total	353	100

La voie intraveineuse (IV) a été la plus utilisée avec 61,2%.

8.2 Répartition des médicaments selon les voies d'administrations des deuxièmes molécules prescrites.

Voies d'administrations	Effectif	Fréquence
VO	84	70,6
IM	20	16,8
IV	14	11,8
IR	1	0,8
Total	119	100

La voie orale a été la plus utilisée avec 70,6%.

8.3 Répartition des médicaments selon les voies d'administrations des troisièmes molécules prescrites.

Toutes les 14 molécules prescrites étaient prises par voie orale.

8.4 Répartition des médicaments selon les voies d'administration sur l'ensemble des molécules prescrites.

Voies d'administrations	Effectif	Fréquence
IV	230	47,3

IM	146	30,0
VO	107	22,0
IR	3	0,6
Total	486	100

Les voies intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM) ont représenté 77,3 % des voies d'administration des médicaments antipaludiques prescrits.

Tableau IX :

9.1 Répartition des molécules suivant le protocole thérapeutique des premières molécules prescrites.

Molécules	Effectif	Fréquence
QUININE	192	54,4
ARTESIANE®	131	37,1
ARTEMETHER	25	7,1
COARINATE®	1	0,3
COARTESIANE®	1	0,3
PALUTHER®	2	0,6
QUININE	1	0,3
SULFADOXINE-PYRIMETAMINE		
Total	353	100

La quinine a été la plus prescrite avec 54,4%

9.2 Répartition des molécules suivant le protocole thérapeutique des deuxièmes molécules prescrites.

Molécules	Effectif	Fréquence
CO-ARTESIANE®	33	27,7
ASUNATE DENK®	27	22,7
ARTESIANE®	17	14,3
CO-ARTEM®	11	9,2
CO-ARINATE®	9	7,6
CO-ARSUCAM®	6	5,0
QUININE	5	4,2
ARTEMETHER®	3	2,5
QUINIMAX®	3	2,5
ARTEQUIN	2	1,7
CAMOQUIN®	1	0,8
SULFADOXINE PYRIMETHAMINE	1	0,8
PALUTHER	1	0,8
Total	119	100

Le CO-ARTESIANE a été la molécule la plus prescrite avec 27, 7% de la deuxième prescription.

9.3 Répartition des patients suivant le protocole thérapeutique des troisièmes molécules prescrites.

Molécules	Effectif	Fréquence
CO-ARTESIANE®	7	50
CO-ARINATE®	3	21,4
ASUNATE DENK®	2	14,3
CO-ARSUCAM®	2	14,3
Total	14	100

CO-ARTESIANE a été le plus prescrit avec 50%

9.4 Répartition des molécules suivant le protocole thérapeutique de l'ensemble des molécules prescrites

Molécules	Effectif	Fréquence
QUININE	197	40,5
ARTESIANE®	148	30,4
COARTESIANE®	41	8,4
ASUNATE DENK®	29	6,0
ARTEMETHER®	28	5,8
COARINATE®	13	2,7
CO-ARTEM®	11	2,3
CO-ARSUCAM	8	1,6
QUINIMAX®	3	0,6
PALUTHER	3	0,6
ARTEQUIN®	2	0,4
SULFADOXINE-PYRIMETAMINE	2	0,4
CAMOQUIN	1	0,2

Total	486	100

Sur l'ensemble des molécules utilisées la quinine a été la plus prescrite avec 40,5%.

Tableau X:

10.1 Répartition des molécules selon les dérivés de l'artémisinine par rapport aux autres molécules prescrites pendant la première prescription.

Molécules	Effectif	Fréquence
Quinine	192	54,4
Dérivés de l'artémisinine	160	45,3
Sufadoxine-Pyriméthamine	1	0,3
Total	353	100

Les dérivés de l'artémisinine représentaient 45,3% des premières prescriptions.

10.2 Répartition des molécules selon les dérivés de l'artémisinine par rapport aux autres molécules prescrites pendant la deuxième prescription.

Molécules	Effectif	Fréquence
Dérivésde l'artémisinine	109	91,6
Quinine	5	4,2
Quinimax®	3	2,5
Sufadoxine-Pyriméthamine	1	0,8
Camoquin®	1	0,8
Total	119	100

Les dérivés de l'artémisinine ont été les plus utilisés avec 91,6%.

10.3 Répartition des molécules selon les dérivés de l'artémisinine par rapport aux autres molécules prescrites pendant la troisième prescription.

Les 14 molécules prescrites étaient toutes des dérivés de l'artémisinine.

10.4 Répartition des molécules selon les dérivés de l'artémisinine par rapport aux autres molécules prescrites sur l'ensemble des prescriptions.

Molécules	Effectif	Fréquence
Dérivés de l'artémisinine	283	58,2
Quinine	197	40,6
Quinimax®	3	0,6
Sulfadoxine-Pyriméthamine	2	0,4

Camoquin®	1	0,2
Total	486	100

Les dérivés de l'artémisinine ont été les plus utilisés avec **58,2%** sur l'ensemble molécules prescrites.

Tableau XI: Répartition des patients selon leur devenir.

Evolution	Effectif	Fréquence
Guérison	317	89.8
Décès	34	9.6
Séquelles	2	0.6
Total	353	100

Dans notre étude la guérison a été observée 89,8% des cas contre 9.6%de patients décédés.

VI. Commentaires et discussion

-Caractéristiques générales des patients :

- Age : Dans notre étude la tranche d'âge de 0 à 5 ans était de 78,2 %. Ceci pourrait s'expliquer par leur fragilité, les prédisposant ainsi aux complications des pathologies infectieuses et nutritionnelles.

Ce résultat est comparable à la plupart des études effectuées sur le paludisme : Supérieur à celui observé chez KEITA .M [66] avec 53,9% et de TRAORE A.M qui avait trouvé 53,7% ; mais inférieur à celui de BAMBIA .K [67] soit 79,1%.

- - Sexe : Le sexe masculin était prédominant avec 61,5%. Ce résultat se rapproche à celui de DOUMBIA .M [28] qui avait trouvé sur 300 cas 54,6 % de sexe masculin et de CAMARA .A [69] qui avait trouvé 57 % de sujet sexe masculin.

- **Les motifs de consultation :**

La fièvre était le premier motif de consultation avec 46,7 % suivie de convulsions avec 43,9 %. Ce résultat est supérieur à celui de COULIBALY M.Z [65] qui avait trouvé 31% pour la fièvre, mais comparable avec 44% pour les convulsions.

- **Les hypothèses diagnostiques :**

Le Neuropaludisme constituait l'hypothèse la plus fréquente avec 55,1%.

Le paludisme grave forme anémique constituait la deuxième hypothèse avec 17,1% suivi de l'accès palustre simple et du paludisme grave forme mixte soit respectivement 13,8%, 14,1%. Ce résultat est comparable à celui de Keita M [66] qui a trouvé 53,9% pour le Neuropaludisme [28] et de celui de SALL A.H [68] qui a trouvé 57,9% de Neuropaludisme et 19,3 % de forme anémique.

- **Le profil du prescripteur :**

Les étudiants en médecine faisant fonction d'internes étaient prédominants avec 99,7% contre 0,3% de pédiatre. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les dossiers sont surtout rédigés par les faisant fonction d'internes. Notre étude est comparable à celui de CAMARA .A [69] qui avait observé que 87,7% des prescriptions étaient réalisées par les faisant fonction d'interne avec 87,7%

- **Le type de médicament :**

- La première prescription : les médicaments génériques ont été les plus prescrits avec 54,7%. Ceci pourrait s'expliquer par leur efficacité prouvée et leur coût très avantageux et surtout parce qu'ils répondent à la politique nationale du Mali basé sur

la promotion des génériques ensuite par l'efficacité de la quinine comme traitement de choix du paludisme grave en urgence.

- La deuxième prescription : Les spécialités ont été les plus prescrites avec 95%. Ceci pourrait s'expliquer par l'efficacité prouvée des dérivés de l'artémisinine comme traitement de choix du paludisme qui ont été prescrites par spécialités.

- La troisième prescription : Les spécialités ont été prescrites à 100%. Ceci pourrait s'expliquer par l'efficacité prouvée des dérivés de l'artémisinine comme traitement de relais.

Total : Les spécialités ont été plus utilisées avec 59% sur l'ensemble des prescriptions Ce résultat est comparable a celui de KONE .N dans le même service.

- **Les formes galéniques :**

-En première intention : La forme galénique la plus prescrite était la forme injectable avec 96,9%. Leur biodisponibilité (rapidité d'action) pourrait justifier l'utilisation de cette forme en urgence comme traitement de premier choix.

-En deuxième intention : La forme galénique la plus prescrite en était la forme comprimé avec 43,7%. Ceci pourrait s'expliquer par la possibilité des patients à utiliser les formes comprimées avec l'évolution favorable.

-En troisième intention : La forme galénique la plus prescrite était la forme comprimé avec 50% suivie de la forme suspension avec 50%. Ceci pourrait s'expliquer par la possibilité des patients à utiliser ces formes avec l'évolution favorable.

Au total sur l'ensemble des prescriptions : les formes injectables étaient les plus utilisées avec 77,3%. Ce résultat est comparable à celui de CAMARA.A [69] qui avait trouvé une prédominance des formes injectables avec 68,3% sur un échantillon de 300 cas en pédiatrie dont le paludisme prédominait avec 39,7% de cas palustre.

- **Les voies d'administration :**

-Pendant la première prescription : La prédominance de la voie intraveineuse était nette avec 61,2%. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'elle est la voie indiquée

dans les urgences du fait de la pénétration directe du médicament dans le courant circulatoire permettant ainsi un meilleur passage tissulaire.

-Pendant la deuxième et troisième prescription : La prédominance de la voie orale était très nette avec successivement 70,6 % et 100 %. Ceci pourrait s'expliquer par l'évolution favorable de l'état clinique du patient et le choix de la voie orale comme traitement de relais à ce stade.

Au total sur l'ensemble des prescriptions : La prédominance de la voie intraveineuse était de 47,3% et la voie intramusculaire 30% dont 77,3 de la combinaison des deux voies IV+IM. Ceci pourrait s'expliquer par l'importance de l'utilisation de ses deux voies dans le traitement du paludisme en urgence. Ce résultat est comparable à celui de CAMARA.A [69] qui avait observé :

Pendant 72H d'hospitalisation : que la voie intraveineuse avait été la plus utilisée avec 76,6% sur les 300 cas de son étude.

Après 72H d'hospitalisation : avec une légère diminution de la voie intraveineuse et une augmentation de la voie associée.

A 10 jours d'hospitalisation : une réduction de la voie parentérale au profit de la voie orale soit 36,3% de voie.

- **Répartition des molécules suivant le protocole thérapeutique :**

- **pendant la première prescription** : la quinine a été la plus prescrite avec 54,4 % contre 37,1% d'Artésiane. Ceci pourrait s'expliquer par le risque d'hémodilution constaté avec l'administration de la quinine car elle est administrée dans un soluté de glucose. Par ailleurs le problème financier limite souvent l'utilisation des dérivés de l'artémisinine

- **pendant la deuxième prescription** : Le CO-ARTESIANE a été la CTA la plus prescrite avec 27,7%. Ceci pourrait s'expliquer par la prédominance de la tranche d'âge de 0-5 ans dans notre étude dont la majorité est incapable de prendre les formes comprimées.

- pendant la troisième prescription :

La moitié des prescriptions était dominée le CO-ARTESIANE. Ceci pourrait s'expliquer par l'indication des molécules par voie orale comme traitement de relais.

Au total: Sur l'ensemble de molécules utilisées la quinine a été la plus prescrite avec 40,5% sans évaluer la fréquence des dérivés de l'artémisinine. Ceci pourrait s'expliquer par l'utilisation de la quinine comme traitement de premier choix du paludisme grave en urgence. Mais le risque d'hémodilution et d'hypoglycémie limite son utilisation en plus des résistances aux éventuelles monothérapies. Ce résultat est comparable à celui de SALL A.H [68] qui a observé dans l'hospitalisation pédiatrique une prédominance de l'utilisation de la quinine soit 57,8% contre 42,2% des dérivés de l'artémisinine.

• **Les dérives de l'artémisinine:**

- **Pendant la première prescription :** les dérives de l'artémisinine représentaient 45,3% contre 54,7% des autres molécules prescrite. Ceci pourrait s'expliquer par l'indication de la quinine comme traitement de choix du paludisme grave en urgence qui constitue l'hypothèse prédominante dans notre étude.

- **Pendant la deuxième et la troisième prescription :** les Dérivés de l'artémisinine ont été les plus utilisés avec respectivement 91,6% et 100%.

Ceci pourrait s'expliquer par l'augmentation de la résistance aux monothérapies classique, telles la chloroquine, l'amodiaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine, qui nous fait penser à la recommandation de l'OMS qui recommande d'utiliser des associations thérapeutiques, de préférence celles qui contiennent des dérivés de l'artémisinine, contre le paludisme à *P.falciparum*, Pour un bon choix de traitement de relais les Dérivés de l'artémisinine ont occupé les 100% de la troisième prescription.

TOTAL : les Dérivés de l'artémisinine ont été les plus utilisés avec 58,2% contre 40,6 % de quinine sur l'ensemble des prescriptions. Cette prédominance s'expliquerait par les nouvelles stratégies de traitement dans les pays d'endémie qui

consistent à l'abolition des monothérapies et l'utilisation systématique des combinaisons, préférentiellement à base de dérivés de l'artémisinine qui sont efficaces et bien tolérés. Cependant il existe des difficultés pour le déploiement de ces nouvelles stratégies dans nos services en raison de problèmes financiers, structurels et d'accès aux soins. Ce résultat est observé dans d'autres études : Chez TRAORE A.M qui observé une prédominance de l'utilisation de l'Artémether contre 35,9% des autres dont la majorité constitue la quinine avec 35,9%. Chez KEITA.M qui a observé 51.7% des Dérivés de l'artémisinine contre 48,3% de Quinine.

- **Devenir :**

Le décès a été observé dans **9,6%** de nos patients . Ce taux s'explique par le retard en consultation en milieu spécialisé. Nos résultats sont meilleurs à ceux trouvés par Sall A.H [68] avec **14,6%** en **2006**. Cette différence s'expliquerait par les indicateurs de performance.

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS:

A. CONCLUSION :

Dans notre étude relative à l'étude des antipaludiques utilisés dans le service de pédiatrie de l'Hôpital Gabriel Touré, nous pouvons conclure que :

- Les 353 enfants ayant constitué notre échantillon étaient âgés de 0 à 15 ans et la tranche d'âge de 0-5 ans était la plus représentée soit 78,2%.
- Les motifs d'admission aux urgences sont multiples et variés marqués surtout par la fièvre qui était le premier motif de consultation avec 46,7% suivie de la convulsion avec 43,9%.
- Le Neuropaludisme constituait la forme la plus retrouvée avec 55,1%.
- Les étudiants faisant fonction d'internes ont fait la majorité des prescriptions soit 99,7%.
- Les spécialités ont été les plus prescrites avec 59% sur l'ensemble des prescriptions.
- Les formes injectables ont été plus utilisées avec 77,3%.
- Les voies d'administration les plus utilisées étaient la voie intraveineuse avec **47,3%** et la voie intramusculaire avec 30%.
- Sur l'ensemble des molécules utilisées la quinine a été la plus prescrite avec **40,5%** sans tenir compte des dérivés de l'artémisinine et ont constituées les premières molécules les plus prescrites avec 353 prescriptions soit 54,4%.
- Les dérivés de l'artémisinine ont été les plus utilisés avec **58,2%** sur l'ensemble molécules prescrites.
- La guérison a été observée chez **99,8%** de nos patients contre **9,6%** de décès.

B. RECOMMANDATIONS :

Nous recommandons,

Aux patients

- D'éviter l'automédication.
- De se faire consulter par un médecin généraliste, un médecin spécialiste ou par un agent de la santé ayant des compétences dans le domaine pour une meilleure prise en charge.
- De respecter les conseils des agents de la santé dans leur traitement.
- De respecter les mesures prophylactiques du paludisme.

Aux personnels soignants

- D'accorder une plus grande attention aux conditions de prescription des antipaludiques en général et des CTA en particulier.
- De promouvoir la tenue de séminaires visant les agents de la santé dans le cadre de la formation continue.
- De faire le diagnostic biologique du paludisme avant tout traitement antipaludique.

Aux autorités sanitaires

- D'initier des enquêtes périodiques dans l'intérêt de la santé publique sur la prescription et la consommation des antipaludiques au Mali.
- Encourager la disponibilité des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine en DCI.
- Continuer la sensibilisation de la population sur l'importance des moustiquaires imprégnées.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. Comité d'expert du paludisme : vingtième rapport.2000
2. Anonyme. la Abuja Declaration on Roll Back Malaria in Africa.2000
3. BROOKER S, GUYATT H, OMUMBO J, SHRETTA R, DRAKE L, OUMA J. Situation analysis of malaria in school-aged children in Kenya . Parasitol Today. 2000 ;16(5):183-6.
4. TRAORE 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. Thèse de médecine ; Bamako 2001. – 83p ; 01-M-121.
5. WHO 1993. A global strategy for malaria control.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1998). Comité d'experts du paludisme. Vingtième rapport .<http://mosquito.who.int/docs/ecr20fr.htm>
7. RBM.cadre pour la surveillance des progrès et l'évaluation des résultats et de l'impact.OMS, Genève 2000. WHO /CDS/RBM/2000.25
8. 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 Publiqu 1986; 34(6):405-18.
9. DIAWARA F. Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à l'HGT. Thèse de médecine, Bamako 1995 ; 71p.
10. DOLO A. Réponse immunitaire ANTI_TRAP et morbidité palustre dans une zone d'hyperendémie palustre au Mali (Afrique de l'ouest). Thèse de doctorat, université de Rome, 1998.

11. NIAMBELE M. B. Caractéristiques épidémiologiques et distributions temporo-spatiale des formes graves et compliquées du paludisme. Thèse de médecine. Bamako, 1999. 87p, 99-M-62.

12. POUDIOUGOU B. Epidémiologie du paludisme grave au Mali : Intérêt des anticorps anti_trap (thrombospondin related anonymous protein). Thèse de médecine, Bamako, 1995; 92p, 95-M-28.

Anonyme. Annuaire système local d'information sanitaire 2002.

13. DOUMBO. O, SANGARE.O, TOURE. Y. Paludisme dans le Sahel : exemple du Mali. Mal. Trop. Transm. , Ed. , AUPELF- UREF.2002-2003

14. DOLO A, CAMARA F, POUDIOUGOU B, TOURE A, KOURIBA B, BAGAYOKO M, SANGARE D, DIALLO M, BOSMAN A, MODIANO D, TOURE YT & DOUMBO O. Epidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne du Mali (Bancoumana). Bull Soc Pathol Exot. 2003 Nov; 96(4): 308-12.

15. <http://www.essor.gov.ml> (Chloroquino-résistance au Mali) visiter le 10/05/2008

16. TANGARA A. Prescription et disponibilité des antipaludiques dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati.

Thèse de pharmacie ; Bamako 2006. 06- P – 8

18. OMS.1990.Formes graves et compliquées de paludisme. J. trop. MED.and Hug.1990.84 (2) :73

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.CORREA P ;BAH MD ;DIALLO S ;FALL KM ;SOW;N'DIAYE KIP;anthonioz P;ROFFI J. Paludisme et grossesse.XXIX congrès des gynécologues et obstétriciens de la langue française.Dakar(Sénégal),26-29 mai 1982.

21. DEMBELE H. Paludisme et grossesse, saisonnalité et relation avec le petit poids de naissance à Bougoula hameau (Sikasso, Mali).

- 22.** GENTLINI M. Médecine tropicale : In Paludisme. 5ème édition. Paris. Flammarion Medecine-sciences 1993 : pp 91-122.
- 23.** BRICAIRE F ; WOLFF M et CHARMOT G. –Paludisme - Edition Techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Thérapeutique, 25064 A10, 11-1990, 12p.
- 24.** ADAM C., GENITEAU M., GOUGEROT-POCIDALO M., VERRROUST P., LEBRAS J., GIBERT C. et MOREL-MAROGER L. –Cryoglobuline, circulating immune-complexes and complement activation in cerebral malaria.- Infect.Immun., 1981, 31, 530-535.
- 25.** SEED T.M ET KREIER J.P. – Erythrocyte destruction mechanisms in Malaria. In Malaria. - Academic Press, edit. London, 1980, 2, 1-46.
- 26.** DOUMBO O. Epidemiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquino-résistance. Essai de stratégie, contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de fenêtrée associée au traitement systématique des accès fébriles. Thèse de Doctorat, sciences biologiques (parasitologie, pathologie, écologie), MONPELLIER ,1992.
- 27.** LAVERAN A (1880). Note sur un nouveau parasite dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre .Bulletin de l'académie de médecine, séance du 28 décembre 1880, 9, 1346,1347.
- 28.** Longworth D L. Drug-resistant malaria in childhood travelers. Antimicrobial resistant in pediatrics 1995; 42: 649-664.
- 29.**BOUCHAUD O, LE BRAS J, REGNIERB, SAIMOT G, VILDE JL, YENI P. Paludisme : dans Médicaments anti-infectieux de Carbon C.1^{ère} édition. Paris : Flammarion Medecine-Sciences, 1995; 506 p.
- 30.** CHARMOT G - Antipaludiques.- Sem. Hop., éd., Paris, 1987, 63,1435-1452.
- 31.** WARHURST D.C. - Antimalarial drugs. An update. - Drugs, 1987, 33, 50-65.

- 32.** FELIX H., AMBROISE - THOMAS P., CARNEVALE P., MOUCHET J.- Paludisme. Traitement.- Encycl. Méd. Chir., éd., Paris, Maladies Infectieuses, 8089 A10, 9-1984,17p.
- 33.** COULIBALY O : Contrôle de Qualité de deux Antipaludiques : Chloroquine et L'association Sulfadoxine/Pyriméthamine au Laboratoire National de la Santé. Thèse de Pharmacie : Bamako, 1998,95 pp 23.
- 34.** 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.
- 35.** 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.
- 36.** http://www.esculape.com/medicament_coartem.htm .
Visité 10/06/2008
- 37.** 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
- 38** 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 semi-immune patients in endemic areas (study carried out in Bobo Dioulasso, Upper Volta)]. Med Trop 1972; 32: 527-46.
- 39.** 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 Exit 1975; 68: 61-7.
- 40.** 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

41. FLEMING A.F

.-Antimalarial prophylaxis in pregnant Nigerian women.-Lancet, 1990, 335, 45.

42. MESHNICK R .M.1991.Artémisinine (Quinghaosu) the role of intracellular hemozoin in its mechanism of antimalarial action, molecular and, molecular and biochemical parasitology, 49,180-19

43. 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.

44. 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.

45. 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.

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

47. FOFANA M. Efficacité comparée de la chloroquine et des combinaisons thérapeutiques artesunate+chloroquine, amodiaquine+artesunate et artesunate+sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement du paludisme simple en zone d'endémie au Mali. Thèse, Pharm, Bamako, 2003; 45.

48. M ADJUIK, P AGNAMEY, A BABIKER, S BORRMANN, P BRASSEUR, M CISSE, F COBELENS, S DIALLO, J F FAUCHER, P GARNER, S GIKUNDA, P G KREMSNER, S KRISHNA, B LELL, M LOOLPAPIT, P-B MATSIEGUI, M A MISSINO, J MWANZA, F NTOUMI, P OLLIARO, P OSIMBO, P REZBACH, E SOME, W R J TAYLOR. Essai randomisé multicentrique de la combinaison amodiaquine+artesunate comparé à l'amodiaquine chez les enfants en Afrique. Lancet 2002; 359:1365-72.

49. The use of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs: report of a joint CTD/DMP/TDR informal consultation. Geneva, World Health Organisation, 1998 WHO/MAL/ 98.1086.

50. WHO Informal Consultation on the neurological investigations required for patients treated with artemisinin compounds and derivatives. Geneva, World Health Organisation, 1998.

51. TRAORE A.A. Evaluation de l'efficacité de deux combinaisons à base d'artémisinine dans le traitement du paludisme simple : Co-arinate^R vs Coartem^R dans une zone périurbaine (Sotuba)

Thèse de médecine 2005 ; Bamako 05 M216

52-The GLOBAL FUND, to fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; PNLP

53. FELIX J., NOZAIS J.P et GENTILINI M. - Mise au point sur le traitement actuel du paludisme. concours Méd., 1980, 103, 1075-1079.

54. ADAM C., GENITEAU M., GOUGEROT-POCIDALO M., VERROUST P., LEBRAS J., GIBERT C. et MOREL-MAROGER L. -Cryoglobuline, circulating immune-complexes and complement activation in cerebral malaria.- Infect.Immun., 1981, 31, 530-535.

55. OMS 1984. La Chimiothérapie du Paludisme, 39-74.

56. Traoré A :

Les prescriptions d'urgence en pédiatrie du CHU GT (thèse pharmacie Bamako 2004).

57. Douma A :

Physiologie de la prescription médicamenteuse au service de Traumatologie de HGT (thèse pharmacie, Bamako 1999).

58. 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).

59. 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.

60. Daniel et Bismuth Ch:

Les intoxications aiguës non médicamenteuses, édition technique EMC (Paris-France), toxicologie pathologie du travail 1600 IG 05, 4-1990

61. Comment choisir et prescrire un traitement antibiotique : In abrégé d'antibiothérapie. Masson, édition Paris 1990.

62. 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

63. <http://www.who.int/hiv/amds/5> (COMBINAISONS THERAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES)

64. DOUBIA .M.N

Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant dans le service de consultation externe pédiatrique de l'HGT. Thèse de médecine 2001.

65. COULIBALY M. Z.

Urgences pédiatriques à l'Hôpital Gabriel Touré de Bamako
Thèse Médecine. Bamako, ENMP, 1988. N : 88-M-42

66. KEITA M.

Etude des aspects cliniques, biologiques et évolutifs du paludisme grave et compliqué.
Thèse Méd. Bamako, FMPOS, 2002. N : 02-M-7

67. BAMBA K.

Place du paludisme dans les hospitalisations fébrile dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré de Janvier à Décembre 2006.
Thèse Médecine. Bamako, FMPOS, 2008.N :2008-M-141

68 SALL A H.

Incidence et modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré.
Médecine. Bamako, FMPOS, 2006.N :2006-M-155

FICHE D'ENQUETE

N° :

I- Identification

1. Date de consultation : __/__/__

2. Sexe : /__ / 1=Masculin 2=féminin

3. Age (mois) : /__ __/

4. Poids (kg) : /__ __/

5. Température: / __ __, __ °C

II Condition socio-économique du Père ou de la mère:

6. **Scolarisation** : /__ / 1=Scolarisé 2=Non Scolarisé

7. **Profession** : /__ / 1=Fonctionnaire 2=commerçant

3=Chauffeur

4=Ouvrier 5=Élève/ Étudiant 6=Paysan 7=Artisan

8=Ménagère 9=Cultivateur 10=Autres :

III. Les motifs de consultation ou d'hospitalisation : 1=Oui 2=Non

8.

1=Convulsions /__ / 2=Diarrhées /__ / 3=Dyspnée /__ /

4=Coma /__ / 5=Vomissement /__ / 6=Déshydratation sévère /__ /

7=Collapsus /__ / 8=Asthénie /__ / 9=Anémie sévère /__ /

10=Hyperthermie /__ / 12=Agitation /__ / 13= Anorexie /__ /

14=Autres (à préciser) : /__ /

Autre (s) Motif (s) _____

IV. Le diagnostique retenu : /__ /

9.

1=Accès palustres simples 2=Paludisme grave forme anémique

3=Neuro paludisme 4=Paludisme grave forme mixte

5=Paludisme grave forme viscérale

V- Les classes thérapeutiques utilisées : Anti paludiques

10.1 La première molécule prescrite: _____

Médicament est: /__ / 1=Générique 2= Spécialité

10-2 La deuxième molécule prescrite: _____

Médicament est: / __ / 1=Générique 2= Spécialité

10-3 La troisième molécule prescrite: _____

Médicament est: / __ / 1=Générique 2= Spécialit

VI-Forme galénique

11-1 Première molécule prescrite: / __ /

Forme liquide :

Forme solide :

1=Solution

5= comprimé

2=Suspension

6= Sachet

3=Emulsion

7= Suppositoire

4. Injectable

11-2 Deuxième molécule prescrite: / __ /

Forme liquide :

Forme solide :

1=Solution

5= comprimé

2=Suspension

6= Sachet

3=Emulsion

7= Suppositoire

4. Injectable

11-3 Troisième molécule prescrite: / __ /

Forme liquide :

Forme solide :

1=Solution

5= comprimé

2=Suspension

6= Sachet

3=Emulsion

7= Suppositoire

4. Injectable

VII Voie d'administration

12-1 Première molécule prescrite: / __ /

1= IV 2= IM 3= Orale 4= IR

12-2 Deuxième molécule prescrite: / __ /

1= IV 2= IM 3= Orale 4= IR

12-3 Troisième molécule prescrite: / __ /

1= IV 2= IM 3= Orale 4= IR

VIII Dérives de l'artémisinine :

13-1 Première molécule prescrite: / __ /

1= ACT 2= Autre _____

13-2 Deuxième molécule prescrite: / __ / _____

1= ACT 2= Autre

13-3 Troisième molécule prescrite: / __ / _____

1= ACT 2= Autre

XI La posologie / __ /

14.

1=Normale 2= Anormale

X- Évolution de l'état clinique : / __ /

15. 1=Guérison 2=Séquelles 3=Décès

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : DJIRE

PRENOMS : Assétou

TITRE DE LA THESE : Etude des antipaludiques utilisés dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de septembre 2008 à février 2009.

ANNEE : 2008-2009

VILLE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : Mali

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto stomatologie.

SECTEURS D'INTERET : Pharmacologie, Thérapeutique, Parasitologie.

RESUME :

De septembre 2008 à février 2009, nous avons fait une étude des antipaludiques utilisés dans le service de pédiatrie de l'Hôpital Gabriel Touré
Notre étude a concerné 353 cas.

Les dérivés de l'artémisinine ont été les plus utilisés avec un total de 283 prescriptions soit **58,2%**

Les formes injectables ont été plus utilisées avec au total 376 prescriptions soit 77,3 %.

Les voies d'administration les plus utilisées étaient la voie intraveineuse sur 230cas soit **47,3%** et la voie intramusculaire sur 136 cas soit 30% .

Mots clés : Etude, Antipaludiques, Pédiatrie

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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 condisciples si j'y manque.

Je le Jure !