

Université de Bamako

Un Peuple – Un But – Une Foi



**Faculté de Médecine, de Pharmacie et
D'Odontostomatologie**

Année Universitaire 2009-2010

Thèse N°...../2010

THESE
ETUDE DE LA FREQUENCE DES EFFETS
INDESIRABLES DE DEUX FORMES
D'UNE CTA : COARTEM® DISPERSIBLE ET
COARTESIANE® SUSPENSION CHEZ LES
ENFANTS DE 06 A 59 MOIS AU
CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE
NIONO

Présentée et soutenue publiquement le 04/octobre /2010
Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odontostomatologie

Par M. PAUL MARIE BELLO

Pour l'obtention du grade de Docteur en médecine (Diplôme
d'Etat)

JURY :

Président :

Pr. Alassane DICKO

Directeur de thèse :

Pr. Elimane MARIKO

Codirecteur de thèse :

Dr. Sékou BAH

Membres :

Dr. Aldiouma GUINDO

Dr. DOUMBIA Djeneba DOUMBIA

Magnificat

Mon âme exalte le seigneur
Exulte mon esprit en dieu mon sauveur !
Il s'est penché sur son humble servante,
Désormais tous les âges me diront
bienheureuse.
Le puissant fit pour moi des merveilles,
Saint est son nom !
Son amour s'étend d'âge en âge
Sur ceux qui le craignent.
Déployant la force de son bras,
Il disperse les superbes.
Il renverse les puissants de leur trône,
Il élève les humbles.
Il comble de bien les affamés,
Renvoie les riches les mains vides.
Il relève Israël son serviteur,
Il se souvient de son amour,
De la promesse faite à nos pères
En faveur d'Abraham et de sa race à jamais

In Memorium!

✓ A mes oncles :

-Joseph Tiéoulé BELLO † et Ali Gnampian BELLO †

✓ A ma tante :

-Diolo BELLO †

A mon papa Michel et ma maman Hélène

Qui furent les premiers artisans de mon devenir. Pour leur soutien de chaque jour, leur amour, leurs privations, nous leurs devons d'être ici.

Qu'ils trouvent dans ce travail la récompense de tous les sacrifices

A mon tonton Abbé jean BELLO

Votre érudition, vos qualités de cœurs, votre ouverture d'esprits sont inestimables. Tu m'as très tôt contaminé ton amour pour la médecine (je t'en remercie) Il ne m'a suffi très souvent qu'évoquer ton nom pour me voir traiter comme un prince !!! Saches que tu constitue l'archétype, un model, vers lequel nous (tes neveux et nièces d'abord) et de milliers d'autres ne

pouvons que tendre. Puisse ce travail qui couronne ces 20 ans d'études ne jamais te décevoir.

A tonton Jean Marie et sa femme Awa Marie Madeleine

En reconnaissance des dévouements paternels à mon égard.

A mes tantes :

Lansele Anne Marie, Nana André Marie, Bomina, Babé, et toutes les autres
Vous n'avez pas hésité à piocher dans vos maigres ressources pour me
soutenir. Ce travail est le fruit de vos efforts et de votre patience.

A mon tonton Harouna Lanfoura

Je rends hommage à ta mémoire qui nous fait connaître et comprendre notre
grand père Zétié que nous n'avons connu.

A mes grand(s) frères et sœurs : il n'existe pas le mot cousin dans le vocabulaire de ma langue!

Cathérine, Monique, Dieudonné, Yaya, Jeanne, Etienne, Awa Tieoulé, Jacques, Dramanekouri, Lucie, Minata, Dramanerci, Kadia, Elisabeth, Rosalie, Pierre, Paul Loro, Philippe, Simon, Siaka, Joseph lanskele,

Pour le model que vous me donner, pour toute l'attention et le soutien puisse à mon tour vous réjouir un jour.

Mes petits (es) frères et sœurs

Awa Gnapian, Madou, Fabien Claudine, Marie claire, Kadiatou, Joseph, Moise, Philippe, Adama, Benoit, Marceline, Yssouf, Tièkoroba, Sabine, Oumou, Gérard, Ernest,

Trouvez en ce travail un stimulant dans vos études, Tous mes encouragements.

Mes neveux et nièces

Rita Fatoumata, Colette, Anne, Cyprien, Dieudonné, maria, Assa, Helene Batoma, Marie, Djéneba, Rachel, Micheli et 2, Raoul, Yvon, Emmanuelle, Herman, Bébérce

Toute mon affection avec le vœu que puissiez mieux faire que moi.

Maurice Koné et famille

Vifs remerciements

Père Yves PAUWELS

Votre aide et vos conseils ont jalonnés ce travail je garde un souvenir ému, et respectueux de la chaleur de votre accueil.

Henri et Catherine AMBLARD

Faible témoignage de mon attachement, de ma grande reconnaissance pour les sacrifices consentis pour moi.

Lydie POIRIER, Helene MONTASSIER, Alain Eymerie,
LUCHY BALARD

Pour toute votre amitié

Harouna BELLO et sa Rokia SENOU

Vous nous avez montré l'exemple au prix d'incalculables sacrifices, les mots
sont faibles pour vous témoigner ma sincère reconnaissance

Dr Oumar SANGHO

Pour avoir n'importe quel effort, ni temps, ni influence et pour avoir mis
à notre disposition un local au sein du CSRéf quand cela s'avérait
indispensable pour l'accomplissement de ce travail.

Permettez-moi d'exprimer ici l'expression de nos sincères remerciements et notre
attachement affectueux

Dr DIARRA Moussa, Dr DOUMBIA Ousmane, Dr
DAKOUO David, Dr Cherif TRAORE, Dr Mai dénis, Dr
Anna maria,

Pour l'honneur amical que vous m'avez porté durant mon séjour au CSREF
et en remerciement de l'enseignement pratique reçu de vous et pour la
contribution à la réalisation de ce travail au détriment de votre temps.

Médecins stagiaires et aux étudiants de l'ESK et de la FMPOS
en stages au CSREF de NIONO

Dr CAMARA, Dr Koni, Dr Moumine, Dr KONATE,
Alphonse, Ba Tidiane, Cheick Oumar, Djibril, Hamadi, Alou,
Bakari, Filanimory, maiga, Marie, Fatoumata,

Pour votre constante sollicitude

Au personnel du service de médecine du CSRéf

Au major, Niagaté, Oumou, Maimouna, Mamatal, Maiga

Votre dévouement, dynamisme, et votre enthousiasme ont beaucoup
contribué à l'élaboration de ce travail.

Au personnel du service de chirurgie et de la maternité
Mme Coulibaly Fatoumata SOGODOGO, SOGOBA,
Sounkalo, Bekaye, Assi, Anicet, Mme TOUNKARA...

En témoigne de la grande joie que j'ai éprouvée en travaillant avec vous.

Sourakassi, Niaré, Jumeau, Dao, Anita, Mme Diarra Nana,
Sangho, Babani, Chinios, Djakaridia, Garibou, Touré, Sidi,
Zed, Seydou, Vieux et sa femme, Bakari et sa femme
Pour l'ambiance accueillante que vous faites régner au sein de l'hôpital, vous
avez facilité mon séjour à Niono

Aux religieuses de Marie Immaculée (Vicenta Maria) «
mon second logement »

Sr Angela, sr Laetitia, vous avez été une seconde famille pour moi
Un souvenir impérissable de vos tendresses

Jean Baptiste CISSOKO, Bernadette TIERE et à leurs enfants
Pour le bon accueil dans votre famille. Soyez rassuré mon infinie
reconnaissance et de ma profonde gratitude.

La famille FOROGO, DRABO et TIAMA à Sévaré

En remerciements de leurs aides efficaces

Amadou DIARRA, Amadou DEMBELE, Amadou Oury
DIA, François Guindo, Boureima Gana, Adama Togo, Henri
Dara, Josephine SIDIBE, Sonou DABOU, Batiguem, kodio
En souvenirs des efforts communs

Bocary DIRRA

Pour une amitié inébranlable

Alpha B MENTA, Alassane DIARRA, Seydou et Hamadi
ARAMA,

Soyez assurés de mon amitié Fidel

Jafara DIARRA, Basséré MAGASSA, Moussa, Mody,
Ousmane, yssouf, seydou TANGARA, Bakoro, Cheik sala,
Modibo, Martin DIARRA, Aboubacrine TOURE,
Abdoulkassim TOURE, Emmanuel BERTHE, Moise
DEMBELE, seydou Arama , Yssouf TIMBINE,
Beaucoup d'amitié et de souvenirs

Dr TRAORE Sory , Dr Ongoïba, Dr Zerbo Karim
Pour toute vos sollicitudes et votre précieux encadrement.

Au personnel des urgences : Ibrahim, Issa et Sadio
Coulibaly, N'Djim, Faty, Fatim Alsouna, Adiaratou, Assa
André, Maï, Colette, Adama, Yacou , Hama, Samaké,
Vifs remerciements

Chambre RDC 5

Ibrahim COULIBALY, Yacouba DOUGNON, Nagou
TOLO, Moussa TRAORE, BOLLY, Diakité, Oumar...
Profond attachement

Ousmane DEMBELE, Moussa G KONE, Adama SACKO,
Domo TEMBELY, Sibiri TRAORE, Yssouf SINABA
En gage d'une « frati-amitié »

Madame SOGORE Tou KOUYATE, Ramata KOUYATE,
Madou SOGORE, Maimouna COULIBALY
Je rends hommage à votre patience.
Veuillez trouvez l'expression de mon profond attachement

Dr Seydou Moussa COULIBALY, Dr SEMEGA Fatoumata
DIKITE, Major N'diaye,
Hommages reconnaissants

Aux autres personnels de la pharmacie hospitalière du CHU
du Point G

Madame BOLLY, Mme DIARRA, Moussa , Kassim, Nassan
Dr Siaka DEMBELE, DR DIAMOUTENE, DR DIARRA,
Emmanuel, Dial, Marcelle, IB, Guido, Pierre, Kadia,
Benjamin, cheik, sylla

Pour le médecin-pharmacien que j'ai été parmi vous, merci pour tout ce que
j'ai appris avec vous.

Lalla TRAORE, aicha DIALLO, Yacouba, Seyni MAIGA,
Hamadoun NIANGALI, Dramane DOLO, Domo
TEMBELY, Cheik sadibou, COULOU, Ibrahim G DIALL,
Drissa TOUNKARA, Breneka, Aly GUINDO, Paul IV.

En gage de ma tendresse infinie pour tous ces moments de joie que nous
avons passée ensemble, merci pour l'ambiance amicale à laquelle vous m'avez
habitué.

A Douba

Pour l'honneur et le plaisir d'avoir été l'homme de l'année 2008 !!! Sachons
vaincre les distances qui vont bientôt nous séparer !

A la grande famille RASERE

La parole n'est que la parole, la puissance reste dans l'action !!!
Véritable école au sein de la FMPOS. Daignez trouver l'expression de mes
sincère remerciements ;

A la communauté Catholique du point G

Mes encouragements et remerciements !

A l'AEERMOS

Remerciements et Sincère pardon pour le militant fantôme que j'ai été.

A son excellence Topan Mohamed ambassadeur du Faso et à
la communauté Burkinabé à la FMPOS

En témoigne de mon attachement indéfectible

A tous ceux qui ont contribué à ma formation depuis mon premier maître du primaire M.TIERE Drissa, à ceux de la FMPOS.

Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde reconnaissance.

Mes amis(es) et camarades de la première promotion du numerus clausus.

En souvenirs des moments de joies et de peines vécues ensemble sur le chemin des études médicales.

A tous les miens !!!

AU PRÉSIDENT DU JURY

Professeur Alassane DICKO

Maître de conférence en santé publique la faculté de médecine pharmacie et d'odonto-stomatologie

Chef de l'unité épidémiologie bio-statistique et de gestion des données au MRTC/DEAP.

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations témoigne de l'immense honneur que vous nous faites. Votre attachement au travail scientifique, vos qualités hautement intellectuelles et votre grande ouverture d'esprit qui n'ont d'égaux que votre rigueur et votre sens de l'effort font de vous un modèle de maître à suivre. Pour toute votre sollicitude veuillez accepter cher maître l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

AU DIRECTEUR DE THÈSE

Professeur Elimane MARIKO

-Professeur de pharmacologie à la FMPOS,

-Colonel de l'Armée Malienne,

-Chargé de mission au Ministère de la Défense et des Anciens Combattants,

-Coordinateur de la cellule sectorielle VIH/SIDA au Ministère de la Défense et des Anciens Combattants

Perfectionniste chevronné, vos qualités académiques, votre grande culture scientifique et votre rigueur militaire imposent respect et admiration. Nous vous sommes redevables de l'aboutissement de ce travail et en témoignage de notre estime infinie, nous vous prions cher maître d'accepter l'expression de notre haute considération de notre profond attachement

AU CO-DIRECTEUR DE THÈSE

Dr Sékou BAH

-Maître Assistant de Pharmacologie à la FMPOS.

-Pharmacologue à la Pharmacie Hospitalière du CHU du Point G.

-Titulaire d'un Master en Santé Communautaire Internationale.

Sensible à la confiance et à l'amical honneur que vous nous avez accordé en nous confiant et sous votre direction ce travail, nous espérons en avoir été digne. Vos larges connaissances pharmaceutiques, votre honnêteté intellectuelle, votre grand abord facile ont satisfaits notre admiration. Nous sommes très fiers et très honorés d'être comptés parmi vos disciples.

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

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Dr Aldiouma GUINDO

Assistant en hématologie à la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie.

Chercheur au CRLD

En acceptant d'apprécier ce modeste travail vous contribuer cher maître à son indispensable amélioration. Votre grande disponibilité, votre simplicité et votre sens aigu du travail bien accompli font de vous un encadreur à la limite de la perfection

Cher maître soyez rassuré de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Dr DOUMBIA Djéneba DOUMBIA

Ancienne chef de service d'anesthésie-réanimation et des urgences de l'hôpital du point G.

Maître assistant en anesthésie –réanimation à la Faculté médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Vous avoir avec nous représente tout un symbole c'est ici l'occasion pour nous de vous rendre hommage, vous dire que nous gardons de vous l'image d'une femme de science d'une extrême ténacité, d'une enseignante de rang exceptionnelle et d'une maman. En espérant que cet humble travail saura combler votre attente, veuillez recevoir cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

Sommaire

	Page
1 INTRODUCTION	1
2 objectifs	2
2-1 Objectif général	2
2-2 Objectifs spécifiques	2
GENERALITE	
1 Le paludisme	3
1-1 Définition	3
1-2 Historique	3
1-3 Epidémiologie du paludisme	4
1-4 Incidence et endémicité du paludisme au Mali	5
1 4-1 Incidence	5
I-4-2 Endémicité	5
1-5 Faciès épidémiologique du paludisme	7
1-6 Surveillance sentinelle au mali	7
1 6-1 Définition	7
1 6-2 Critère de sélection	8
1-6-3 Listes des sites sélectionnés	8
1-6-4 La population cible	10
1-7 Physiopathologie du paludisme	10
1-7-1 Paludisme simple ou non compliqué	10
1-7-2 Paludisme grave	12
1-8 Le diagnostic du paludisme	13
2 Les antipaludiques	14
2-1 Définitions	14
2-2 Classifications des antipaludiques	14
2-2-1 Classifications des antipaludiques selon le mode d'action	14

2-2-2 Classifications des antipaludiques selon le spectre d'activité	15
2-2-2-1 schizonticides	16
3 CTA	17
3-1 Définition	17
3-2 L'artémisinine	18
3-2-1 Chimie et synthèse de l'artémisinine	20
3-2-2 Indication thérapeutique	20
3-2-3 Propriétés antipaludique	20
3-2-4 Propriétés pharmacodynamiques	21
3-2-5 Mécanisme d'action	21
3-2-6 Métabolisme et pharmacocinétique	22
3-2-1 Métabolisme	22
3-2-2 Elimination	22
4 Les médicaments de l'étude	23
4-1 Les caractéristiques générales	23
5 Définition du sujet de recherche	25
5-1 pharmacovigilance	25
5-1-1 Définition	25
5-1-2 Effets indésirables	25
5-1-2-1 Définition des EIM	25
5-1-2-2 Classification EIM	26
5-1-2-2-1 Classification EIM selon le mécanisme d'action	26
5-1-2-2-2 Classification EIM selon la gravité	27
5-1-2-2-3 Classifications EIM selon la fréquence	28
5-1-2-2-4 Classification EIM la nature	28
5-1-2-2-5 Classification EIM par organe	28
5-1-2-3 Effets indésirables des médicaments et facteurs de risque	30
5-1-2-3-1 Ages extrêmes	31
5-1-2-3-2 Facteurs génétique	31

5-1-2-4 La pathologie associée	31
5-1-2-5 Facteurs de risque à une interaction médicamenteuse	32
5-1-3 Les E.I connus des CTA utilisés au cours de notre étude	32
5-1-5 les E.I non dus aux médicaments	32
5-1-6 CAT devant un effet indésirable	34
5-1-7 Imputabilité	35
METHODOLOGIE	
1 Type d'étude	35
2 Lieu d'étude	35
2-1 Aperçu historique	36
2-2 Données géographiques	36
2-3 Population	36
2-3-1 Démographie	36
2-3-2 Cultures et mœurs	37
2-4 Partenaires au développement	37
2-5 Economies	37
2-6 Assainissements	38
3 Période d'étude	38
4 Population d'étude	38
4-1 Echantillonnage	38
5 Déroulement de l'étude	39
6 Mesures de sécurité	40
7 Tableaux récapitulatifs	40
8 Critères d'inclusion, de non inclusion et de retrait	41
9 Méthode	42
9-1 Matériel nécessaire au poste de suivi clinique	42
9-2 Données cliniques	42
9-3 Traitement	43

9-4 Prise en charge des malades	44
9-5 Mode d'administration des médicaments	44
9-6 Traitement adjuvant	44
10 Suivi	44
11 Effets Indésirables	45
11-1 Imputabilité	45
11-2 Effets inattendus	45
12 Efficacité et échec thérapeutique	46
13 Observance	56
14 Mécanisme de survenue	47
15 Recueils de données	48
16 Méthodes statistiques	48
17 Considération éthiques	48
18 Impacts souhaités de l'étude	50
Résultats	52
1 Caractéristique sociodémographique d'enfants	52
2 Les antécédents morbides	53
3 Les méthodes de diagnostique du paludisme à l'inclusion	53
4 La symptomatologie clinique à l'inclusion	56
5 Observance du traitement	57
6 Effets observés	59
7 Catégorisation des effets indésirables	64
8 Echec thérapeutique des CTA	67
Discussion	68
Conclusion	77
Recommandation	79
Résumé	80
Bibliographie	81

LISTE DES BREVIATIONS ET DES SIGLES

- Ac** : Anticorps
- Ag** : Antigène
- AINS** : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
- ALAT** : Alanine-Amino-Transférase
- ASAT** : Aspartate-Amino-Transférase
- BCS** Blantyre Score Com
- BF** : Burkina Faso
- Cap** : Capsule
- CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
- Cp** : Comprimé
- CQ** : Chloroquine
- AQ** : Amodiaquine
- CTA** : Combinaison Thérapeutique à base d'Artemisinine
- CSRéf** : Centre de santé de Référence
- CSCOM** : Centre de Canté communautaire
- ECG** : Electrocardiogramme
- ECT** : Echech Clinique Précoce
- EIM** : Effets Indésirable des Médicament
- G.E** : Goutte Epaisse
- Gel** : Gélule
- Gp** : Glycoprotéine
- Hb** : Hémoglobine
- **Hte** : Hématocrite
- HRP** : Histidin-Rich-Protein
- IgM** : Immunoglobine M
- Kg** : Kilogramme
- L** : Litre
- LDH** : Lactate Deshydrogénase

mm³ : Millimètre cube

mmol/L : Milli mole par litre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ON :Office du Niger

PAS : Pression Artérielle Systolique

PEC : Prise En Charge

PCR : Polymérase Chaîne Reaction

PNC: Paludisme Non Compliqué

PVE : Paludisme Viscérale Evolutif

PSB : Poudre pour Suspension Buvable

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCPA : Réponse Clinique et Parasitologie Adéquate

Sol : Solution

S.1 : Sonso Lato

Susp : Suspension

TDR : Test de Dépistage Rapide

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

UI : Unité Internationale

VGM : Volume Globulaire Moyen

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Au Mali, le paludisme constitue une des priorités de la politique nationale de santé. Il est la première cause de morbidité et de mortalité chez les enfants de 0-5 ans et il représente la première cause de morbidité et de mortalité dans le SLIS en 2007 (37,5%) **[1]**.

La chloroquine jusqu'ici utilisée comme médicament antipaludique de 1^{ère} intention au Mali connaît une résistance croissante des parasites du paludisme. L'association Sulfadoxine Pyriméthamine (S.P) utilisée en 2^{ème} intention connaît un taux d'échec thérapeutique encore fiable **[1]**.

Le document de politique nationale en matière de lutte contre le paludisme a été révisé en 2005, ce qui a conduit au remplacement de la chloroquine par les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) pour le traitement des cas simples de paludisme et à l'introduction du traitement préventif intermittent avec la S.P chez la femme enceinte.

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont considérées à l'heure actuelle comme les plus efficaces pour le traitement du paludisme non compliqué **[2]**. Aussi a-t-il été recommandé d'évaluer régulièrement leur efficacité et leur tolérance de manière à assurer un suivi correct de la mise en œuvre des nouvelles stratégies. L'introduction des CTA nécessite une forte surveillance quant aux détections des signaux afin de décider de la continuité de leur utilisation, de la promotion et de la sécurité de leur emploi. Depuis l'introduction des CTA dans les formations sanitaires publiques au Mali en Juin 2007 **[1]** et l'adoption de la gratuité de deux formes pédiatriques de la combinaison artémether-lumefantrine (AL) : Coartem® dispersible et Coartesiane® suspension en septembre 2009, à notre connaissance aucune étude n'a été menée dans la zone de Niono pour l'évaluation des effets indésirables post marketing des CTA. Cette étude a eu pour but de déterminer les effets indésirables liés à l'utilisation des CTA chez les enfants de 06 à 59 mois.

2 Objectifs :

2-1 General :

Etudier les effets indésirables liés à l'utilisation de deux formes de la combinaison thérapeutique artémether-lumefantrine chez les enfants de 06 à 59 mois au CSRéf de Niono.

2-2 Spécifiques:

- ✓ Déterminer le profil sociodémographique et des antécédents médicaux des enfants.
- ✓ Déterminer la fréquence des effets indésirables liés à la prise de Coartem[®] comprimé dispersible et du Coartesiane[®] suspension buvable chez les enfants de 06 à 59 mois.
- ✓ Déterminer l'évolution des effets indésirables liés à la prise de Coartem[®] dispersible et de Coartesiane[®] suspension buvable.
- ✓ Déterminer l'observance au traitement des deux formes.
- ✓ Comparer les effets indésirables liés à la prise des deux formes.
- ✓ Catégoriser les effets indésirables liés à la prise des deux formes.

GENERALITE

1 Le paludisme

1-1 Définition :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile hémolysante causée par la présence et la multiplication, dans l'organisme humain, d'une des espèces plasmodiales inféodées à l'Homme : *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*. Seul *P. falciparum* est responsable de formes graves dont la plus mortelle est le neuropaludisme mais toutes entraînent une hémolyse aiguë **[3]**.

1-2 Historique :

L'histoire du paludisme se confond avec celle de l'humanité et il est très probable que les ancêtres de *Homo sapiens* souffraient déjà de fièvre tierce ou quarte dont l'allure intermittente et souvent saisonnière en zone tempérée ainsi que les rapports avec les eaux stagnantes des étangs et marais ont, depuis la plus haute antiquité, frappé les observateurs les plus attentifs **[4]**.

Malaria et paludisme sont les deux termes compris partout, et les plus communément utilisés pour désigner la maladie dont nous parlons. De ces deux vocables, le premier impose à l'esprit l'idée du mauvais air, l'autre celle des marais, c'est à dire les deux causes étiologiques invoquées depuis des siècles pour expliquer les fièvres périodiques que nous identifions aujourd'hui au paludisme. Il semble que ce soit au Moyen Age que les deux mots "mala" et "aria" ont été réunis, en un seul, malaria, qui ne désignait d'ailleurs pas la maladie mais la cause la provoquant.

Ce n'est qu'aux environs de 1840 que l'adjectif « paludéen » commence à apparaître dans la littérature médicale associé à fièvre ou maladie.

En 1867, A. Verneuil, chirurgien de l'hôpital Lariboisière, parlant au Congrès international de Médecine de Paris des patients, dit : «*L'opéré est (...) imprégné d'un poison comme dans la syphilis, le paludisme, la diphtérie, les fièvres éruptives et typhoïdes...* ».

Et voici le paludisme inclus, sous ce nom, en tant que maladie parmi d'autres affections déjà reconnues **[4]**.

La découverte de l'agent du paludisme par Alphonse Laveran

Au cours de minutieux examens anatomo-pathologiques, Laveran retrouve dans les vaisseaux les grains de pigments déjà décrits depuis le XVIIIème siècle, mais grâce à la multiplicité des examens, il comprend que là réside la seule constante de la maladie **[4]**.

Dans un premier temps, Laveran appela son parasite *Haemamoeba malariae*, « amibe du sang » ; il s'agissait de *Plasmodium malariae*.

1-3 Epidémiologie du paludisme :

Divers facteurs, y compris la propagation de la résistance, font du paludisme l'infection humaine et la plus grande endémie parasitaire répandue à travers le monde **[5]**. Parmi ces facteurs peuvent être cités :

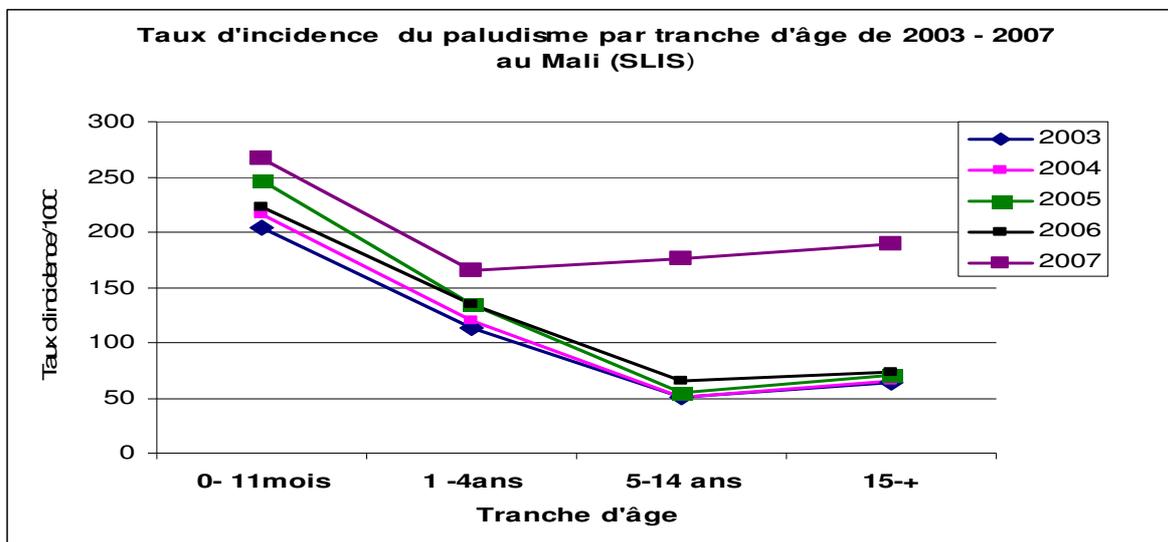
- l'instabilité climatique à l'origine des inondations qui peuvent augmenter la transmission du paludisme dans différentes situations ;
- le réchauffement global de la planète peut accroître la transmission dans certaines régions, mais invraisemblablement conduire à une large diffusion géographique du paludisme,
- les guerres civiles qui sont à l'origine de l'effondrement des programmes de lutte contre le paludisme et le surpeuplement des réfugiés, certains d'entre eux provenant de régions endémiques vers celles non endémiques, ce qui augmente encore la transmission et peut conduire aux épidémies ;
- l'infection à VIH augmente la susceptibilité au paludisme, accroît le fardeau dans les services de santé et réduit le nombre de personnel capable de traiter le paludisme **[6]** ;
- La résistance aux insecticides
- Les pays situés dans les zones endémiques voient évoluer leurs taux de mortalité et de morbidité et l'alourdissement des fardeaux économiques et sociaux

Situation épidémiologique du paludisme au Mali :

Les fièvres présumées palustres représentent le premier motif de consultation dans les services de santé (37,5% SLIS 2007). Le paludisme constitue un problème également chez les femmes enceintes où il est à l'origine de la moitié des anémies et de la plupart des faibles poids de naissance [1]

1-4 Incidence et endémicité du paludisme au Mali [1]

1-4-1 Incidence du paludisme :



De 2003 à 2006, les enfants de moins de 5 ans constituent la tranche d'âge la plus affectée par le paludisme.

Le taux d'incidence relativement plus élevé en 2007 pourrait s'expliquer par l'amélioration de l'outil de collecte des données, de la formation du personnel pour la collecte des données et la mise en place des CTA. En outre la tranche de 5 ans et plus semble aussi affectée. La morbidité réelle du paludisme au sein de la population mérite d'être évaluée.

1-4-2 Endémicité :

En zone d'endémie, les individus développent une immunité partielle appelée prémunition.

La prémunition est une immunité qui limite plus ou moins efficacement la multiplication du parasite dans l'organisme et donc la survenue de symptômes palustres. Les populations semi immunes sont ainsi : moins sujettes aux accès simples ; mieux protégées contre l'évolution vers un accès grave.

La prémunition reste toujours imparfaite et exige de rester vigilant face au paludisme même pour les populations semi immunes.

Le niveau d'endémicité du paludisme au Mali varie d'une région éco climatique à l'autre. Au nombre des facteurs responsables des variations de l'endémicité figurent : La pluviométrie, L'altitude, la température, les aménagements hydro-agricoles, l'urbanisation.

On distingue 3 zones climatiques au Mali [1]:

La zone soudanienne, à l'extrême sud du pays avec une pluviométrie de 1500 mm d'eau environ par an ;

La zone sahélienne, au centre recevant 200 à 800 mm d'eau par an ;

La zone saharienne, qui occupe la moitié nord du pays, les précipitations y sont irrégulières, voire accidentelles et très souvent inférieures à 200 mm d'eau par an.

Type d'endémicité

Le paludisme stable : La maladie se transmet toute l'année, avec parfois des variations saisonnières. Les adultes vivants dans ces zones acquièrent habituellement une prémunition qui les protège contre le paludisme grave et compliqué. Ce type de transmission intéresse les zones soudano guinéenne, le delta intérieur du Niger, les zones de barrages qui sont des zones à forte transmission.

Le paludisme instable : Il se caractérise par une transmission intermittente ou par des épidémies, en rapport avec une immunité insuffisante contre le paludisme. Ce type de transmission se retrouve dans la zone sahélo-soudanienne.

Le paludisme sporadique : Généralement, la population n'a aucune immunité contre le paludisme et toutes les tranches d'âge sont exposées au paludisme grave et compliqué. On rencontre ce type d'endémicité dans la zone saharienne

1-5 Facies Épidémiologique [1]

Définition:

Le faciès épidémiologique est une aire géographique où le paludisme présente un profil caractéristique en terme de transmission, d'endémicité, de développement de la prémunition et en terme d'impact sur la population.

Cinq faciès épidémiologiques de transmission du paludisme sont identifiés :

- la zone transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois (zone soudano guinéenne);
- la zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois (zone sahélo soudanienne) ;
- la zone de transmission sporadique voir épidémique (zone saharienne) correspondant aux régions du nord (Gao, Tombouctou et Kidal), certaines localités des régions de Koulikoro (Nara) et de Kayes (Nioro, Yélimané);
- la zone de transmission bi ou plurimodale saisonnière du delta intérieur et des barrages (Sélingué, Manantali et Markala) ;
- la zone de transmission faible, peu propice à l'impaludation en milieux urbains comme Bamako.

La transmission se fait essentiellement en saison de pluie. Cette transmission continue même en saison sèche pour les zones irriguées.

1-6 La Surveillance Sentinelle du paludisme au Mali [1]

1-6-1 Définition :

Les sites de surveillance sentinelles sont des centres de santé de référence (CSRéf) sélectionnés dans les différents faciès épidémiologiques du paludisme, pour fournir

mensuellement des informations sur les cas de paludisme vus en consultations externes et/ou hospitalisés, les cas de décès et la situation des stocks des intrants paludisme. Ces sites fourniront aussi les données sur la sensibilité et la résistance aux antipaludiques et les insecticides.

Ils informent sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme et donnent de manière générale les tendances dans les différents sites. Ces données sur les tendances sont importantes dans la mesure où le système national de collecte des données sur le paludisme présente encore des lacunes. Aussi, ces données seront disponibles de façon continue pour les décideurs au lieu d'attendre les données des enquêtes nationales

1-6-2 Critères de sélection

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

1-6-3 Liste des sites sélectionnés : [1]

Site sentinelle	Région	Facies épidémiologique
Bandiagara	Mopti	Endémique avec transmission intermédiaire
Bougouni	Sikasso	Endémique avec haute transmission
Commune IV de Bamako	Bamako	Endémique avec transmission basse
Diré	Tombouctou	Potentiel épidémique
Djenné	Mopti	Endémique avec transmission intermédiaire
Gao	Gao	Potentiel épidémique
Kadiolo	Sikasso	Endémique avec haute transmission
Kati	Koulikoro	Endémique avec transmission intermédiaire
Kidal	Kidal	Potentiel épidémique
Kita	Kayes	Endémique avec transmission intermédiaire
Niono	Segou	Endémique avec haute transmission
Selingue	Sikaso	Endémique avec haute transmission
Tombouctou	Tombouctou	Potentiel épidémique

Les sites de surveillance sentinelle sélectionnés répondent à un standard minimum à savoir :

- un pavillon d'hospitalisation surtout pour les enfants ;
- un laboratoire de diagnostic biologique du paludisme avec au moins un microscope optique fonctionnel ;
- des guides techniques pour le diagnostic du paludisme ;
- une provision en CTA et en quinine destinés respectivement au traitement des cas de paludisme simple et des cas de paludisme grave;
- un personnel motivé et formé sur le diagnostic, la prise en charge des cas (PEC), la collecte et la transmission des données du paludisme ;

- un outil informatique

Pour avoir ces critères pré-requis, les sites sentinelles sélectionnés sont des centres de santé de référence ou leur équivalent. Cependant pour avoir les informations plus complètes le PNLP a décidé qu'un site de surveillance sentinelle est constitué du CSRef et 2 CSCOM rattachés (un rural et un urbain). Les centres de santé retenus comme sites sentinelles sont localisés dans des zones endémiques incluant des zones à potentialité épidémique.

Le nombre de sites sentinelle dépend aussi d'un certain nombre de facteurs dont la taille et la distribution de la population, le type de transmission du paludisme, les besoins de surveillance et les priorités du programme national de lutte contre le paludisme.

Il faut noter que dans les sites sentinelles le cas de paludisme est défini par la présence d'un ou plusieurs symptômes du paludisme confirmé par la présence du parasite au microscope (GE/FM) ou un TDR positif.

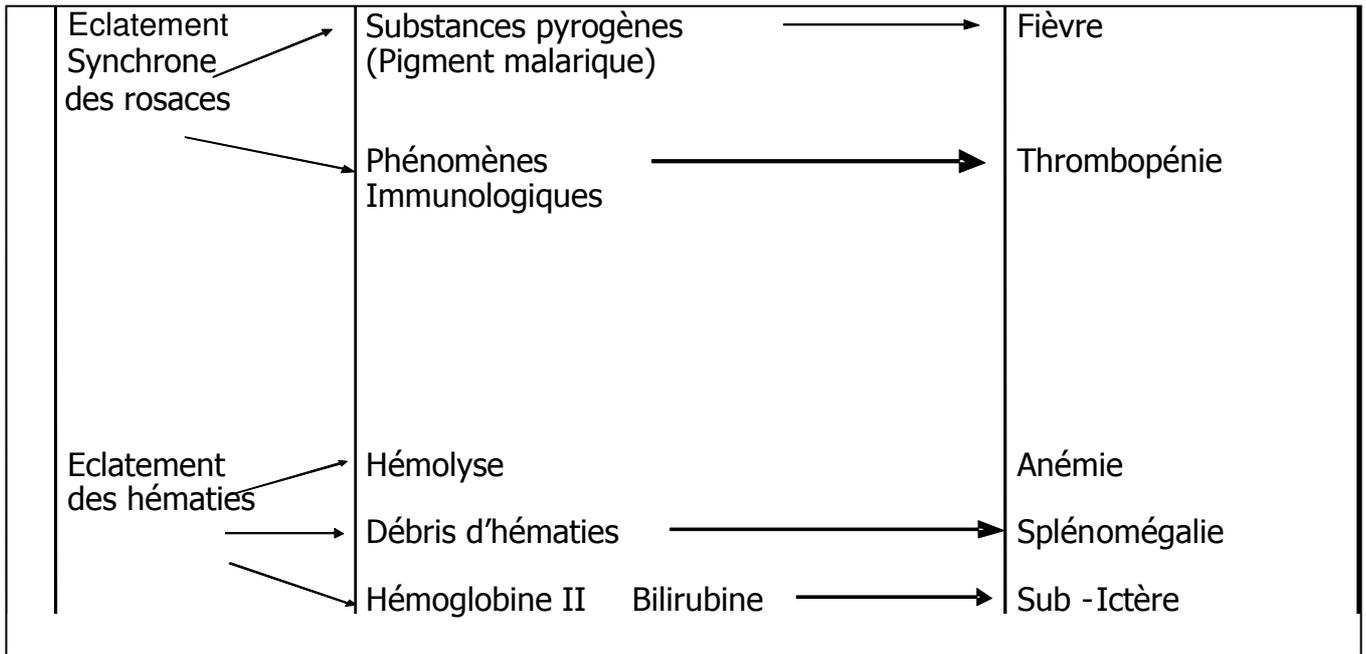
Les données sont collectées individuellement tous les jours sur les fiches de collecte individuelles, entrées dans la base de données puis compilées et envoyées mensuellement au PNLP qui les analyse afin de dégager les tendances qu'il partage avec ses partenaires.

1-6-4 La population cible comprend :

- Les enfants de 0-5 ans
- Les femmes enceintes
- Les Personnes vivant avec le VIH

1-7 Physiopathologie du paludisme

Les manifestations cliniques du paludisme-maladie sont observées au cours du cycle endo-érythrocytaire et la physiopathologie de l'accès palustre simple est différente de celle de l'accès sévère ou compliqué dû à *P. falciparum*, seul responsable de la mortalité liée au paludisme



du PNC sont :

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

-Accès de reviviscence précoce ou tardive : Ces accès s'observent avec l'acquisition d'un certain degré d'immunité et correspondent aux accès schizogoniques toutes les 48 heures (*P.falciparum*, *P.ovale* ou *P.vivax*) ou 72 heures (*P.malariae*). Chaque accès se succède toutes les 48 heures (fièvre tierce : J1-J3-J5...) ou 72 heures (fièvre quarte : J1-J4-J7) selon le parasite. La périodicité peut manquer en raison d'un polyparasitisme. Seule la fièvre tierce à *P.falciparum* est susceptible d'évoluer vers un paludisme grave.

-Paludisme viscéral évolutif (PVE) : Le PVE concerne plutôt l'enfant qui peine, au cours des années, à acquérir sa prémunition. La splénomégalie en est le signe majeur associé à une hépatomégalie.

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

Le PVE peut être différencié de la splénomégalie palustre hyper réactive, classique « splénomégalie tropicale idiopathique » qui se voit après une longue période d'exposition palustre, donc chez l'adolescent et l'adulte. Trois critères majeurs sont requis : splénomégalie majeure (type III, IV), très forte élévation des IgM et disparition progressive (en plusieurs mois) de tous les signes après traitement antipaludique. La parasitémie est en règle négative, mais la sérologie est fortement positive. Toute splénomégalie, quand elle est volumineuse, expose au risque de rupture.

1-7-2 Paludisme grave

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

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

- Neuropaludisme BCS \leq 2 score de Glasgow \leq 9
- Troubles de la conscience : BCS $<$ 5 et $>$ 2 ou score de Glasgow $<$ 15 ou $>$ 9
- Convulsions répétées $>$ 1 /24 heures
- Prostration : extrême faiblesse
- Vomissements itératifs
- Syndrome de détresse respiratoire
- Ictère clinique
- Acidose métabolique bicarbonates plasmatiques $<$ 15mmol/L
- Lactatémie \geq 5 mmol/L
- Anémie grave (Hb $<$ 5g/dl, Ht $<$ 15%)

- Hyperparasitémie $\geq 4\%$ chez le sujet non immun, ou $\geq 20\%$ chez le sujet immun
- Hypoglycémie (glycémie $< 2,2$ mmol/L)
- Hémoglobinurie macroscopique
- Insuffisance rénale diurèse < 400 ml/ 24h ou créatinémie $> 265\mu\text{mol}$ chez l'adulte /
diurèse < 12 ml/ kg/ 24h ou créatinémie élevée pour l'âge chez l'enfant
- Collapsus circulatoire : TAS < 50 mmHg avant 5 ans, TAS < 80 mmHg après 5 ans.
- Hémorragie anormale
- Œdème pulmonaire (radiologique)

*BCS=Blantyre Score Com

1-8 le Diagnostic du paludisme.

Il est clinique et para clinique. Devant toute suspicion de paludisme la confirmation se fera par la réalisation d'un frottis sanguin et/ou d'une goutte épaisse.

- **-Frottis sanguin :**

C'est une technique rapide, peu sensible, mais très spécifique car elle donne l'indication sur l'espèce plasmodiale.

- **-Goutte épaisse :**

Elle a l'avantage d'être plus sensible, mais elle a pour inconvénient de donner un résultat en un temps plus long. Le diagnostic d'espèce est plus difficile pour un lecteur peu expérimenté. Elle permet une numération des parasites et de déterminer la charge parasitaire.

Figure : Goutte épaisse (grossissement 100x).



La figure suivante présente la goutte épaisse de ce malade tel que vues au microscope

- **Tests de diagnostic rapides :**

Les résultats sont obtenus au bout d'une vingtaine de minutes. De plus, ils sont pratiques et ne nécessitent pas de lecture au microscope. Ils permettent de détecter la protéine *Histidin Rich Protein 2* (HRP2) ou la lactate déshydrogénase (LDH) du parasite. Leur principe est basé sur la fixation d'anticorps (Ac) monoclonaux spécifiques d'antigènes (Ag) de plasmodies couplés à un conjugué (un agent colorimétrique, sur un support solide). La présence de plasmodies dans le sang se traduit par une coloration du support solide à un niveau où est fixé l'anticorps monoclonal-antiplasmodie

2 LES ANTIPALUDIQUES

2-1 Définition

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse qui, administré par voie orale, ou parentérale, ou encore rectale, à dose unique ou à doses répétées, permet d'éliminer le parasite du paludisme ou de bloquer sa croissance dans le but de prévenir ou de guérir la maladie palustre [3].

2-2 Classification des antipaludiques

2-2-1 Classification des molécules disponibles en fonction de leur mode d'action

Les principaux antipaludiques actuels peuvent être classés selon leur mode d'action en deux catégories :

Les lysosomotropes

Ils agissent sur la digestion de l'hémoglobine par le parasite. Ce sont :

- les amino-alcools : la quinine, la méfloquine, l'halofantrine ; la benfluméthol et la chloroquine
- les bases de Mannich : amodiaquine, amopyroquine, pyronaridine,
- artémisinine et ses dérivés.
- les amino-8-quinoléines : primaquine , tafénoquine

Les antimétabolites ou inhibiteurs des acides nucléiques

Ils bloquent la division du noyau de l'hématozoaire. Ce groupe comprend les antifolates, les naphtoquinones et les antibiotiques.

Les antifolates :

Ils agissent au niveau de la voie de synthèse des folates, qui sont essentiels à la biosynthèse des acides nucléiques. Ils sont répartis en deux familles :

- les antifoliques : sulfamides dont la sulfadoxine et sulfones. Ils inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui produit l'acide folique.
- les antifoliniques : proguanil, pyriméthamine. Ils inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR) qui produit l'acide folinique.

Les naphtoquinones :

L'atovaquone est un inhibiteur puissant des fonctions mitochondriales en bloquant la chaîne de transfert d'électrons au niveau de son enzyme-clé, la dihydroorotate déshydrogénase (DHODase). Elle a peu d'impact thérapeutique quand elle est utilisée seule. En combinaison avec un antimétabolite, (proguanil) on observe une intéressante synergie d'action grâce à une inhibition séquentielle de la synthèse des pyrimidines.

Les antibiotiques :

Les tétracyclines (doxycycline), les macrolides (érythromycine, azythromicine, clindamycine). Ils peuvent inhiber la synthèse protéique par inhibition de certaines fonctions de l'apicoplaste. Ils peuvent être utilisés en association dans les zones où prédominent des souches résistantes. Leur utilisation n'est pas courante dans le traitement du paludisme.

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

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

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

2-2-2-1 les schizonticides :

Ils sont actifs contre toutes les formes asexuées intraérythrocytaires.

- **les schizonticides d'action rapide**

-les sels de quinine : la quinine, antipaludique majeur extrait du quinquina, est commercialisé sous différentes spécialités. Uniquement utilisé à titre curatif, il est préconisé pour l'accès palustre grave sous forme parentérale

-**les amino-4-quinoléines** : le plus utilisé et le plus connu de ces produits est la chloroquine (CQ) suivie de l'amodiaquine (AQ). Depuis l'extension des phénomènes de résistance, ces molécules ont perdu leur prééminence dans le traitement et la prévention de l'accès palustre. L'AQ (Camoquin[®], Flavokino[®]) abandonnée il y a quelques années du fait de la survenue d'hépatites toxiques et d'agranulocytose grave, a été préconisée en traitement curatif de l'accès palustre simple, dans les zones de chloroquino-résistance.

-**les amino alcools** : molécules de synthèse proche de la quinine ; elles sont actives sur les souches résistantes aux amino- 4-quinoléines. Ils sont déconseillés chez la femme enceinte et allaitante.

La méfloquine : elle a été préconisée à titre curatif uniquement dans les zones multirésistantes.

Son utilisation est actuellement limitée à la prophylaxie chez les voyageurs en provenance des zones non endémiques pour les séjours de courte durée.

L'halofantrine (Halfan®), produit de la famille des phénanthrènes méthanol est remarquablement bien tolérée. C'est un schizonticide sanguin actif sur les souches de *P.falciparum* résistants à la CQ.

Les dérivés de l'artémisinine : artésunate, artéméther et dérivés : cette nouvelle classe d'antipaludiques de type peroxyde interfère aussi avec l'utilisation de l'hémoglobine par libération des radicaux libres toxiques pour le parasite.

En diminuant la proportion de porteurs de gamétocytes, ils réduisent la transmission et limitent les risques de voir émerger les résistances.

- **les schizonticides à action lente :**

Ils sont surtout utilisés dans les associations médicamenteuses. On distingue :

-**les antifoliques** : la sulfadoxine est un sulfamide utilisé en association avec un antifolonique (la pyriméthamine) : Fansidar®, Maloxine®.

-les antifoliniques : le chef de file est le proguanil, molécule utilisée en association avec la CQ dans la prophylaxie du paludisme.

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

2-2-2-2 Les gamétocytocides :

Ils sont actifs contre les gamétocytes sanguins et de manière limitée, contre les stades intrahépatocytaires. Ils empêchent le sang d'être infestant pour l'anophèle. Ils ont une faible valeur curative. Ce sont les amino-8-quinoléines.

3 Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)

3-1 Définition :

C'est un traitement combiné qui consiste à mettre à profit l'association synergétique ou additive de deux médicaments ou davantage, afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance à chacun des constituants de cette association.

Le traitement par combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) consiste dans l'administration simultanée de deux schizonticides sanguins (ou davantage) dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques intraparasitaires sont différentes **[7]**. Les combinaisons d'antipaludiques se sont considérablement développées depuis une dizaine d'années **[8]**. Ces combinaisons peuvent se présenter soit sous la forme de combinaisons fixes, dans lesquelles les principes actifs sont associés à l'intérieur d'une même forme galénique (comprimés ou gélules) ou encore en coformulation d'administration simultanée de plusieurs médicaments en comprimés ou en gélules distinctes **[9]**. Les combinaisons de médicaments comportant un dérivé de l'artémisinine (CTA) sont à l'heure actuelle la meilleure arme contre les parasites résistants.

3-2 L'artémisinine



L'artémisinine est extraite des feuilles de l'armoise annuelle (*Artemisia annua*), une plante de la famille des ambrosiées. On la trouve en abondance dans le sud de la Chine et elle est également cultivée dans certains pays africains. L'*Artemisia annua* est utilisée depuis des milliers

d'années par la médecine traditionnelle chinoise pour traiter la fièvre et le paludisme. Son principe actif, l'artémisinine, a été isolé par des chercheurs chinois, dans les années 1970. Les préparations aqueuses d'*Artemisia annua* séchées figurent dans la pharmacopée de la République populaire de Chine pour le traitement de la malaria et de la fièvre.

L'histoire de l'usage médicinal de l'*Artemisia annua* remonte à la nuit des temps et commence en 340 [après J.C.] Lorsqu'un scribe taoïste rédige un Manuel de traitements d'urgence donnant la recette d'une infusion à base de cette plante pour combattre la fièvre. Quelques douze siècles plus tard, un médecin naturaliste et pharmacologue, Li Shizen, comprend que ce remède peut être utilisé contre les symptômes du paludisme et l'inclut dans un recueil qui fera date dans l'histoire de la médecine chinoise : « Les données générales sur les plantes médicinales ».

Un traitement du paludisme

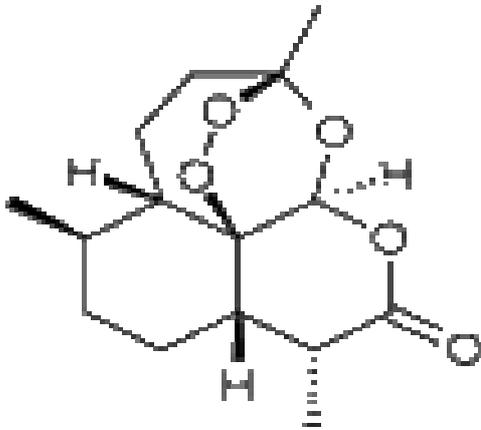
L'histoire contemporaine de l'artémisinine commence pendant la guerre du Vietnam lorsque l'armée nord-vietnamienne construit tout un réseau de souterrains. Comme ces tunnels récupéraient toute l'eau de pluie, les moustiques transporteurs du paludisme se reproduisaient dans l'eau stagnante. Le problème prit une telle

ampleur, que l'armée nord-vietnamienne a perdue plus de soldats par le paludisme que par les armes. Les Nord-vietnamiens se sont alors tournés vers la Chine pour essayer de trouver une solution.

En 1965, des chercheurs militaires chinois avaient inventorié les remèdes traditionnels à base de plantes pour essayer d'en trouver un d'efficace contre la variété de paludisme endémique au Vietnam. Ils ont assez rapidement trouvé l'armoise annuelle, dans une région de Chine peu touchée par cette maladie. Ils ont observé, qu'au premier symptôme de paludisme, les habitants de cette région buvaient une décoction d'*Artemisia annua*. Cette plante était utilisée dans le traitement d'une grande variété de maladies en Chine depuis plus de deux millénaires. Généralement administrée sous forme de thé, elle n'avait pas d'effet secondaire visible et semblait très efficace. En 1972, les chercheurs chinois ont isolé de la plante un principe actif, l'artémisinine et ont mis au point un procédé d'extraction simple.

Depuis cette découverte initiale, divers dérivés semi-synthétiques liposolubles et hydrosolubles de l'artémisinine ont été développés avec une variété de formulations. Ces composés sont efficaces contre le paludisme à *P. falciparum* polychimiorésistant. Ils ont une action thérapeutique plus rapide sur la charge parasitaire et la résolution des symptômes que les autres antipaludiques. Leur demi-vie très courte et leur activité gamétocytocide réduisent la probabilité de développement des résistances vis-à-vis de ces molécules. Utilisés seuls, les dérivés de l'artémisinine guérissent le paludisme à *P. falciparum* en sept jours, mais plusieurs études ont montré que, combinés à certains médicaments de synthèse, ils donnent des taux de guérison satisfaisants en seulement trois jours avec une meilleure compliance au traitement **[3]**. Ces composés ont des propriétés parasitologiques remarquables *in vivo* en arrêtant rapidement le métabolisme parasitaire.

3-2-1 Chimie et synthèse de l'artémisinine



C'est un sesquiterpène lactone à radical peroxyde. C'est un composé très cristallin non soluble dans l'huile ou l'eau. Il ne comporte pas d'hétérocycle azoté, ce qui le différencie de la majorité des autres antipaludiques. Il est facilement purifié par cristallisation après extraction d'*Artemisia annua*. C'est aussi un composé mère pour les dérivés semi-synthétiques qui ont été

chimiquement modifiés en position C10 pour produire l'artésunate, l'artéméther, l'arteether, la dihydroartémisinine et l'acide artélinique.

3-2-2 Indications thérapeutiques

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

3-2-3 Propriétés antipaludiques

L'artémisinine et ses dérivés agissent sur toutes les espèces de plasmodiums infectants les humains, les stades asexués de l'infection sont les plus sensibles. En combinaison avec les autres antipaludiques, les artémisinines sont particulièrement actifs quand les parasites commencent à devenir plus actifs sur le plan métabolique. Ils inhibent aussi le métabolisme des parasites plus rapidement que les autres antipaludiques. Ils réduisent aussi la cytoadhérence des globules rouges infectés, un déterminant reconnu de la sévérité clinique du plasmodium. Ils n'interfèrent pas avec le stade hépatique du développement du parasite et donc n'ont pas d'effet prophylactique.

3-2-4 Propriétés pharmacodynamiques

Contrairement aux autres antipaludiques utilisés, l'artémisinine et ses dérivés sont actifs sur tous les stades de développement intra érythrocytaire et visent également les formes très jeunes les merozoïtes. Ils ont aussi une action sur les gamétocytes.

3-2-5 Mécanisme d'action

Depuis plusieurs décennies, l'action antipaludique des artémisinines a été attribuée à leur capacité à générer des radicaux libres et à la présence du groupement peroxyde[3] : L'artésunate, l'artéméther et leur métabolite, la dihydroartémisinine (DHA) exercent leur effet après leur pénétration dans les érythrocytes infectés, la lipophilie des molécules joue un rôle important dans le respect de ce principe, mais le mécanisme détaillé de l'absorption demeure inconnu.

Une fois à l'intérieur du parasite, et probablement catalysé par la présence des ions Fe²⁺ et de l'hème, le pont peroxyde est ouvert. Un puissant processus oxydatif en résulte quand un corps oxygéné est libéré. Ce processus met en danger la survie des parasites. En surveillant l'état des parasites toutes les heures à l'aide du microscope électronique, il a été observé pendant la première heure suivant l'administration que toutes les membranes du parasite sont progressivement affectées et désintégrées : la vacuole centrale en premier puis la membrane mitochondriale et la membrane nucléaire. A ce moment la survie du parasite n'est plus possible.

A part cette action oxydative, une fois le pont peroxyde ouvert, la molécule se conduit aussi comme un radical libre. Les radicaux libres sont capable de « liaisons covalentes » avec les protéines du parasite et de majorer l'action cytotoxique. C'est probablement l'effet combiné des deux mécanismes qui contribue à la destruction rapide des parasites.

Des études *in vitro* résument le mécanisme d'action de cette drogue qui se ferait par l'effet direct sur le métabolisme de *P.falciparum* de la façon suivante [3] :

- Diminution de la synthèse protéique ;
- Diminution du métabolisme des acides nucléiques ;

-Diminution du métabolisme des polyamines ;

D'autres études [3] démontrent une réaction avec l'hémine pour former un pont par l'intermédiaire de son radical peroxyde. Les membranes parasitaires étant riches en hémine ceci expliquerait la toxicité sélective de cette drogue sur les parasites.

3-2-6 Métabolisme et pharmacocinétique

3-2-6-1 Métabolisme :

Une fois absorbés, les dérivés de l'artémisinine sont convertis premièrement en dihydroartémisinine et en métabolites inactifs par le cytochrome hépatique P-450 et d'autres systèmes enzymatiques [3]. L'importance de la conversion en dihydroartémisinine diffère entre les dérivés.

Les études des formulations orales montrent une absorption rapide et sûre dans le traitement du paludisme non compliqué.

Un autre cas de métabolisme se produit par la formation de dérivés oxygénés où un atome d'oxygène du pont peroxyde disparaît. Ce composé oxygéné n'est pas actif comme antipaludique. Les autres métabolites formés résultent des hydroxylations et des conjugaisons avec l'acide glucuronique par exemple.

Liaison aux protéines :

La DHA est surtout liée aux protéines plasmatiques et la liaison se fait principalement aux alpha-1-acide, aux glycoprotéines, à l'albumine aussi et aux globules rouges [3] Pour l'artéméther la liaison aux protéines plasmatiques est voisine de 77%, dans le cas de l'artésunate on assiste plutôt une accumulation dans les érythrocytes impaludés.

3-2-6-3 Elimination :

Les artemisinines sont éliminés rapidement. Les médicaments et leur métabolite sont complètement excrétés dans les heures qui suivent la prise.

La DHA a une demi-vie d'élimination d'environ 45 minutes [3], celle de l'artésunate est d'une heure et pour l'artéméther la demi-vie d'élimination est de 2 heures pour la forme orale et de 4 à 11 heures pour la forme intraveineuse.

4 Les médicaments de l'étude [10]:

Artéméther-Lumefantrine:

Coartem[®] 20/120mg et Coartesiane[®] 180/1080mg

4-1 Caractéristiques générales : [10]

Classe :

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

Mode d'action :

- **artéméther** : production intra parasitaire de radicaux libres très réactifs, à de nombreux stades de développement du parasite, depuis les jeunes anneaux jusqu'aux schizontes matures ; destruction des formes érythrocytaires asexuées de *P. Falciparum* et *P. Vivax*.
- **luméfantrine** : altération de l'affinité de liaison du parasite, surtout aux phases tardives du trophozoïte.

Efficacité :

- **artéméther** : schizonticide d'action rapide, elle possède également une activité gamétocidaire également observée ;
- **luméfantrine** : schizonticide sur toutes les formes sanguines du parasite ; aucune activité sur les gamétocytes ni sur les formes intra hépatiques.

Pharmaco- cinétique :

- **artéméther** : sa demi-vie plasmatique et celle de son métabolite hépatique actif la déhydro-artémisinine est de 2 à 4 heures.
- **La luméfantrine** : est insoluble dans l'eau. Son absorption est fortement influencée par les lipides et la nourriture (=> à prendre avec des aliments gras) ; sa demi-vie terminale est de 2 à 3 jours chez le volontaire sain et de 4 à 6 jours chez le patient impaludé. [10]

Contre indications :

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Paludisme sévère.

- Traitement concomitant par un médicament métabolisé par le CYP2D6.
- Antécédent familial de mort subite ou antécédent de QT large congénital ou tout autre facteur de risque d'allongement de l'intervalle QTc.
- Antécédent de trouble du rythme symptomatique, de bradycardie ou d'insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche.
- Hypokaliémie, hypomagnésémie.
- Traitement concomitant par un autre médicament pouvant favoriser l'allongement de l'intervalle QTc (macrolides, fluoroquinolones, imidazolés).

Précautions :

- Ne pas utiliser le coartem ® pendant le 1er trimestre de grossesse si d'autres antipaludiques sont disponibles.
- Ne pas l'associer à un autre antipaludique (sauf en l'absence d'alternative).
- Surveiller l'ECG en cas de dégradation de l'état du patient et de remplacement de l'antipaludique (par exemple par des sels de quinine).

Prudence en cas de :

- Insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère.
- Intolérance alimentaire.
- Association à un médicament inhibiteur ou substrat du CYP3A4 (inhibiteurs de protéase du VIH,...).

Indications : Accès palustre simple

Utilisation des comprimés à

20 mg d'artémether + 120 mg de luméfantrine à prendre avec des aliments gras (ou du lait), pour ne pas risquer un sous-dosage en luméfantrine ; 6 prises au total : un comprimé le matin et 1 autre le soir pendant 3 jours.

Utilisation de la poudre pour suspension orale à :

180 mg de bêta-artémether + 1080 mg de luméfantrine par flacon pour obtenir 60 ml de suspension buvable : Chaque portion de 5 ml contient 15 mg d'artémether et 90 mg de luméfantrine. Chaque dose du tableau ci-dessous contient 4 mg/kg

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

5 DEFINITION DU SUJET DE RECHERCHE

5-1 PHARMACOVIGILANCE [11]

5-1-1 Définition

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

La pharmacovigilance garantit:

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

5-1-2 Effets Indésirables des médicaments (E I M)

Tout traitement médicamenteux comporte un risque qu'il convient de mettre en balance avec les bénéfices attendus. Les effets indésirables sont une réalité reconnues depuis longtemps.

5-1-2-1 Définition

C'est toutes réactions nocives et non voulues se produisant soit :

- Aux posologies normalement définies pour l'utilisation par l'homme pour :
 - La prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie
 - La modification d'une fonction physiologique
- Lors d'un usage mésusage du produit

5-1-2-2 Classification des effets indésirables [53]

5-1-2-2-1 Classification Des E I selon le Mécanisme d'Action

- **effets indésirables de type A** : Augmentation – action du médicament
- Liés à un effet pharmacologie (exagéré), fréquents, dose dépendants et prévisibles ;
- Souvent déjà identifiés avant la commercialisation

Exemples : Hypoglycémie sous insuline, ototoxicité des aminosides, hypokaliémie sous diurétique

Mécanismes de survenu des effets indésirables de type A

- Pharmaceutiques : produit périmé, altéré ; modifications des paramètres de libération du produit
- Pharmacocinétiques : en général, c'est la raison la plus fréquente de ces EI de type A. Toute modification de l'une des étapes pharmacocinétiques (devenir du médicament dans l'organisme) conduit, *in fine*, à des modifications de concentration du produit au niveau des tissus, sites d'action. Ces modifications sont souvent génétiques (pharmacogénétiques, par exemple des enzymes cytochrome P450 au niveau hépatique) ou liées à la maladie elle-même (insuffisances rénales, hépatiques ...). Insistons enfin, sur la toxicité potentielle, non plus de la molécule mère (le produit administré) mais d'un métabolite (exemple de l'hépatotoxicité d'un métabolite du paracétamol).
- Pharmacodynamiques. Cette fois c'est la cible elle-même du médicament (ou d'autres zones d'action du médicament) qui se trouve dans une situation de sensibilité anormale (hypo ou hypersensibilité des récepteurs). Cette situation peut-être constitutionnelle (hyperfonctionnement parasymphatique), lié à l'âge ou à la maladie elle-même.
- **Effets indésirables de type B ou Bizarre - réaction du patient**
- Liés à l'industrie, mécanisme immuno-allergique ou non, indépendant de la dose et imprévisible, ils ne surviennent que chez une minorité des patients.
- Les réactions allergiques nécessitent une sensibilisation préalable du patient,

- Réactions pseudo-anaphylactiques
- Exemple : morphine, curare, sulfites, AINS, produits de contrastes radiologique*
- Rections idiosyncrasiques : patients prédisposés, porteurs d'un déficit enzymatique

Exemple : hémolyse provoquée par les sulfamides ou la prima quine en cas de déficience en C6PD,

Hyperthermie maligne sous halothane ou neuroleptique

Mécanismes de survenu des E.I de types B

Pharmaceutiques : décomposition de principes actifs ; excipients (ex : les sulfites) ; présence d'un contaminant (ex : le tryptophane).

- Pharmacodynamiques : des différences qualitatives peuvent exister, d'origine immunologique ou génétique. L'exemple de l'hémolyse chez les déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase est classique, au même titre que les porphyries aigües induites par les médicaments. Le chapitre des accidents immunoallergiques est complexe et sera traité à part. De même, il importerait de développer ici le vaste problème des effets tératogènes.

5-1-2-2-2 Classifications des EI selon la gravité

- **Effets indésirables graves :**

Mise en jeu du pronostic vital ou décès ;

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;

Incapacité persistance ou invalidité ;

Réaction de dépendance ;

Il nécessite l'arrêt définitif du médicament en cause et une surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments,

- **effets indésirables sévères :**

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

- **effets indésirables modérés**

5-1-2-2-3 Classification des EIM selon la fréquence

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

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

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

5-1-2-2-4 Classifications des EIM selon la nature

- **-Les critères anatomiques : ce sont :**

Les troubles digestifs, les troubles rénaux, les troubles hépatiques, les troubles osteo-tendineux, et les troubles cardio-vasculaires.

- **Les critères cliniques : ils sont constitués de :**

Les Céphalées, l'asthénie, les troubles du sommeil, l'hypotension orthostatique, la constipation, les diarrhées, la dyspnée, les œdèmes des membres inférieurs

5-1-2-2-5 Effets indésirables des médicaments (EIM) par organe

Le foie : élimination des substances liposolubles

Le foie est l'organe majeur de la détoxification de par son poids, sa situation anatomique et son équipement enzymatique. De ce fait il peut être vulnérable et les lésions hépatiques sont toujours graves parfois irréversibles. Le mécanisme des atteintes hépatiques est variable soit :

- D'origine toxique : cytolytique ou cholestatique
- D'origine immuno-allergique

Les hépatotoxicités médicamenteuses peuvent être classées en :

- Hépatites aiguës : cytolytiques, cholestatiques ou mixtes
- Hépatites subaiguës, chroniques et cirrhosiques : si l'atteinte dure plus de 6 mois.
- Stéatose (accumulation de lipides, surtout triglycérides dans les hépatocytes)
- Lésions vasculaires.
- Lésions tumorales.

En pratique, devant toutes affections hépatiques cliniques et/ou biologiques la démarche anamnétique devrait toujours éliminer une origine médicamenteuse

Les reins : élimination des substances hydrosolubles

Les reins reçoivent le quart du débit cardiaque, et ont une fonction de concentrer les médicaments pour les sécréter, réabsorber et les transporter. C'est le lieu de synthèse et de catabolisme des hormones de l'hémodynamique intra rénale : les prostaglandines et l'angiotensine.

Ainsi la majorité des néphropathies toxiques sont d'origine médicamenteuse.

Trois mécanismes physiopathologiques expliquent l'atteinte rénale :

- Défaut de perfusion par trouble de l'autorégulation
- Toxicité directe
- Réaction d'hypersensibilité ou immuno-allergique

Les atteintes rénales peuvent être :

- Une insuffisance rénale aiguë(IRA) fonctionnelle
- Une IRA organique par nécrose tubulaire aiguë
- Une néphropathie tubulo_interstitielle aiguë(NTIA)
- Une micro angiopathie thrombotique
- Une glomérulopathie
- Un obstacle intra rénal ou urétral
- Une néphropathie interstitielle chronique.

La peau : expressions cutanées des EIM (toxidermie)

- Aminophylline, B lactamines, sulfamides, anti tuberculeux, sels d'or, anti-comitiaux :
- Éruption érythémateuse (maculo papuleuse)
- anti comitiaux, sulfamides, IEC, minocycline, allopurinol

Syndrome d'hypersensibilité

- Pénicilline, produits de contraste iode
- Urticaire
- curarisants, AINS, IEC, sérums et vaccins

Anaphylaxie, angioedème sous forme d'asphyxie jusqu'au choc anaphylactique

- Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, meladinine, AINS
Photosensibilité, quelques heures après exposition solaire ou de 7 à 21 jours, un érythème, œdème, bulle.
 - Phenacetine, paracétamol, cyclines barbutiruques, sulfamides antibiotiques
L'érythème pigmenté fixe (EPF) vers la 48^e heure après la prise comme de plaques pigmentées brunes érythémateuses arrondies, un prurit et une brûlure, lésions récidivent aux mêmes endroits à chaque réintroduction l'EF représente le sel manifestons sémiologique spécifique d'un accident médicamenteux
 - Aminophyllines, macrolides, inhibiteurs calciques
Eruptions pustuleuses (PEAG)
 - Produits de contrastes iodés, sulfamides, propylthiouracile, sérums et vaccins, fibrinolytiques, furosémides et cimétidines
Purpura vasculaire avec quelques pétéchies, parfois de nécrose et de bulles. Les signes de vascularités sont : à savoir, des arthralgies, glomérulonéphrites...
 - Sulfamides antibiotiques, anti comitiaux, AINS oxicams, allopurinol :
Syndrome de Lyell – NET ou nécro lyse épidermique toxique, avec une atteinte cutanée représentant une surface de 30%
Les toxidermies sont des accidents aller d'un fréquemment rencontrés dans la pratique clinique. Elles peuvent aller d'une simple manifestation bénigne comme un prurit et urticaire ou graves dans les syndromes de Lyell ou de Steven Johnson, il est impératif d'éviter définitivement les médicaments incriminés dans la survenue.
- 5-1-2-3 Effets indésirables des médicaments (EIM) et facteurs de risque :**
On parle de « facteur de risque » d'une maladie, lorsqu'il n'est pas possible de définir une cause unique responsable de sa survenue.
Plusieurs facteurs de risques sont impliqués dans la survenue d'EIM :
Les facteurs de risques liés à l'individu.

5-1-2-3-1 les âges extrêmes :

- **période périnatale :**

modifications des processus d'absorption, retard d'élimination des médicaments exposants à un risque potentiel de surdosage

-l'immaturation de la barrière encéphalique et des enzymes de biotransformation par exemple dans la glycoconjugaison.

-Le tissu osseux en croissance séquestre des médicaments ou des toxiques

-Les particularités biochimiques du globule rouge prédisposent le nouveau né à des hémolyses médicamenteuses

- **Le sujet âgé :**

Par diminution de l'excrétion rénale par abaissement de la filtration glomérulaire et de la poly médication

5-1-2-3-2 Les facteurs génétiques :

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

5-1-2-4 La pathologie associée :

Les insuffisances hépatiques rénales représentent les terrains de prédilection dans l'apparition de la toxicité des médicaments à cause des perturbations du métabolisme du médicament.

Les facteurs de risque liés à l'environnement :

- l'exposition au soleil : en faveur de l'apparition de réactions de photo toxicités ou de photosensibilisation
- l'alimentation : peut interférer avec le métabolisme de certains médicaments sous IMAO lors d'aliments riches en tyramine (certains fromages)
- l'activité professionnelle : exposition aux toxiques (insecticides, hydrocarbures,...) qui interfèrent avec le métabolisme des médicaments

5-1-2-5 Les facteurs de risque à une interaction médicamenteuse

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

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

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

5-1-3 Les effets indésirables connus des CTA utilisés au cours de notre étude [3]

- **L'artémisinine et ses dérivés** (artémether et artésunate)

-troubles gastro-intestinaux bénins, vertiges, d'une élévation des transaminases hépatiques hyperthermie, céphalée, somnolence

-mais la plupart des études n'ont pas retrouvé de telles anomalies

-l'artémisinine doit être évitée au premier trimestre de la grossesse.

- **luméfantrine (Benflumétol)**

La luméfantrine est un médicament remarquablement bien toléré. Les effets secondaires signalés sont en général bénins : nausées, inconfort abdominal, céphalées et vertiges.

Il est impossible de les distinguer des symptômes de l'accès palustre aigu

5-1-5 Les effets indésirables non dûs au médicament [1]

Nous devons rappeler (même si cela apparaît paradoxal) que si l'on observe une population ou des individus strictement non exposés au moindre médicament, toute une série d'évènements ou de "notifications" de type EI sera systématiquement notée. Ces effets sont par exemple : fatigue, congestion nasale, céphalées, douleur musculaire, difficulté de concentration etc ... C'est le "bruit de fond" de toute étude contrôlée (effets dits nocebo) ou le témoignage médicalisé de

la qualité de vie d'une population. Pour un médecin, il faudra néanmoins évoquer alors la possibilité d'EI induits par l'alimentation et les boissons.

Tableau Alimentation / Boissons et risque d'effets indésirables

Aliment - Boisson	Effet Indésirable	Molécule en cause
Moules contaminées par une algue (<i>Nitschia Pungens</i>)	Neurodégénérescence	Acide domoïque
Asperges	Urines nauséabondes	
Fromages fermentés	Hypertension aigüe	Tyramine
Noix de Cycade	Syndrome de l'Ile de Guam	Bêta-N-méthylamino-L-alanine (BMAA)
Farine de seigle (contaminée par un champignon : l'ergot de seigle)	Vasoconstriction, gangrène	Alcaloïdes
Cuisine chinoise	Syndrome du restaurant	Soja, aspartate, glutamate
Ail (cuit)	Malaise digestif,	
Bière	Céphalées, malaise	Sulfites
Café ; Coca-Cola	Troubles du rythme veille/sommeil. Irritabilité ; inconfort digestif	Xanthines
Réglisse	Hypertension artérielle	Acide glycyrrhizinique
Ketchup	Obésité	Sucres
Jus de pamplemousse	Surdosage de médicaments associés (ex : IEC, oestrogènes)(inhibiteur enzymatique du cyt P450, CYP3A4)	Narengénine

5-1-6 Conduite à tenir devant un effet indésirable

1. Quel que soit le lieu d'exercice du médecin et quelle que soit la gravité de cet EI, il convient d'agir en urgence pour éliminer tout diagnostic autre que médicamenteux et bien sûr corriger s'il le faut la symptomatologie accidentelle.
2. Immédiatement, le cas doit être déclaré au centre de Pharmacovigilance le plus proche (les numéros de téléphone et de fax sont dans le Vidal).
3. Avec l'aide des pharmacovigiles un dossier de pharmacovigilance sera établi insistant sur le degré de gravité et le degré de lien existant entre l'évènement notifié et la thérapeutique suspectée (imputabilité).

4. Rappelons simplement qu'un évènement grave (qui alors implique une déclaration immédiate) correspond à : un décès, un accident menaçant la vie ou responsable d'une hospitalisation ou de son prolongement, un surdosage, un cancer ou une anomalie congénitale.

5-1-7 L'imputabilité [3]

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

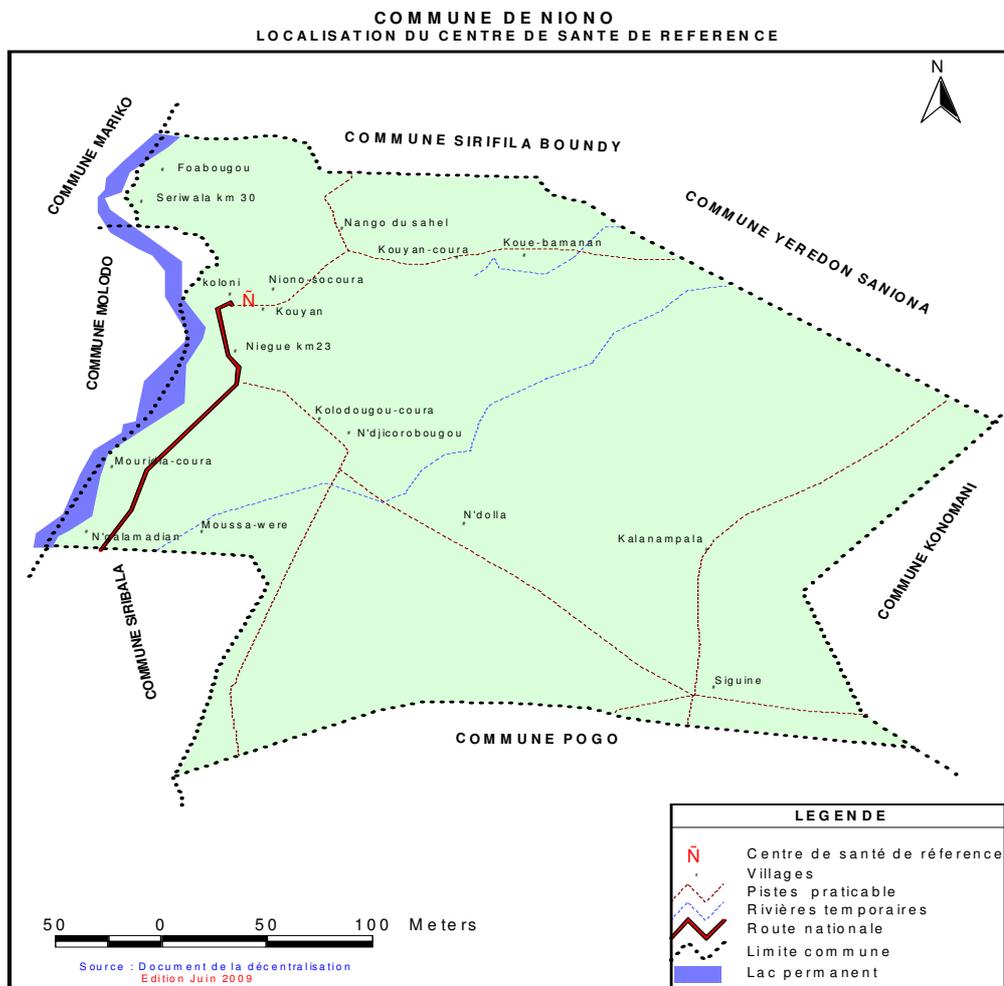
MÉTHODOLOGIE

1 Type d'étude

C'est une étude prospective, ouverte visant à détecter les effets indésirables consécutifs à l'utilisation d'une CTA en deux présentations différentes : coartem® (Artemether et lumefantrine) comprimé dispersible 20mg/120mg et coartesiane® poudre pour suspension buvable 180mg/1080mg chez 213 des enfants âgés de 06 à 59 mois atteints de paludisme non compliqué au CSRef de Niono.

2 Lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée au centre de santé de référence de Niono.



Centre de Santé de Référence de Niono. [12]

Le cercle de Niono est situé dans la région de Ségou. Il couvre une superficie de 23063 km² pour une population estimée à **303822** habitants. (DNSI 2009). Dont 63.356 enfants de 0-59 mois soit 22% de la population et a une densité de 13 habitants au km² avec un taux d'accroissement spécifique de 3,2%.

2-1 Aperçu historique :

Le cercle de Sokolo fut l'un des tout premiers du territoire du haut Sénégal-Niger à la fin du 19^{ème} siècle, comprenant la subdivision de Niono. Depuis la pénétration française en 1893, l'ex cercle de Sokolo a connu de grands événements coloniaux ayant marqué l'histoire du cercle de Niono qui se confond à bien des égards avec celle de l'Office du Niger créé en 1932.

En 1944, la subdivision de Niono fut créée et rattachée au cercle de Macina. En 1962 la subdivision fut érigée en cercle. **[12]**

2-2 Données géographiques :

Les précipitations annuelles sont de 597 mm de pluie. L'hydrographie du Cercle se confond avec le système d'irrigation de l'Office du Niger. Les canaux principaux ("Sahel" et de "Coste Ongoïba") et secondaires divisent le Cercle en 2 parties économiquement différentes : la partie irriguée, économiquement forte et la partie exondée, économiquement faible.

La végétation est fortement influencée par la présence permanente de l'eau dans la zone Office du Niger (O.N.). Dans la partie Sud du Cercle, les baobabs et les balanzans sont rencontrés ; par contre le Nord-Est est le domaine des épineux.

2-3 Population :

2-3-1 Démographie:

La population de Niono est inégalement répartie sur l'étendue ; forte densité dans la zone irriguée et faible densité dans la zone non irriguée qui occupe les 2/3 de la superficie du cercle.

La composition ethnique est très variée, les ethnies les plus représentées sont les Bambaras, les Peulhs, les Sonrhaïs, les Miniankas, les dogons, les Bélas, les Mossis.

2-3-2 cultures et mœurs :

Niono est caractérisé par sa forte islamisation avec néanmoins quelques foyers de chrétiens, des adeptes de religions traditionnelles et une persistance de la subdivision traditionnelle de la société en castes. En matière de santé, certains interdits sont toujours de rigueur comme la diète hydrique en cas de diarrhée ; la croyance selon laquelle une femme gravide qui fait sa toilette la nuit fera un neuropaludisme ou encore l'induction de cette maladie par un oiseau noctambule. D'autres pratiques persistent toujours telle que l'interdiction aux enfants de manger :

- Des œufs car selon leurs croyances, cela retarderait le langage ;
- Du poisson au risque de perdre l'intelligence ;
- Des ingrédients sur le plat familial (viande, choux, courge, etc.) pour respect au adulte ;
- Trop de lait frais, de mangue, etc. au risque d'attraper le paludisme ;

Dans la tradition nionoise, les femmes donnent rarement le colostrum aux nouveaux-nés qui reçoivent à la place l'eau bénite du marabout.

2-4 Partenaire au développement de la santé :

Il existe une multitude de partenaires que ce soit au plan local ou de l'extérieur intervenant dans la santé et ceux intervenant particulièrement dans l'alimentation et la santé de la mère et ou de l'enfant sont :

- **Handicap international** : intervient dans le cadre des soins familiaux de réadaptation ;
- **L'UNICEF** : intervient en matière de santé de la mère et de l'enfant, de l'approche village, appui au système de référence ;
- **MSAF** : intervient pour le don des produits alimentaires, de matériels agricoles, creusent des puits à grand diamètre et des forages, aide à la prise en charge des enfants malnutris ou malades.

2-5 Economie :

L'agriculture est la principale activité économique de la commune de Niono, avec :

- l'agriculture pluviale : Principales spéculations : mil, sorgho, niébé, maïs
- l'agriculture irriguée : Principales spéculations : le riz, destination de la production : environ 60% commercialisés, 40% autoconsommés

Le maraîchage : Principales spéculations : l'oignon, la tomate, destination de la production : 85% commercialisés, environ 15% autoconsommés.

Niono est considéré comme le grenier de l'office du Niger, mais malgré cette forte production, on constate que les populations mangent assez mal. Du fait du coût élevé des intrants agricoles, la production est relativement limitée. Par ailleurs, on note l'insuffisance d'utilisation des produits maraîchers dans la préparation du riz qui demeure l'aliment de base. L'alimentation repose sur la consommation des produits agricoles : riz, mil, maïs, haricots. Les principales sources de protéines sont : haricot, et quelques fois viande et poisson. C'est dire que le régime alimentaire des ménages est plutôt pauvre et centré sur les céréales et que la plupart des produits agricoles sont commercialisés.

2-6 Assainissement :

A l'intérieur de la ville, dans les ménages, il existe surtout des latrines à fosses humides, des latrines à fosses sèches, des latrines surélevées et des eaux usées (eau de toilettes et de ménages) et des eaux de pluies.

L'évacuation des excréta : à cause des moyens limités, ils sont souvent déversés à ciel ouvert dans les rues. Ce qui pose un problème de salubrité et d'assainissement.

3 Période d'étude

La récolte des données sur terrain s'est déroulée du 02 août 2009 au 14 février 2010

4 Population de l'étude

L'étude a porté sur les enfants qui ont été conduits en consultation au centre de santé, présentant des signes cliniques évocateurs de paludisme simple et résidant

dans la zone d'étude indiquée. Ont été inclus les patients âgés de 6 mois à 59 mois présentant une goutte épaisse (GE) positive ou des signes pathognomoniques du paludisme simple et répondant aux critères d'inclusion du protocole.

4-1 Echantillonnage

L'étude a concerné un échantillon de 213 enfants âgés de 6 à 59 mois

Calcul de la taille de l'échantillon :

La taille de l'échantillon requise a été calculée en appliquant la formule suivante, le phénomène étudié étant considéré pas rare.

calcul de la taille de l'échantillon

Pour cette étude nous avons procédé à un échantillonnage randomisé. Le calcul de l'échantillon a été fait sur la base d'une étude de prévalence le taux global des effets attendus pour les deux médicaments a été fixé à 67% [41]. L'échantillon a été déterminé selon la formule suivante

$$N = 4 p (1 - p) / a^2$$

- a est le niveau de signification à 95% (0,05)

- p la prévalence des effets indésirables chez les enfants (67%=0,67)

Ainsi, N= 292 pour les deux formes du CTA avec 146 pour Coartem[®] et 146 pour Coartesiane[®]

5 Déroulement de l'étude

La Première étape : elle a consistée à prise de contact avec le personnel du CSREF, le comité de gestion du CSRef, les autorités administratives, politiques et religieuses, les organisations locales de lutte contre le paludisme, et les notables du site d'étude.

La deuxième étape cette étape a consistée à l'organisation du travail et de la réparation des taches. Ainsi, un médecin ou interne a été chargé de l'interrogatoire, de l'inspection, de la palpation et de l'auscultation. Les sujets susceptibles de remplir les critères d'éligibilité ont été brièvement informés du prélèvement sanguin à faire pour la confection de la goutte épaisse s'il ya eu lieu ; ils ont reçu sur place et

gratuitement les CTA (Coartem Comprimé dispersible ou coartesiane poudre pour suspension buvable).

La troisième étape ou étape d'assentiment.

Le médecin ou l'interne du centre de santé a été chargé d'obtenir le consentement éclairé des tuteurs répondant aux critères d'inclusion et de remplir les fiches d'enquête après avoir effectué un examen clinique. Une mascotte (enseignant, conseiller villageois ou communal, si indisponible guide local ou infirmière) a joué le rôle de témoin au moment de l'inclusion et a été chargé aussi de retrouver certains inclus absents pendant les jours de suivi actif.

6 Mesures de sécurité

Tous les sujets ont été contrôlés pendant 3 jours afin de détecter un développement potentiel d'événements indésirables. Tous les événements indésirables ont été suivis jusqu'à résolution.

7 Tableaux récapitulatifs de l'étude

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

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

Les malades non vus le jour du rendez-vous vont être systématiquement cherché par les guides locaux.

8 Critères d'inclusion, de non inclusion et de retrait de l'étude

Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude les enfants qui ont présentés les caractéristiques suivantes:

- âgés de 06 à 59 mois,
- pesant entre 5 kg et 15 kg,
- consulter au centre de santé de référence
- capables de recevoir un traitement par voie orale,
- avoir une température corporelle axillaire supérieure à 37,5 degrés Celsius ou notion de la fièvre au cours des 24 heures précédentes,
- avoir une infection *P. falciparum*
- obtenir un consentement éclairé signé, soit par eux-mêmes, soit par leur parent / tuteur légal respectif.

Critères de non inclusion

- présence de paludisme grave ou compliqué [2]
- pathologie concomitante sévère, ou qui nécessitait un suivi médical incompatible avec l'étude.
- allergie à l'un quelconque des composants des médicaments
- prise d'un des antipaludiques de l'étude dans les 28 jours précédant l'inclusion.

Critères de retrait

- Retrait de consentement;
- Effets indésirables graves;
- Résultats d'analyse biologique anormaux cliniquement significatifs liés à la maladie ou non;
- Réponse thérapeutique non satisfaisante;
- Patient perdu de vue;
- Décès;

- Violations graves du protocole

Les patients qui ont arrêté leur participation à l'étude avant la fin de la période de suivi n'ont pas été remplacés

9 Méthode :

9-1 Matériels nécessaire au poste de suivi clinique:

un thermomètre, un pèse personne, un mètre ruban, un brassard, un stéthoscope
une blouse pour le personnel, des gants en latex, des tampons d'alcool, un garrot
une poubelle, une table de consultation.

9-2 Données cliniques

Les données cliniques ont été recueillies par interrogatoire couplé à un examen physique complet des sujets par le médecin généraliste ou l'interne de l'équipe de recherche. Après les informations sociodémographiques, les renseignements suivants ont été recueillis auprès des enfants ou de leur parents/tuteur :

Les antécédents de fièvre : toute épisode de fièvre antérieure à la maladie actuelle, qu'elle soit documentée ou non.

Les antécédents de convulsion : toute épisode de convulsion antérieure à la maladie actuelle qu'elle soit documentée ou non.

Les plaintes : troubles fonctionnelles perçus par le malade lui-même.

Les geignements : cris plaintifs poussé généralement sans coulée de larme par les enfants.

Urines jaunies : coloration anormalement jaune des urines.

Hypotonie : diminution de la tonicité musculaire

Vomissement : acte par lequel le contenu de l'estomac est violemment rejeté par la bouche

Insomnie : absence de sommeil

Sueurs : liquide aqueux d'odeur particulière secrété par les glandes sudoripares de la peau.

Anorexie : perte ou diminution de l'appétit.

Rhinorrhée : écoulement de liquide par le nez en dehors de tout phénomène inflammatoire.

Céphalées : douleur paroxystique caractérisé par une brûlure localisée à une moitié du crâne

Symptômes mineurs : plainte d'intensité modérée et souvent inconsistantes

Les principales variables mesurées ont été : la température et le poids.

- Prise de la température axillaire :

La mesure de la température axillaire a été effectuée avec un thermomètre électronique ou un thermomètre à mercure placé sous l'aisselle. Toute température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ était considérée comme une fièvre.

- Prise de poids :

La pesée a été effectuée à l'aide d'une balance, le poids était exprimé en kilogramme. La double pesée a été souvent utilisée.

9-3 Traitement

Deux présentations à base d'artémisinine ont été comparées. **Coartem® 20mg/120mg** plaquette de 6 comprimés dispersibles administré à 1 comprimé le matin et le soir pendant 3 jours. Et **Coartesiane® 180mg/1080mg** poudre pour suspension buvable de 60ml administré au poids de l'enfant X 4/3 par jour pendant 3 jours. Les sujets étaient attribués à un des deux protocoles de traitement de l'étude, conformément à leur ordre d'inclusion. Tous les traitements ont été administrés aux patients en conforment aux directives de poids établis. Les premières doses ont été administrés au centre de santé par un personnel, un interne ou une infirmière. Si une personne vomissait dans les 30 minutes suivant l'administration de la dose, une seconde dose complète était administrée. Toute fois, en cas de vomissements après 30 à 60 minutes suivant l'administration, seule une demi-dose était administrée à nouveau. Si le patient vomissait à nouveau, il recevait un autre médicament antipaludique par voie parentérale. Pour tous les médicaments, le premier jour du traitement étant J0, un examen clinique a été effectué les jours 1 et 3. En outre les enfants ont bénéficié d'un suivi passif.

9-4 Prise en charge des malades

La prise en charge a été gratuite. Les médicaments ont été retirés à la pharmacie du CSRéf moyennant la présentation d'une ordonnance avec souche délivré audit centre par les prestataires. Toute fois certains parents se sont procuré des médicaments dans les officines privées.

9-5 Mode administration des médicaments

Toutes les doses ont été administrées en fonction du poids de l'enfant, et selon les recommandations du fabricant par un des investigateurs de l'étude. Les comprimés de Coartem[®] ont été pris avec 1/4 de verre d'eau. Une alimentation riche en graisse a été conseillée lors de la prise des médicaments.

9-6 Traitements adjuvants

La fièvre a été traitée par du paracétamol à la dose de 15mg/kg lorsque la température de l'enfant était supérieure à 38,5°C afin d'éviter la survenue de convulsion hyperpyrétique. En outre l'amoxicilline 250mg en suspension et le complexe vitaminé B ont été souvent utilisés.

10 Suivi

La recherche des effets indésirables apparus (interrogatoire et examen physique) a été systématiquement réalisée dès l'administration des produits et notés. Les parents ont été exhortés à ramener les enfants qui ont fait de la fièvre ou ont manifestés un signe ou un besoin inhabituel entre les jours de rendez-vous prévus.

- Si persistance de la fièvre
- Si difficulté de boire et incapacité de manger chez l'enfant
- Si convulsion (révulsion oculaire)
- Si incapacité de s'asseoir
- Si persistance des vomissements
- Si devient inconscient

- Si pâleur ou ictère, s'il y a présence de sang dans les selles (en cas de paludisme avec diarrhée chez l'enfant)

Les enfants ont bénéficié d'un suivi passif.

11 Effet indésirable :

Il a été défini comme toutes réactions nocives et non voulues se produisant soit :

- Aux posologies normalement définies pour l'utilisation par l'homme pour :
 - La prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie
 - La modification d'une fonction physiologique
- Lors d'un usage mésusage du produit.

11-1 L'imputabilité

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

11-2 Effet indésirable inattendu :

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

12 Efficacité et échec thérapeutique

La classification de la réponse thérapeutique (OMS, 2002) a été utilisée) [9]. Cette Classification regroupe la réponse thérapeutique en:

- Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA)
- Échec thérapeutique précoce (ETP);

RCPA: Absence de parasite (corrigée par PCR) le jour 28, quelle que soit la température axillaire, sans que les critères d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif aient été précédemment remplis.

ETP: Développement de signes de danger ou de paludisme sévère le jour 1, le jour 2 ou le jour 3 en présence de parasitémie.

Parasitémie du jour 2 supérieure au parasitémie du jour 0, indépendamment de la température axillaire.

Parasitémie le jour 3 avec une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$.

Parasitémie le jour 3 $\geq 25\%$ de la parasitémie du jour 0..

13 L'observance

Elle a été définie comme le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prise médicamenteuse, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales.

Après l'administration de la première au CSRéf les autres doses ont été administré par les parents/tuteur des enfants et les informations recueillies auprès de ceux-ci nous ont permis de classer les enfants selon une bonne observance ou une mauvaise au traitement. Ont été classés mauvais observants les enfants qui étaient dans l'un des cas ci après :

Absent au RDV des jours de suivi

- Non-respect des prises médicamenteuses
- Erreur de doses (fréquemment rencontrée chez les mères)
- Non-respect de la durée du traitement
- Choix ou association d'un traitement non prescrit (y compris traditionnel)

- Prise de médicaments traditionnels ou de plantes médicinales
- Partage des médicaments
- Oubli d'une prise de médicaments
- Diminution volontaire du nombre de prises ou de comprimés
- Absence de ré administration des comprimés/cuillerée-mesure en cas de rejets (vomissements...)

14 Mécanisme de survenue

Mécanisme idiosyncrasique

Les effets indésirables idiosyncrasiques sont le plus souvent observés chez les patients présentant une anomalie génétique. Ces E.I sont de nature dose dose-dépendants.

Mécanisme immuno-allergique

Les effets indésirables immuno-allergiques surviennent après une sensibilisation de plusieurs jours, ou lors d'un nième contact, et témoignant d'une tentative de protection de l'organisme contre une substance qui lui étrangère ou contre une structure de l'organisme sur laquelle s'est fixé le médicament.

Ces réactions immunitaires relèvent de mécanismes intimes variés, et on ne peut pas en prévoir l'existence par l'expérimentation animale, ni prévoir chez quels sujets (hormis ceux qui l'ont déjà présenté une fois) particuliers ils se développeront, certains sujets se sensibilisant, d'autres non.

Leurs manifestations sont souvent cutanéomuqueuses (urticaire, angioedème, éruptions variées) mais aussi bronchiques ou vasculaires (hypotension, choc), hépatiques, rénales, hématologique (destruction des éléments du sang), ou générales (fièvre, maladie sérique, etc...). La seule prévention possible passe par l'interrogatoire sur le passé médicamenteux.

Effet nocebo [30]

Ils s'observent au cours des essais clinique particulièrement dans le groupe de patients recevant le placebo ne contenant pas de principe actif, habituellement identique dans sa présentation au médicament étudié. Si un effet indésirable est observé chez quelqu'un qui prend le placebo, il s'agira soit d'un événement intercurrent, tout à fait indépendant de la situation, soit d'un événement qui survient du fait de l'interaction entre le malade et le médecin, effet psychogène. Cette interaction entre le médecin et le malade a bien entendu lieu tout autant autour d'un comprimé qui contient un principe actif.

C'est pourquoi chaque fois qu'un effet (non désiré ou désiré) est observé après la prise de médicaments par un individu, on ne sait pas si on observe un effet lié à la molécule active ou un effet placebo / nocebo. C'est de là que découle de nécessité d'essais comparatifs, portant sur des nombres suffisants de sujets.

15 Recueil des données

Toutes les données cliniques et biologiques ont été reportées à chaque visite dans un cahier d'observation individuel appelé fiche de recueil des données .

16 Méthodes statistiques

Plan d'analyse des données

Les données sont étés doublement saisies et réconciliées utilisant Word, Excel et analysées sur SPSS 12.0 la comparaison des paramètres étudiés a été fait en utilisant le test de Chi carré avec un seuil de signification $< 0,05$

17 Considerations éthiques

Protection des sujets humains

- Rationnel de la sélection des sujets

Du fait de l'indication thérapeutique des CTA, nous avons décidé d'inclure seulement les enfants de 06 à 59 mois.

Le prélèvement de sang capillaire se justifie par l'identification et la quantification de l'espèce *falciparum*. L'ensemble de ces activités était nécessaire pour atteindre les objectifs de l'étude.

- Méthodes et procédure de recrutement

Notre étude était de type prospectif avec un recrutement passif. Tous les sujets âgés de 06 à 59 mois consultant au CS Ref de Niono ou du CSCom central de la dite ville pour lesquels une infection à *Plasmodium falciparum* non compliqué ont été inclus dans l'étude. Les infirmiers du CSCom central de Niono ont été invités à nous référer les cas de paludisme simple.

- Evaluation des Risques/disconforts et bénéfices liés à la participation

-Effets liés aux prélèvements de sang

Les risques liés aux prélèvements de sang ont été minimes. La prise de sang pouvait être désagréable et laisser éventuellement des bleissures et, dans de rares cas, entraîner des évanouissements, la quantité maximale de sang prélevée n'accédera pas 0.5 ml. Pour les sujets sérieusement anémiés ou hydratés, une plus faible quantité de sang ou aucun prélèvement n'a été fait.

-Effets non désirables liés au traitement par les antipaludiques.

Tous les traitements ont été de type standard, recommandés et non expérimentaux. Les effets secondaires liés à l'utilisation de ces médicaments ont été généralement supportables. En cas d'intolérance ou de survenue d'échec thérapeutique avéré et d'effets indésirables insupportables, nous avons procédé soit au changement de produit ou de correction de l'effet par d'autres médicaments (antiH1, antiémétiques etc) respectivement. Notre but a été de ce fait la détermination de la fréquence de ces effets indésirables connus et/ou inattendus au cours de l'utilisation des CTA.

- Bénéfices

Le ratio Risque/bénéfice était en faveur de l'étude car le seul risque a été la prise d'une faible quantité de sang. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement adéquat et d'un suivi médical approprié pour l'identification d'éventuels effets indésirables.

- Alternatives à la participation

L'alternative à la participation à cette étude était la non participation. Certains parents d'enfants ont refusé de faire participer leur(s) enfant(s) à l'étude malgré un diagnostic de paludisme confirmé par notre équipe. A cause de la létalité de *Plasmodium falciparum*, nous avons fournis à de tels patients un traitement complet à base d'artémisine même s'ils n'ont pas été inclus dans le protocole.

- Description du processus d'assentiment

- Consentement éclairé

Un consentement éclairé a été obtenu des parents des enfants souffrant de paludisme et âgé de 6 à 59 mois pour l'étude. L'assentiment était écrit en Français qui est la langue officielle au Mali. Du fait que beaucoup de consentants ne pouvaient pas lire le Français, un consentement oral a été administré en langue locale et en présence d'une troisième personne utilisé comme témoin. En plus du médecin investigateur administrant le consentement, l'interne investigateur a pu peut également servir de témoins dans l'administration du consentement. Leur rôle dans le processus de consentement a été bien documenté.

- Méthodes de gestion et confidentialité des données

En plus de l'inclusion dans le protocole, tous les patients ont disposés d'un numéro d'identification unique. Le document de consentement a servi à faire le lien entre ce numéro, le nom et la signature du consentant ou son empreinte digital. Le dossier, les données et les prélèvements biologiques ont portés ce numéro d'identification. Aucun nom n'a figuré sur ceux-ci, ce qui fait que le personnel impliqué dans la saisie des données n'a eu accès à aucun nom ce qui a permit d'assurer la confidentialité des patients.

18 Impacts souhaités de l'étude des EI des deux CTA

Pour le patient:

Une meilleure utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et une adéquate prise en charge des effets indésirables dus à la prise de ces médicaments

Pour la communauté :

Une diminution de la morbidité et de la mortalité

La protection des nouveaux patients

Pour les professionnels de la santé :

Une plus grande capacité à détecter un effet indésirable.

Une amélioration continue de l'utilisation optimale des médicaments à base de CTA

Pour les systèmes de réglementation et de soins :

De plus amples informations disponibles pour prendre les décisions.

Une détection des dysfonctionnements.

L'amélioration des procédures de qualité.

L'amélioration de l'usage rationnel du médicament.

Pour les programmes de santé :

Une réduction des échecs et des résistances aux traitements.

Une amélioration de la pratique clinique.

Une meilleure confiance du public dans les programmes de santé.

RÉSULTATS

1 Caractéristiques sociodémographiques des enfants

Les sujets inclus étaient au nombre de 213 dont 117 enfants pour le Coartem[®] comprimé dispersible 20/120 mg et 96 patients pour le Coartesiane[®] poudre pour suspension buvable 180/1080mg

Dans le groupe d'enfants traités par Coartem[®], 91 enfants ont eu une bonne observance du traitement tandis que dans celui du Coartesiane[®], ils ont été 75.

Tableau IV : Répartition des enfants par protocole de traitement selon leur âge.

Age	Coartem [®] Cp Dispersible		Coartesiane [®] PSB	
	N(117)	%	N(96)	%
06 – 12	24	20,51	31	32,29
13 – 19	17	14,52	15	15,62
20 – 26	21	17,9	8	8,83
27 – 33	6	5,12	0	0,0
34 – 40	12	10,25	11	11,45
41 – 47	8	6,83	2	2,08
48 – 54	17	14,52	11	11,45
55 – 59	12	10,25	18	18,75
Total	117	100	96	100

La tranche d'âge des enfants de 06 à 12 mois était la plus représentée dans les deux protocoles de traitement au cours de notre étude avec 20,51 % pour les enfants traités par le Coartem[®] et 32,29 % pour ceux par le Coartesiane[®]. Aucun enfant de de la tranche d'âge de 27 à 33 mois n'a été inclus dans le groupe du Coartesiane[®]

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

Poids	Coartem® Cp Dispersible		Coartésiane® PSB	
	N(117)	%	N(96)	%
5,0 – 7,0	5	4,27	15	15,62
7,1 – 9,0	33	28,2	26	27,08
9,1 – 11,0	35	29,9	21	21,87
11,1 – 13,0	20	17,09	7	7,29
13,1 – 15,0	24	20,51	27	28,12
Total	117	100	96	100

Les enfants de groupe de poids de 9,1 à 11 kg ont été les plus représentés avec 29,9 % dans le groupe traité par le Coartem® et dans celui du Coartésiane® les 13,1 à 15 kg ont été les plus représentés avec 28,12%.

2 Les Antécédents morbides

Tableau VI : Répartition des enfants selon les antécédents de convulsion

Antécédents Convulsion	Coartem® Cp dispersible		Coartésiane® PSB	
	N(117)	%	N(96)	%
OUI	28	23,9	14	14,6
NON	89	76,1	82	85,4
Total	117	100	96	100

Les enfants sous Coartem ont eu au moins un antécédent de convulsion avec 23,9% contre 14,6% pour ceux sous Coartésiane ($X^2 = 2,911$; $p = 0,088$). Cependant les étiologies de ces convulsions ne sont pas déterminées.

3 Méthodes de diagnostic du paludisme des enfants à l'inclusion

Pour étayer le diagnostic, un examen complémentaire basé essentiellement sur la goutte épaisse a été demandé régulièrement au cours de la consultation, certains parents d'enfants n'ont pas pu honorer les frais de la réalisation de la goutte épaisse. Un test de dépistage rapide du paludisme à *Plasmodium falciparum* gratuit a été pratiqué. Pour certains le diagnostic du paludisme n'a été que clinique.

Tableau VII : Répartition des enfants selon la réalisation de la goutte épaisse au Jo

Goutte épaisse	Nom du CTA			
	Coartem® Cp dispersible		Coartesiane® PSB	
	N(117)	%	N(96)	%
OUI	46	39,3	44	45,8
NON	71	60,7	52	54,2
Total	117	100	96	100

Au cours de l'étude 39,3% des enfants sous Coartem ont bénéficié de la réalisation d'une goutte épaisse pour la confirmation du paludisme contre 45,8% de ceux sous Coartesiane ($X^2= 0,918$; $p=0,338$)

Tableau VIII : Répartition des enfants selon Réalisation du TDR au Jo

TDR	Nom du CTA			
	Coartem [®] Cp dispersible		Coartésiane [®] PSB	
	N(117)	%	N(96)	%
OUI	32	27,4	19	19,8
NON	85	72,6	77	80,2
Total	117	100	96	100

Un test de dépistage rapide a été utilisé pour la confirmation du paludisme chez 27,4% des enfants sous Coartem contre 19,8% de ceux sous Coartésiane ($X^2=1,654$; $p=0,198$).

Tableau IX : Répartition des enfants selon la présomption de paludisme au Jo (enfants qui n'ont bénéficié d'aucun test biologique pour le diagnostic du paludisme)

clinique	Nom du CTA			
	Coartem [®] Cp dispersible		Coartésiane [®] PSB	
	N(117)	%	N (96)	%
OUI	41	35,0	34	35,4
NON	76	65,0	62	64,6
Total	117	100	96	100

Le diagnostic du paludisme a été porté par la clinique seule dans 35% des cas chez les enfants traités par le Coartem[®] et 35,4% pour ceux traités par le Coartésiane[®]. ($X^2= 0,003$; $p=0,955$)

4 La symptomatologie clinique à l'inclusion

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

	Coartem [®] Cp Dispersible		Coartésiane [®] PSB	
	N(117)	%	N(96)	%
< 37,5°C	15	12,8	13	13,53
≥37,5°C	102	87,2	83	86,47

La majorité des enfants inclus étaient fébriles avec une température axillaire supérieur ou égale à 37,5°C chez 87,2% et 86,47% selon le groupe d'enfants traité par le Coartem et le Coartésiane de traitement. Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre les états fébriles et non fébriles.

($X^2= 1,659$; $p=0,198$)

Tableau XI : Répartition des enfants selon les symptômes présentés au J0

Hormis la fièvre d'autres symptômes ont été retrouvés chez les enfants à l'inclusion.

signes présentés par le patient avant CTA	nom du CTA utilisé			
	Coartem [®] cp dispersible		coartésiane [®] PSB	
	N (117)	%	N(96)	%
Geignement	49	41,9	26	27,1
Hypotonie	18	15,4	24	25
Céphalées	25	21,4	10	10,4
Insomnie	3	2,6	6	6,2
troubles digestifs	3	2,6	1	1,0
Anorexie	3	2,6	12	12,5
Sueurs	8	6,8	3	3,1
Rhinorrhée	1	0,9	0	0,0
Symptômes mineurs	7	6,0	14	4,6
Total	117	100	96	100

Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés à l'inclusion ont été par ordre de fréquence, les geignements (41,9%), les céphalées (21,4%), l'hypotonie (15,4%) dans le groupe de traitement avec le Coartem[®] et dans celui du Coartésiane[®] les geignements (27,1%), l'hypotonie (25%) et l'anorexie (12,5%) étaient les plus représentés.

5 Observance du traitement

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

Après la première dose administrée au centre de santé de référence les parents ou accompagnants d'enfants avaient la charge d'administrer le restant du traitement à domicile. Au cours de l'étude 47 cas de non-observance ont été observés.

Qualité de l'observance	Coartem [®] Cp Dispersible		Coartesiane [®] PSB	
	N(117)	%	N(96)	%
Non observance	26	22,2	21	21,9
Bonne Observance	91	77,8	75	78,1
Total	117	100	96	100

Une bonne observance du traitement a été rapportée au cours du traitement avec Coartem[®] à 77,8 % contre 78,1% de bonne observance avec le Coartesiane[®]. ($X^2=0,04$; $p=0,952$)

Tableau XIII : Répartition des enfants selon les motifs de l'inobservance

Observance	Coartem [®] Cp dispersible		Coartesiane [®] PSB	
	N(26)	%	N(21)	%
Absent au RDV J1	4	15,38	4	19,04
Absent au RDV J3	2	7,69	9	42,85
Absent au RDV J1+J3	6	23,07	2	9,52
Omission de prise	5	19,23	0	0,0
Arrêt du traitement	9	34,61	6	28,57
Total	26	100	21	100

Chez les enfants traités par le Coartem[®] Les raisons de non observance du traitement ont majoritairement leur arrêt par échec thérapeutique avec 9 cas sur 26 soit 34,61% ainsi que pour le Coartesiane[®] avec 6 cas sur les 21 soit 28,57%

6 Effets indésirables observés

Au cours de notre étude les enfants qui ont été traités par le Coartem® Cp dispersible et le Coartesiane® poudre pour suspension buvable disponible au CSRéf ont présenté des effets indésirables, cependant aucune preuve d'imputabilité des effets observés après la prise de ces médicaments n'a été démontrée.

Nous avons observé une augmentation du nombre d'enfants ayant présenté effets indésirables de J0 à J3.

Au J0, une fréquence globale de 23,9% (51/213) d'effets indésirables a été observée dans les deux groupes de traitements. Les fréquences d'effets indésirables ont été de 38% (81/213) et 37,6% (80/213) du J1 au J3 respectivement. Les fréquences des effets indésirables observés chez les deux groupes par période (J0-J3) sont présentées dans le tableau XII

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

Période Produit	J0		J1		J3	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	pourcentage	Fréquence	pourcentage
Coartem® Cp Dispersible	24	47,06	40	49,38	40	50
Coartesiane® PSB	27	53,94	41	50,62	40	50
Total	51	100	81	100	80	100
	p=0,195		p=0,202		p=0,262	

Nous n'avons pas observé une différence statistiquement significative des fréquences des effets indésirables entre les jours de suivi.

Tableau XV : Répartition des enfants selon Effets indésirables observés par le coartem[®] comprimé dispersible

Effets indésirables observés	J0		J1		J3	
	N(117)	%	N(117)	%	N(117)	%
Goût désagréable	16	13,7	6	5,1	3	2,6
Vomissement	3	2,6	1	0,9	2	1,7
Vertige	2	1,7	1	0,9	0	0
Somnolence	1	0,9	3	2,6	3	2,6
Tremblement	1	0,9	0	0,0	0	0,0
Anorexie	1	0,9	1	0,9	1	1,7
Urines foncés	0	0,0	9	7,7	8	6,8
Fièvre	0	0,0	3	2,6	3	2,6
Convulsion	0	0,0	1	0,9	2	1,7
Prurit	0	0,0	1	0,9	2	1,7
Somnolence+céphalées	0	0,0	2	1,7	3	2,6
Vomissement+ céphalées	0	0,0	1	0,9	0	0,0
Nausées	0	0,0	1	0,9	0	0,0
Anorexie+fièvre	0	0,0	0	0,0	1	1,7
Constipation+urines foncées	0	0,0	0	0,0	2	1,7
Vertige+fièvre	0	0,0	0	0,0	2	1,7

Hormis le cas de tremblement, tous les effets observés à J0 ont été retrouvés à J1 et J3.

**Tableau XVI Effets secondaires observés/coartésiane® dispersible
 Protocole de traitement B**

Effets indésirables observés	J0		J1		J3	
	N(96)	%	N(96)	%	N(96)	%
Goût désagréable	16	16,7	5	5,2	1	1,0
Vomissement	9	9,4	5	5,2	1	1,0
Anorexie	2	2,1	7	7,3	3	3,1
Tremblement	0	0,0	5	5,2	0	0,0
Céphalées	0	0,0	2	2,1	0	0,0
Urines foncés	0	0,0	1	1,0	7	7,3
Fièvre	0	0,0	1	1,0	3	3,1
Convulsion	0	0,0	0	0,0	1	1,0
Prurit	0	0,0	2	2,1	0	0,0
Constipation	0	0,0	1	1,0	1	1,0
Aphtes buccaux	0	0,0	0	0,0	2	2,1
Nausées	0	0,0	2	2,1	0	0,0
Anorexie + fièvre	0	0,0	1	1,0	1	1,0
Météorisme	0	0,0	0	0,0	1	1,0
Somnolence +urines foncées	0	0,0	0	0,0	2	2,1
Fièvre + urines foncées	0	0,0	0	0,0	1	1,0
Constipation + urines foncées	0	0,0	0	0,0	1	1,0
Urine jaunie + céphalées	0	0,0	0	0,0	2	2,1
Hypersalivation	0	0,0	0	0,0	1	1,0
Nausées + anorexie	0	0,0	0	0,0	2	2,1

A J0 le goût désagréable du produit a été l'effet indésirable le plus observé avec 16 cas soit 16,7% des enfants.

A J1 l'anorexie a été le principal effet indésirable rapporté avec 7 cas soit 7,3%

A J3 nous avons observé les urines foncées chez 7,3% des enfants représentant l'effet indésirable le plus fréquent ce jour,

7 Catégorisation des effets indésirables observés

Tableau XVII Classification des effets indésirables selon la fréquence/Coartem® dispersible

Effets indésirables	Fréquent	Occasionnel	Rare
	> 5%	0,1% à 5%	< 0,1
Goût désagréable	X		
Urines foncées	X		
Fièvre	X		
vomissement		X	
somnolence		X	
Vertige		X	
Anorexie		X	
Somnolence +céphalées		X	
Prurit		X	
Constipation + urines foncées		X	
Vertige + fièvre		X	
Anorexie + fièvre		X	
Vomissement + céphalées		X	
Convulsion		X	

Trois effets indésirables ont été classés fréquent chez les enfants traités avec le coartem® dispersible

**Tableau XVIII Classification des effets indésirables selon la fréquence
 Coartésiane[®] suspension**

Effets indésirables	Fréquent:	Occasionnel	Rare
	> 5%	0,1% à 5%	< 0,1
Goût désagréable	X		
Tremblement	X		
vomissements	X		
anorexie	X		
Urines foncées	X		
Vertige		X	
Céphalées		X	
Fièvre		X	
Convulsion		X	
Prurit		X	
Constipation		X	
Aphtes buccaux		X	
Nausées		X	
Météorisme		X	
hypersalivation		X	
Nausées anorexie		X	
Urines foncées + céphalées		X	
Constipation urine foncée		X	
Fièvre urines foncés		X	
Somnolence urines foncées		X	

Cinq effets indésirables fréquents ont été observés chez les enfants traités avec le coartésiane[®]

Catégorisation des effets selon qu'ils soient attendus ou inattendus

Effets indésirables inattendus

Les effets observés chez les enfants sous Coartem[®] que nous n'avons pas rencontré dans la littérature sont indiqués dans le tableau

Tableau XIX Fréquence des effets indésirables inattendus du Coartem[®]

Effets	J0		J1		J3	
	N	%	N	%	N	%
Goût désagréable	16	13,7	6	5,1	3	2,6
Tremblement	1	0,9	0	0	0	0
Urines foncées	0	0,0	9	7,7	8	6,8
Convulsion	0	0,0	1	0,9	1	1,7

Nous avons trouvé 5 effets indésirables parmi les 117 enfants traités avec le Coartem[®] qui nous paraissent inattendus

Tableau XX : Effets indésirables inattendus du Coartesiane[®]

Effets	J0		J1		J3	
	N	%	N	%	N	%
Goût désagréable	16	6,7	5	5,2	1	1,0
Tremblement	0	0	5	5,2	0	0
Urines foncées	0	0	1	1,0	7	7,3
Convulsion	0	0	0	0	1	1,0
hypersalivation	0	0	0	0	2	2,1

Nous avons observés cinq effets indésirables inattendus avec le Coartesiane[®]

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

évolution des effets secondaires	nom du CTA utilisé			
	Coartem [®] cp dispersible		Coartesiane [®] PSB	
	N(61)	%	N(59)	%
guérison sans traitement	32	52,41	42	71,18
guérison des troubles avec traitement	18	29,5	13	22,03
absent au RDV J	3	4,91	0	0,0
absent au RDV J3	2	3,28	0	0,0
absent au RDV J1 et J3	4	6,55	3	5,04
mise en jeu du pronostic vital	2	3,28	1	1,69
Décès	0	0,0	0	0,0
Total	61	100	59	100

Les effets indésirables observés ont nécessité un traitement médical dans 15,4 % pour le Coartesiane[®] contre 13,5 % pour le Coartem[®].

Une mise en jeu du pronostic vital a été observé chez 2 (1,7 %) enfants traités avec coartem[®] et 1 (1,0 %) dans le groupe traité par le Coartesiane[®].

Tableau XXII : Médicaments utilisés pour le Traitement des effets indésirables observés

médicament utilisé pour traiter l'effet observé	nom du CTA utilisé			
	Coartem [®] cp dispersible		Coartesiane [®] PSB	
	N(117)	%	N(96)	%
vogalène injectable 10 mg	5	4,3	5	5,2
multivitamine SP	1	0,9	2	2,1
novalgin 500mg injectable	2	1,7	1	1,0
augmentation dose de paracétamol	2	1,7	1	1,0
sérum glucosé10%	3	2,6	0	0,0
prométhazine SP	2	2,6	0	0,0
amoxicilline 250 mg SP	0	0,0	1	1,0
diazépam 10 mg injectable	0	0,0	1	1,0
Aucun	102	87,2	85	88,5
Total	117	100	96	100

Le vogalène injectable 10 mg était le médicament le plus utilisé pour le traitement des effets indésirables observés avec le Coartem[®] avec 4,3% contre 5,2 % avec le Coartesiane[®]

Tableau XXIII : Répartition des enfants selon le nombre de jours d'hospitalisation.

Au cours de l'étude 6 cas d'hospitalisation dans le protocole de traitement A et 3 cas dans le protocole de traitement B ont été observés.

nombre de jours d'hospitalisation	nom du CTA utilisé			
	Coartem® cp dispersible		coartesiane® PSB	
	N(117)	%	N(96)	%
1	1	0,9	0	0,0
2	3	2,6	2	2,1
3	1	0,9	1	1,0
6	1	0,9	0	0,0
Aucune	111	94,9	93	96,9
Total	117	100	96	100

Le traitement des effets indésirables observés a nécessité une hospitalisation dont la durée du traitement était le plus fréquemment de 2 jours.

8 Echec thérapeutique des CTA

Nous avons observé 16 cas d'échec thérapeutique (9 pour coartem et 7 pour coartesiane), les CTA ont été remplacés par un traitement par voie parentérale (Tableau XVIII).

Tableau XXIV : antipaludéen par voie parentérale utilisé en remplacement des CTA

Antipaludique voie parentérale	nom du CTA utilisé			
	Coartem® CP dispersible		coartesiane® PSB	
	N(9)	%	N(7)	%
artesiane 20mg injectable	5	55,55	5	71,42
quinine 200mg injectable	4	44,44	2	28,57
Total	9	100	7	100

L'artesiane injectable 20mg en IM et la quinine injectable 200mg en perfusion dans un sérum glucosé 10% ont été les deux antipaludéens utilisés pour substituer le CTA.

DISCUSSION

Avec l'émergence généralisée de la résistance du *P. falciparum* à la chloroquine (CQ) et à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP), la plupart des pays africains ont adoptés des thérapies combinées basées sur l'artémisinine (ACT/CTA, pour Artemisin-based combination therapy) comme traitement de première intention du paludisme non compliqué. Bien que plusieurs types de combinaisons CTA existent, deux seulement ont été incorporées dans la politique national de lutte contre le paludisme : l'artesunate-amodiaquine (AS/AQ) et l'artéméter-lumefantrine (AL), l'une ou l'autre représentant la thérapie recommandée pour le traitement du paludisme non compliqué.

Au Mali deux formulations pédiatriques de CTA à base d'AL: le Coartem® comprimé dispersible et le Coartesiane® poudre pour suspension buvable sont utilisés pour le traitement du paludisme non compliqué. Au moment où la situation sanitaire exigeait un changement vers les CTA, peu de données traitant des effets indésirables des diverses combinaisons étaient disponibles.

Cette étude prospective, unicentrique, a eu pour but d'étudier les effets indésirables liés à l'utilisation de deux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) dans le centre de santé de référence du cercle de Niono, le Coartem® comprimé dispersible et le Coartesiane® poudre pour suspension buvable, Chez des enfants ayant un accès palustre simple à *P. falciparum* et âgés de 06 à 59 mois. Elle s'est déroulée du 02 août 2009 au 14 février 2010 au CSRéf de Niono situé en 4^{ème} région du mali dans la zone de l'un des plus grands projets d'aménagement hydro-agricole de l'Afrique subsaharienne Niono est un site sentinelle de la lutte contre le paludisme au Mali

Une étude entomologique menée à Niono de mars 1999 à janvier 2001 a affirmée que la densité larvaire variait en fonction des stades de développement du riz. La population vectrice était composée de 78,8 % de *Anopheles gambiae* sl (n=292 773) contre 29,2 % de *Anopheles funestus* [15]. La capacité vectorielle moyenne pour les

deux espèces dans la localité était de 0,70. Elle subissait des variations spatio-temporelles significatives et IS était égale à 4.89.

Notre étude a été interrompue avant d'avoir atteint l'échantillon prévu (292 soit 146 pour le Coartem[®] et 146 pour le Coartesiane[®] car les inclusions se raréfiaient. Au début de notre étude, le CSCOM central de la ville de Niono siégeait dans l'enceinte du CSRéf pour raison de travaux, avec la réouverture des locaux du CSCOM central fermé au préalable les cas de paludisme simple n'étaient plus systématiquement pris en charge au CSRéf. En outre une rupture de stock de coartesiane[®] a entraîné un plus grand nombre d'inclus dans le groupe traité par le coartem[®] (117/96)

Méthodes :

Les enfants qui se sont présentés au CSRéf avec des symptômes évocateurs de paludisme et/ou un dépistage par goutte épaisse ou TDR positif étaient éligibles et inclus dans l'étude si les critères suivants étaient remplis: 1) âge de 6 mois à 59 mois ; 2) poids $\leq 5\text{kg}$ et $\geq 15\text{kg}$; 3) pyrexie des dernières 24 heures ou température axillaire $\geq 37^\circ\text{C}$; 4) pas d'historique d'effets secondaires graves suite à un traitement médicamenteux; 5) aucune preuve d'une maladie concomitante; 6) déclaration du consentement éclairé par un Parents ou un tuteur 7) pas de signes de danger ou d'éléments de preuves signalant un paludisme grave

L'interne ou une infirmière a administré les médicaments de l'étude conformément aux directives de poids établies pour les fractions de comprimés. Les médicaments ont été administrés oralement de la façon suivante: AL (Coartem[®], Novartis, comprimé dispersible de 20mg artémether/120mg lumefantrine), administration d'un comprimé le matin et d'un comprimé le soir pendant 3 jour de suite. AL (Coartesiane[®], Dafra, poudre pour suspension 180mg d'artémether/1080mg de lumefantrine). La poudre jaune était diluée avec de l'eau jusqu'à un niveau indicatif figurant sur le flacon équivalent à 60 ml de solution. La dose a été calculée en fonction du poids corporel 4mg / kg pour les 3 jours. Le coartem[®] a été administré avec de l'eau.

Des observations ont été faites directement sur le site de l'étude le J0. Après la dose initiale, après un temps d'environ 30 minutes les enfants ont été examinés, et une nouvelle dose administrée en cas de vomissement. Du paracétamol suspension à 250 mg pour 3 jours a été prescrit à certains enfants pour le traitement des symptômes fébriles.

Les parents ou tuteurs des enfants ont été invités à revenir avec les enfants pour le suivi le jour J1 et J3 et n'importe quel autre jour s'il se passait quelque chose d'inhabituelle.

- **Les limites de notre étude :**

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

- **Les forces de notre étude :**

- La disponibilité des médicaments de l'étude et du TDR
 - La réalisation de l'étude en zone de forte endémicité palustre
- Toutefois, la réalisation de telles études est un pré requis pour la mise en œuvre à l'échelle nationale de connaissances efficaces visant
- Détecter précocement les Effets indésirables nouveaux des CTA
 - Détecter les augmentations de fréquence des EIM connus des CTA
 - Identifier les facteurs de risque et les mécanismes pouvant expliquer ces effets
 - Evaluer le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des CTA
 - Diffuser les informations nécessaires à l'amélioration de la prescription et de la réglementation du médicament

La population d'étude

La plupart des études ou essais thérapeutiques sur les molécules antipaludiques ont été menés chez des enfants de six mois à 10ans. Nous avons choisi la tranche d'âge de 06 mois à 59 mois pour notre étude afin de mieux adapter les posologies de chaque combinaison recommandée par chacun des laboratoires fabricants.

La tranche d'âge 6- 12 mois a été la plus représentée dans notre échantillon avec 20,51% et 32,29% des enfants inclus respectivement dans le groupe de traitement par le Coartem[®] et Coartesiane[®]. Dans une étude sur le paludisme simple chez des enfants de 06 à 59 mois au Ghana, **Tindanbil [16]** a trouvé que le groupe d'âge 06 à 24 mois a été le plus représenté. Ces résultats sont superposables même si le second a un regroupement d'âge plus étendu.

Dans notre population d'étude, nous avons trouvé que les enfants ont pesé généralement entre 7 et 13 kg ce qui est compatible avec les résultats de **Toure [12]** en 2009 dans une étude sur la malnutrition protéino-calorique dans la même tranche d'âge au CSRéf de Niono qui a obtenu un poids moyen de 9,7 kg.

Les antécédents médicaux :

Bien qu'aucune preuve ne soit donnée pour incriminer un paludisme, dans notre échantillon d'étude et selon le Coartem et le Coartesiane, 14,5 % et 15,6 % des enfants ont eu 6 et 2 antécédents fièvre. De même un antécédent de convulsion a été rapporté chez 23,9 et 14,6% des enfants selon le traitement par le Coartem[®] ou le coartesiane[®]. ces antécédents bien que n'incriminant pas directement le paludisme pourrait s'expliquer par sa forte endémicité du paludisme dans la zone irriguée de l'office du Niger.

Diagnostic biologique :

La goutte épaisse a été réalisée chez 39,3 et 45,8% et le TDR chez 27,4 et 19,8% des enfants selon le protocole A et B. ces résultats sont nettement différents de ceux d'autres études effectuées sur les combinaisons AL au cours desquelles un diagnostic biologique était systématiquement effectué à l'inclusion. Cette situation s'expliquerait par le fait que chaque parent ou accompagnant devrait payer les frais

de réalisation de la goutte épaisse pour son ou ses enfants et aussi par ce que le laboratoire d'examen biomédical de Niono n'effectue la goutte épaisse que pendant les heures de services de journée.

Diagnostic clinique :

Dans notre échantillon d'étude la température axillaire la plus représentée à l'inclusion a été 37,4 °C à 14,52% de cas dans le groupe d'enfants traités avec le Coartem® et 37,6 et 11,45% avec le coartesiane®. Ainsi la plainte la plus fréquente à l'inclusion a été les geignements avec 41,9 et 27,1% selon les traitements avec le Coartem ou le Coartesiane . cet état asymptomatique reflète une caractéristique sémiologique du paludisme dans la zone irriguée de l'office du Niger, mais également observé par **Nwizu et al [17]** de l'état d'Utah aux USA dans une étude menée sur une population d'âge < 7 ans un paludisme asymptomatique chez 33,9% de son échantillon.

Observance du traitement

Nous avons observés une observance à 77,8% chez des enfants inclus dans le groupe traité avec le coartesiane® contre 78,1 % observés dans le groupe traité avec coartesiane®. La meilleure observance du Coartesiane® poudre pour suspension buvable par rapport au Coartem® comprimé dispersible peut s'expliquer par la limitation principale de celui ci qui est son administration bi journalière ou encore et la recommandation d'une alimentation riche en graisse

Observations des effets indésirables :

De J0 à J3, Les effets indésirables observés après la prise des médicaments de notre étude ont sensiblement augmentés avec la durée du traitement. Les enfants ont présenté des effets le plus fréquent à J1 avec 34,18% et 42,70% respectivement pour les traitements avec le Coartem® et le coartesiane®. Dans la majorité des études antérieures réalisés sur les CTA le temps de suivi a été explicitement plus long (28 jours en général) ainsi notre résultat a été nettement inférieur à celle de **Nankabirwa [13]** Kampala en Ouganda dans une étude sur l'association AQ+SP

chez des enfants de 08 à 14 ans à rapporté qu'un effet indésirable à été observé 67% des participants.

Effets indésirables observés par protocole de traitement : Coartem® comprimé dispersible.

Au cours de notre étude nous avons observés que chez les enfants traités avec le Coartem® Cp dispersible disponible au CSRéf de Niono, le gout du produit a été trouvé désagréable à J0 à 13,7%. Ce qui a été une nouvelle observation d'effets indésirables de ce produit car ne figurant pas dans le RCP du Coartem ® poudre pour suspension.

Dans notre échantillon 7,7 % des enfants ont présenté des urines foncées à J1, ce qui est également une nouvelle observation d'effets indésirables du Coartem® Cp dispersible.

Les vomissements ont été observés chez 2,6 % des enfants, ce résultat est comparable à ceux obtenus par **Krudsood et al [18]** à Bangkok en Thaïlande dans une étude sur le Coartem® Cp non dispersible 20/120mg qui a trouvé 2,1% de vomissent dans un échantillon de 49 patients en 2005. Nos résultats nos semblables aussi à ceux de **Dara [19]** dans un essaie clinique multicentrique en Afrique sur le Coartem® cp non dispersible 20/120mg qui a observé des vomissements chez 2,2 % des patients. Comparable autant aux résultats de **Ubertine [3]** qui rapporté 5,2% de vomissements dans une étude mené sur le Coartem ® Cp non dispersible chez 39 enfants 20 /120 mg à Libreville au Gabon en 2006

Le prurit a été observé chez 1,7% des enfants au J1.un résultat similaire a été rapporté par **Ubertine [3]** dans une étude mené sur le Coartem® Cp non dispersible 20 /120 mg à Libreville au Gabon en 2006 sur un échantillon de 39 enfants où 5,4 % au J2 et 1,6% au J3 des inclus ont présenté un prurit.

Les vertiges ont été observés chez 1,7 % des enfants au J1 et J2, des résultats similaires ont été obtenus par **Dara [19]** dans un essai clinique multicentrique en Afrique en 2008 par la présence de vertige chez 2,2 % des patients.

Les convulsions ont été observés chez 1,7% des enfants. Les tremblements et les nausées ont été observés chez 0,9% des enfants.

Au cours de notre étude nous avons observés des effets indésirables couplés au J3 avec 2,6 % de somnolence + Céphalées, 1,7 % de constipation+ urine jaunie et de nausées + anorexie ce qui nous n'avons pas remarqué dans la littérature.

Nous n'avons pas observés certains effets rapportés par d'autres études antérieures notamment : **Manyando et al [20]** en Zambie sur la tolérance du Coartem[®] chez les femmes enceintes a rapporté un avortement chez 1,2 % et une syphilis chez 4,8 % des patients, **Bukirwa et al. [21]** à Kampala en Ouganda en 2008 a obtenu 3 cas de rash cutané sur 581 effets indésirables observés par des antipaludéens.

Effets indésirables observés par protocole de traitement : coartesiane[®] suspension buvable :

Nous avons observé 3 types différents d'effets indésirables différents à J0 qui ont été tous retrouvés pendant toute la durée de l'étude.

A J1 10 nouveaux types différents d'effets indésirables ont été adjoint au 3 déjà présent à J0

A J3 18 types différents effets ont été observé dont 6 nouveaux effets indésirables, nous avons observé également la disparition de 4 effets indésirables qui ont été présent à J1

Nous avons observé dans ce protocole de traitement 1 (1,0%) cas de salivation et 2 cas (2,1%) d'aphtes buccaux qui ont été les seuls observés dans toute l'étude.

Un (1,0%) cas de convulsion a été observé à J3.

Des cas d'effets indésirables couplés ont été observé dans ce protocole de traitement avec 1 cas (1,0%) d'anorexie + fièvre observé à J1 et 6 types d'effets 1(1,0) cas d'anorexie + fièvre, de somnolence + urine jaunie, de fièvre + urine jaunie, de constipation et urine jaunie et 2 cas (2,1%) de urine foncé + céphalées et de nausées + anorexie retrouvés à J1.

Evolution des effets indésirables :

Au cours de notre échantillon 29,5% des effets indésirables observés ont nécessité un traitement médical dans le groupe d'enfant traité avec le Coartem contre 22,03 dans le groupe d'. cela pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des effets indésirables ont été d'intensités modérés et souvent compatibles avec des symptômes paludéens. Une mise en jeu du pronostic vital a été obtenue dans 3,27 des effets indésirables avec le coartem et 1,69% avec coartesiane. Cependant nous n'avons enregistré aucun décès dans notre étude ce qui est en désaccord avec les résultats obtenus par **Otieno et al [22]** au Kenya, qui dans une étude multicentrique réalisé dans 5 pays africains sur le Coartem[®] comprimé dispersible dans une population d'âge < 12 ans et d'un poids corporel compris entre 5 et 35 kg a déplorer 3 décès. Et de ceux de **Premji et al [23]** en Tanzanie sur la combinaison artémether-lumefantrine chez des enfants d'âge similaire a observé 1 décès.

Echec Thérapeutique :

Nous avons observé 16 cas d'échec thérapeutique précoce 9 (7,7%) avec le Coartem et 7 (7,3%) avec le coartesiane. ce résultat reflète une bonne efficacité des médicaments de l'étude avec taux d'efficacité de 92,3 % pour le Coartem[®] CP dispersible et 92,7 pour le Coartesiane[®] poudre pour suspension buvable.

Ces résultats sont en similaires avec ceux de **Zuma [24]** Kisumu, Kenya qui trouva dans une étude réalisée chez les enfants de 06 à 59 mois comparant l'efficacité du Coartem[®] cp dispersible et du Coartesiane[®] poudre pour suspension buvable un taux d'efficacité de 92,6% pour le Coartem[®] Cp dispersible et 95,2% pour le Coartesiane[®] poudre pour suspension buvable. Similaires également à ceux de **Otieno et al [21]** Kisumu au Kenya, qui dans une étude multicentrique réalisé dans 5 pays africains sur le Coartem[®] comprimé dispersible dans une population d'âge < 12 ans et d'un poids corporel compris entre 5 et 35 kg trouva une efficacité à 93,1%.

Nos résultats sont légèrement inférieurs à ceux obtenus par **Adoke et al [25]**, Ouganda dans un essai randomisé comparant l'efficacité du Coartem[®] non dispersible et du hydroartémisinine-piperaquine à obtenu 98,6% d'efficacité pour le Coartem[®] comprimé non dispersible et des 100% d'efficacité avec le Coartesiane[®] PSB obtenu par **Salah et al [26]** au sud Soudan.

Effets inattendus

Au cours de notre étude nous avons observé des effets non rapportés à notre connaissance par les études antérieures. Avec le Coartesiane suspension, l'hypersalivation a été observée chez un enfant à J3. A l'admission Il a présenté les caractéristiques suivantes :

Age : 7 mois, sexe : féminin, antécédents de fièvre : 1, sans antécédents de convulsion, température axillaire à l'admission : 38,3°C, plaintes : troubles digestifs, traitement adjuvant : Paracétamol 250mg suspension.

Aucun traitement médical n'a été institué pour traiter l'hypersalivation.

Toujours avec le coartesiane : un enfant a présenté des aphtes buccaux à J3. A l'admission, Il a présenté les caractéristiques suivantes :

Age : 18 mois, poids : 9kg, antécédents de fièvre :5, sans antécédents de convulsions, température axillaire: 37,3, plaintes : geignements et céphalées, traitement adjuvant : paracétamol 250 mg suspension.

De l'amoxicilline 250mg suspension une cuillère à café pendant 7 jours a été utilisé pour traitement des aphtes buccaux.

Ces effets observés peuvent s'expliquer par le mécanisme idiosyncrasique, c'est-à-dire qu'ils pourraient être des effets qui ne surviennent que chez des gens qui présentent une particularité, qui s'avère souvent, génétique, mais, chez ces sujets particuliers, il s'agit en général d'effets dose-dépendants. Ou encore il pourrait s'agir d'un événement intercurrent, tout à fait indépendant de la situation,

CONCLUSION

Cette étude prospective, unicentrique, avec un suivi à J0, J1 et J3, a été réalisée au Centre de santé de référence de Niono. Deux cent treize enfants de 06 à 59 mois ont été inclus et repartis dans deux différents protocoles de traitement de la manière suivante :

Coartem® comprimé dispersible: 117 enfants

Coartesiane® poudre pour suspension buvable: 40 enfants

Les caractéristiques de base étaient comparables dans les deux protocoles de traitement à l'inclusion

Malgré la faible taille de l'échantillon obtenu et le nombre élevé d'absence au rendez vous, le suivi des patients a pu bien se faire les jours programmés.

Même si les effets indésirables ont été définis très largement comme étant tout effet désagréable médicalement, ceux-ci se sont révélés dans l'ensemble par une intensité modérée et compatible avec les symptômes paludéens. Nous ne disposons d'aucune preuve d'imputabilité des effets indésirables observés, aux médicaments absorbés dans notre étude.

Il ressort de notre étude que :

La fréquence de survenue des effets indésirables les jours J0, J1, J3 étaient similaires entre le Coartem® comprimé dispersible et le Coartesiane® poudre pour suspension buvable : 20,51 % et 28,12 % à J0, 34,18 % et 42,70% à J1, 34,18 % et 41,66 % à J3. Un goût désagréable a été observé avec les deux médicaments de l'étude de façon comparable avec 13,7% et 16,7 % à J0. Nous avons remarqué que la fréquence d'apparition de nouveaux types d'effets indésirables a augmentée avec la durée de l'étude dans les deux bras de traitement de 6 au J0 à 12 à J1 et 13 à J3 pour le Coartem® et 3 à J0, 13 à J1 et 18 à J3 pour le Coartesiane® poudre pour suspension buvable. Nous avons observés des aphtes buccaux et la salivation chez 2,1% et 1,0% des enfants à J3 uniquement dans le groupe d'enfants traités avec le coartesiane. le recours au traitement médical des effets indésirables est comparable

dans les deux formes de traitement 29,5 % et 22,03% des effets indésirables observés

Au cours de notre étude l'efficacité du Coartem® comprimé dispersible a été semblable à celui du Coartesiane® poudre pour suspension buvable avec des taux d'efficacité de 92,3 et 92,7%

Nous avons observé une meilleure observance du Coartesiane® poudre pour suspension par rapport au Coartem ® comprimé dispersible d'une valeur respective de 78,1 % et 77,8%

Ces résultats nous permettent d'affirmer que :

- Les enfants sous Coartem ont présentés moins d'effets au cours de l'étude
- le Coartesiane® a une meilleure observance par rapport au Coartem® .
- l'efficacité des deux médicaments de l'étude est analogue.

RECOMMANDATIONS :

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

Au PNLP

Réaliser une étude de grande envergure sur les effets indésirables des CTA à l'échelle nationale

La réalisation d'une étude d'imputabilité des effets indésirables observés.

Aux autorités politiques

La gratuité de la goutte épaisse pour les enfants de 0 à 59 mois

Au centre de santé de référence de Niono.

La réalisation de la goutte épaisse pendant les services de gardes.

Aux laboratoires fabricant

La fabrication de nouvelles présentations des CTA: injectable, suppositoires, transdermiques.

La promotion des formulations en prise unique journalière

RÉSUMÉ :

Contexte : Avec l'avènement des CTA pour le traitement du paludisme simple au Mali et l'adoption par le PNLP de deux formulations pédiatrique d'une combinaison à base d'Artémether-lumefantrine : le coartem® Cp dispersible et le coartésiane® PSB nous avons choisi d'étudier les effets indésirables liés à l'utilisation de ces combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans le centre de santé de référence du cercle de Niono.

Méthode : L'étude a été menée avec un suivi aux J0, J1 et J3 au CSRéf de Niono. Au total, 213 enfants ont été recrutés, 117 ont été traités avec le coartem® Cp dispersible formant le protocole de traitement A et 96 avec le coartésiane® PSB. Les caractéristiques de base étaient comparables dans les deux protocoles de traitement.

Résultats : La population d'enfants qui présentait les effets accroissait avec la durée du traitement. La fréquence d'apparition de types d'effets augmentait avec la durée du traitement :

Le goût désagréable (13,7 et 17,6 %) à J0, les urines jaunies (6,8 % et 7,3 %) à J3 suivant les traitements par le coartem et coartésiane. les autres effets les plus observés étaient les vomissements (2,6 %), la somnolence (2,6), les vertiges (2,6%) dans le coartem® et dans le coartésiane ce sont l'anorexie (7,3 %), les vomissements (5,2%) et les tremblements (5,2 %).

La salivation (1,0%) a été un effet nouveau observé. Nous avons observé constaté que les effets suivant ont été présents uniquement dans le groupe traité avec le coartésiane : les aphtes buccaux (2,1%) et la salivation (1,0 %).

Les médicaments de l'étude ont une bonne efficacité clinique avec 92,3 et 92,7%, le coartésiane® avait la meilleure observance avec 78,1 contre 77,8 pour le coartem®

Conclusion : D'après nos résultats le nombre d'enfants qui présentent des effets indésirables est plus élevé dans le coartem® que dans le coartésiane® et que le nombre d'effets indésirables observés est plus important chez les enfants traités avec le coartésiane®. La prise bi-journalière du coartem® diminue son observance.

Mots clés : CTA, effets indésirables, enfants

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

Bamako, Mali 2009

2 OMS

Rapport mondial sur le paludisme 2001

3 UBERTINE N N

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

4 DIABY L.M.

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

Université de bamako, Thèse de médecine 2008

5 SNOW R, GRERIA CA, NOOR AM? MYINT HYand HAY SI

The global distribution of clinical episodes of plasmodium malaria in Nigeria children.

Trop mzd int health2005; 11:1161-70

6 GREENWOOD BM, BOJANG K, WHITTY CJM, TARGET GAT

Malaria

Lancet2005; 305:1487-98

7 WORLD HEALTH ORGANIZATION

Severe falciparum malaria trans R soc

Trop med hyg 2000; 94:1-90

8 FAUCHER JF,

Antipaludique en reponse à la chilioresistancede plasmodium Falciparum . travaux clinique et parasitologiquesau gabon et au Senegal et revue littéraire.

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

9 WHO/CDS/RBM/2001-35

Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques; Rapport d'une consultation technique de l'OMS 4-5 avril 2001

10 MEMENTO THERAPEUTIQUE DU PALUDISME EN AFRIQUE

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

11 PNLP

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

Nov. 2008

12 TOURE MI

Malnutrition proteino energetique chez les enfants de 06 à 59 mois au CSREF de Niono

These de medicine 2009

13 NANKABIRWA. JOANITER I.

Intermittent preventive treatment (IPT) in schoolchildren: A randomized trial to compare the efficacy, safety, and tolerability of antimalarial regimens in Uganda.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008; 79: 214

14 HOUDA F, FARID H.

Les effets indésirables médicamenteux

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca

Service de Pharmacologie-toxicologie

Cours de 3ème année de Médecine

15 TOURE.B.M

Analyse spatiale de la transmission du paludisme en zone de riziculture irriguée de Niono, Mali

Université de Bamako, Mali thèse 2002

16 TINDANBIL D.

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

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

17 CHIDI NWIZU ET AL

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

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

I8 SRIVICHA KRUDSOOD, NOPPADON TANGPUKDEE, SANT MUANGNOICHAROEN, VIPA THANACHARTWET, NUTTHANEJ LUPLERTLOP, SIRIPAN SRIVILAIRIT, POLRAT WILAIRATANA, SHIGEYUKI KANO, PASCAL RINGWALD, AND SORNCHAI LOOAREESUWAN

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

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

I9 DARA N.

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

Université de Bamako, thèse de médecine 2008

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

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

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

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

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

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

22 OTIENO L.

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

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

23 PREMJI Z

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

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

24 ZUMA. E. A.

Efficacy of artemether-lumefantrine powder for suspension (Co-artesiane) compared with artemether-lumefantrine (coartem) tablets in the treatment of uncomplicated plasmodium falcifarum malaria in children under five years in western Kenya; a randomized open-label trial.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008; 79: 50

25 ADOKE YEKAR. GRANT DORSEY MOSES R. KAMYA, AMBROSE TALISUNAA, MYERS LUGEMWÂA, JOHN BOSCO RWAKIMARIA, SARAH G. STAEDKES, PHILIP J, ROSERTHAL, FRED WÂBWIRE-MÂNGEN, HASIFA BUKIRWAL

Comparaison de deux traitements du paludisme non complicompliqué artéméther-luméfántrine et dihydroartémisinine-pipéraquline: un essai randomisé d'orientation de la politique sanitaire en ouganda

Juin 2008 Volume 3 Issue 6 | e2190

26 SALAH M. T.

Efficacite de l'artemether- lumefantrine (coartesiane suspension) dans le traitement dupaludisme p. falciparum chez les enfants de moins de 5 ans au sus soudan

27 SALIM ABDULLA A, ISSAKA SAGARA, STEFFEN BORRMANN, UMBERTO D'ALESSANDRO, RAQUEL GONZALEZ, MARY HAMELI, BERNHARDS OGUTU, ANDREAS MÅRTENSSON, KLMJOHN LYIMO, HAMMA MAIGA, PHILIP SASI, ALAIN NAHUM, QUIQUE BASSAT, ELIZABETH JUMA, LUCAS OTIENO, ANDERS BJÖRKMAN, HANS PETER, BECK KIM, ANDRIANO MARC, COUSIN GILBERT, LEFEVRE DAVID UBBEN ZULFIKARALI PREMJI

Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with Crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated Malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial.

Lancet on-line 15-Oct-2008 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61492-0).

28 ALVINERIE M.

Etude des effets indésirables consécutifs à l'utilisation de l'imidaclopride chez l'homme et les carnivores domestiques,

Rapport d'expertise de pharmacovigilance relatif à l'avis CNPV – 14 du 06/12/2005

29 ANTIPALUDIQUES (LES)

<http://www.lozere.org/perso/malaria/lesantipaluPNEP.htm>

30 ARAMA. C

Facteurs immunitaires et parasitaires impliqués dans la susceptibilité au paludisme dans deux groupes ethniques vivant en sympatrie au Mali

Université de Bamako Mali. Thèse de médecine 2002

31 BASCO LK, RUGGIRI, C , LE BRAS

Molécules antipaludiques mécanismes de résistance ; relation structure activité des shizonticides sanguins.

Masson ED, Paris, Milan, Barcelone 1994, 1 vol, PP I-364

32 BROEK IV, AMSALU R, BALASEGARAM M

Efficacy of two artemisinin combination therapies for uncomplicated falciparum malaria in children under 5 years, Malakal, Upper Nile, Sudan.

Malar J 2005;4:14.

33 BRYSKIER A., LABRO M T.

Paludisme et médicaments.

Arnette, Paris, Ed sept-1998 ; n°3742.

34 BAGAPHOU C. T.

Etude comparative de l'efficacité et de la tolérance de l'Atovaquone-Proguanil versus amodiaquine dans le paludisme non compliqué chez 100 enfants à Lambarene – Gabon

Université Omar Bongo, Gabon thèse de médecine 2001

35 CAMUS D, SLOMIANNY C et SAVEL J.

Biologie de plasmodium. Encyclopédie Médico-chirurgicale,

Paris Elsevier, 1997 : 8-807-A-10

36 CALA M, ANCELIN ML, CORDINA G, JACQUES BOMPART, MOHAMED BEN BARI, TAIB JEI, HENRI VIAL

Activity of compound interfering with plasmodium falciparum phospholipids metabolism- comparaison between mono and bisquaternary ammonium salts.

J. Med chem 2000; 43: 505- 16

**37 DEJAN ZUROVAC, MICKEY NDHLOVU , NAWA
SIPILANYAMBE , PASCALINA CHANDA , DAVIDSON H HAMER ,
JON L SIMON AND ROBERT W SNOW**

Paediatric malaria case-management with artemether-lumefantrine in Zambia: a repeat cross-sectional study

Malaria Journal 2007, **6**:31

38 DODIN A, RODHAIN F, DODIN F.

Mal Air. Malaria. Londres.

Tropical Pathology Society, 1983 : 128.

39 DOUMBO O, SANGARE O, TOURE Y.

Paludisme dans le Sahel : exemple du Mali.

Mal. Trop. Transm. , Ed, AUPELF- UREF.2002-2003

40 DESOWITZ R.

Historique du paludisme dans the malaria capers

<http://198.62158.144/books/reports/1996/01-05.html:07/2000>

41 DZEING ELLA A. P.

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

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

**42 FALADE C, MAKANGA M, PREMJI Z, ORTMANN CE,
STOCKMEYER M, IBARRA DE PALACIOS P.**

Efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem®) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria.

Trans R Soc Trop Med Hyg, 2005;99:459-67.

43 GENTILLINI. M.

Médecine tropicale

5^{ème} édition, 1993, Flammarion, France.

44 GILBERT KOKWARO †, LEAH MWAI & ALEXIS NZILA

artemether/lumefantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria

Expert Opin. Pharmacother. (2007) 8(1)

45 GERO AM, KIRK K,

Nutrient transport pathways in plasmodium infected erythrocytes; what and where are they parasitol today 1994; 10: 395-99

46 HAMADY M.

Interêt de l'étude de la co-infection paludisme/ schistosomoses dans les villages d'essais vaccinaux antipaludiques au Mali

Université de Bamako, Mali thèse de médecine 2001

47 JEAN LOUIS NDIAYE, MILIJAONA RANDRIANARIVELOJOSIA, ISSAKA SAGARA, PHILIPPE BRASSEUR, IBRAHIMA NDIAYE, BABACAR FAYE, LAURENCE RANDRIANASOLO, ARSENE RATSIMBASOA, DORIS FORLEMU, VICKY AMA MOOR, AMINATA TRAORE, YAHIA DICKO, NIAWANLOU DARA, VALERIE LAMEYRE, MOUCTAR DIALLO, ABDOULAYE DJIMDE, ALBERT SAME-EKOBO AND OUMAR GAYE

Randomised, multicentre assessment of the efficacy and safety of ASAQ- a fixed-dose artesunate-amodiaquine combination therapy in the treatment of uncomplicated plasmodium faciparum malaria

Malaria journal, 2009; 8: 12

48 Malvy D, DJOSSOU F, THIEBAUT R, Le BRAS M

Plasmodies-Malaria. Formes cliniques et diagnostic dans Encyclopédie médico-chirurgicale.

Paris, Elsevia, 2000: 8-507-A-20

49 MBADINGA M. CARINE G.

Contrôle de qualité de l'Amodiaquine et de la Quinine

Université de bamako, mali.thèse de médecine 2004

50 MOLLARET P.

Découverte par Alphonse Laveran de l'agent du paludisme. Constantine, 6 novembre 1880.

Nouv. Press Med. 1980; 9: 3055-63

51 MORAKINYO AYODELE OLUFEMI, OLUDARE GABRIEL O, OJULARI SHERIFF AND AFOLABI AYOBAMI OLADELE

Effects of Short Term Administration of Artemether –Lumefantrine on Testicular Functions and Antioxidant Defence in the Rat.

Research Journal of Medicine and Medical Sciences, 4(2): 165-170, 2009

52 MOUCHET J, CARNEVALO P, COOSEMANS , J. JULVEZ, S. MANUIN, D. RICHARD-LENOBLE, J. SIRCOULON

Biodiversité du paludisme dans le monde in :impact malaria, paris :John LIBBREY ;2004 :118-20

53 M. VAN VUGT, P. WILAIRATANA, B. GEMPERLI, I. GATHMANN, L. PHAIPUN, A. BROCKMAN, C. LUXEMBURGER, N. J. WHITE, F. NOSTEN, AND S. LOOAREESUWAN

Efficacy of six doses of artemether-lumefantrine (benflumetol) in Multidrug-resistant *plasmodium falciparum* malaria

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

54 NAZIER D.

Cycle biologique du Plasmodium in paludisme.

Université Franco UREF 1991. Présentation PNLN / 2002.

55 NOZAIS JP.

Le paludisme dans le monde méditerranéen. Historique et répartition actuelle.

Bull Soc Pathol Exot Filiales. 1988 ; 81 : 854-60

56 OLLIARO P ,

Mode of action and mechanisms of resistance for antimalarial drug discovery

Pharmacol ther 1999; 81: 91-100

57 OLLIARO P, YUTAVONG Y.

Chimiotherapy targets for antimalarial drug discovery.

Pharmacol ther 1999; 81:91-110

58 OMARI A.A., GAMBLE C, GARNER P.

Artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria: a systematic review.

Trop Med Int Health. 2004 Feb, 9(2):192-9

59 OMS

Rapport mondial sur le paludisme 2005.

60 PIOLA P, FOGG C, BAJUNIRWE F BIRARO S, GRANDESSO F, RUZAGIRA E, BABIGUMIRA J, KIGOZI I, KIGUILI J,

KYOMUHENDO J, FERRADINI L, TAYLOR W, CHEECHI F, GUTHMANN J.P.

Supervised versus unsupervised intake of six- dose artemether-lumefantrine for treatment of acute, uncomplicated malaria in Mbarara, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365:1467-73.

61 POUADIOUGOU B.

Epidémiologie du paludisme grave au Mali : Intérêt des anticorps anti_trap (thrombospondin related anonyms protein).
Thèse, médecine, Bamako, 1995;95-M-28.

62 PRADINES H. VIAL, P. OLLIARO

Prophylaxie et traitement du paludisme : problèmes récents développement et perspectives.
Med Trop, 2003 ; 63 :79-98

63 PRAZY D, DOERIG C, PRADINES B, RICO A, FUSAI T, DOURY JC

Proguanid resistance in plasmodium African isolates assessment by mutation specific polymerase chain reaction in vitro susceptibility testing
Am. J. Trop Med Hyg 1997; 58: 354-7

64 QU'EST CE QUE LE PALUDISME ?

<http://www.ebischoff.free.fr/Palu/palu2.html>

65 ROLL BACK MALARIA

Faire Reculer le paludisme
www.rbm.who.int

66 RALISIMALALA .A

Prise en charge à domicile des enfants fébriles palustres à Toamasina I : comportements des mères
Université de Madagascar thèse de médecine 2002

67 ROBERT GÜRKOV , TEFERI ESHETU , ISABEL BARRETO MIRANDA , NICOLE BERENS-RIHA , YOSEPH MAMO , TSINUEL GIRMA , EIKE KRAUSE , MICHAEL SCHMIDT , JOHN-MARTIN HEMPEL and THOMAS LÖSCHER

Ototoxicity of artemether/lumefantrine in the treatment of falciparum malaria: a randomized trial
Malaria Journal 2008, 7:179

68 S O M B A. D.

Sensibilité des vecteurs du paludisme au DDT et aux pyrethrinoides préconisés pour l'imprégnation des supports au mali

Université de Bamako, Mali thèse de médecine 2001

69 SUMAN THAPA; JUDITH HOLLANDER; MARY LINEHAN; JANET COX-SINGH; MAHENDRA B BISTA; GARIB D THAKUR; WENDY A DAVIS; TIMOTHY M E DAVIS

Comparison of artemether-lumefantrine with sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in eastern Nepal.

Am. J. Trop. Med. Hyg 2007 Sep Volume: 77 ISSN: 0002-9637

70 SUH KN, KAIN KC, KEYSTONE JS,

Malaria

CMAJ 2004; 11:1093; 11:1693-705

71 TRAORE. O.

Etude de l'efficacité des supposés d'artéméther dans le traitement du paludisme sévère de l'enfant à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

Université du Burkina Faso thèse de médecine 2001

72 VAN VUGT M, LOOREESUWAN S, WILAIRATANA CGREADY, VILLEGAS L, GUTHMANN I, MULL R, BROCKMAN A, WHITE NJ, NOSTERN F.

Artemether-lumefantrine for the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria.

Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94:545-

73 WWW.dafra.be/fr/products.php?id

74 WANG P, READ M, SIMS PE, HYDE JE

Sulfadoxine resistance in the human malaria parasite *P. falciparum* is determined by mutations in dihydropteroate synthetase and an additional factor associated with folate utilization.

Mol microbial 1997; 23: 979-986

75 WANG P, LEE CS, BAYOUMI R, DJIMBE A, DOUMBO O, MSHINDA H, TANNER M,

Resistance to antifolates in *P. falciparum* monitoring by sequence analysis for dihydropteroate synthetase and dihydropteroate of field samples of diverse origins.

Mol biochem parasitol 1977; 8; 161-77

76 WENDY PRUDHOMME O' MEARA, JUDITH NEKESA MANGENI, RICK STEKETEE, BRIAN GREENWOOD

Changes in the burden of malaria in sub-Saharan Africa
Lancet infect Dis, 2010; 10: 545-55

77 WHO 17TH EXPERT COMMITTEE ON THE SELECTION AND USE OF ESSENTIAL

Application for inclusion of artemether/lumefantrine dispersible tablets 20 mg/120
mg in the WHO Model List of Essential Medicines for Children
Medicines Geneva, March 2009

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : BELLO

Prénoms : **Paul Marie**

Titre de la thèse : Etude de la fréquence des effets indésirables de deux formes d'une CTA : Coartem® dispersible et Coartesiane® suspension chez les enfants de 06 à 59 mois au Centre de Santé de Référence de Niono

Année universitaire : 2009/2010

Ville de soutenance : Bamako

Pays : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS) BP.1805 Bamako

Secteur d'intérêt : pharmacovigilance, santé publique.

Email : paulmariebello@voila.fr, paulmariebello@yahoo.fr

Résumé :

Contexte : Avec l'avènement des CTA pour le traitement du paludisme simple au Mali et l'adoption par le PNLN de deux formulations pédiatrique d'une combinaison à base d'Artémether-lumefantrine : le coartem® Cp dispersible et le coartesiane® PSB nous avons choisi d'étudier les effets indésirables liés à l'utilisation de ces combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans le centre de santé de référence du cercle de Niono.

Méthode : L'étude a été menée avec un suivi aux J0, J1 et J3 au CSRéf de Niono. Au total, 213 enfants ont été recrutés, 117 ont été traités avec le coartem® Cp dispersible formant le protocole de traitement A et 96 avec le coartesiane® PSB. Les caractéristiques de base étaient comparables dans les deux protocoles de traitement.

Résultats : La population d'enfants qui présentait les effets accroissait avec la durée du traitement. La fréquence d'apparition de types d'effets augmentait avec la durée du traitement :

Le goût désagréable (13,7 et 17,6 %) à J0, les urines jaunies (6,8 % et 7,3 %) à J3 suivant les traitements par le coartem et coartesiane. les autres effets les plus observés étaient les vomissements (2,6 %), la somnolence (2,6), les vertiges (2,6%)

dans le coartem[®] et dans le coartesiane ce sont l'anorexie (7,3 %), les vomissements (5,2%) et les tremblements (5,2 %).

La salivation (1,0%) a été un effet nouveau observé. Nous avons observé constaté que les effets suivants ont été présents uniquement dans le groupe traité avec le coartesiane : les aphtes buccaux (2,1%) et la salivation (1,0 %).

Les médicaments de l'étude ont une bonne efficacité clinique avec 92,3 et 92,7%, le coartesiane[®] avait la meilleure observance avec 78,1 contre 77,8 pour le coartem[®]

Conclusion : D'après nos résultats le nombre d'enfants qui présentent des effets indésirables est plus élevé dans le coartem[®] que dans le coartesiane[®] et que le nombre d'effets indésirables observés est plus important chez les enfants traités avec le coartesiane[®]. La prise bi-journalière du coartem[®] diminue son observance.

Mots clés : CTA, effets indésirables, enfants

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

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

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

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

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

JE LE JURE.