

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

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de
Bamako



Faculté de Médecine et
d'Odonto-stomatologie



Année universitaire : 2016- 2017

Thèse N °.....

THESE

**Effets indésirables liés à l'administration du
praziquantel (PZQ) en distribution de masse (DM)
en milieu scolaire du district de Bamako, Mali**

Présentée et soutenue publiquement le 18/03/2017 devant le jury de la Faculté de
Médecine et d'Odonto-stomatologie

Par :

M. Bagayoko Daouda

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

JURY :

Président :

Pr Amagana Dolo

Membres:

Pr Mouctar Diallo

Dr Diakalia Traore

Directeur :

Pr Abdoulaye Dabo

DEDICACE ET REMERCIEMENTS

DEDICACE

C'est avec humilité et gratitude que je rends grâce à Allah le Tout Puissant pour avoir guidé mes pas jusqu'à ce jour si important pour moi.

A notre prophète Mohamed (PSL).

A ma mère feu Assétou SAMAKE

J'aurais souhaité ta présence en ce jour combien important, mais et hélas le bon Dieu en a décidé autrement (qu'IL soit exalté). Qu'IL t'accorde sa grâce. Amen !

A mon père Bourama BAGAYOKO

Pour le soutien sans faille pour l'éducation exemplaire et surtout le sens du devoir et du travail bien faits. En ce jour solennel, je suis fier d'exprimer toute ma gratitude. Père, reçois à travers ce modeste travail, l'expression des efforts consentis durant ces longues années études. Cher Papa, merci encore !

A ma femme Salma Traoré

Ton soutien moral et affectif ont été inestimables dans la réalisation de ce travail. Trouve ici l'expression de mon amour profond et éternel.

A mes enfants Assétou et Hamza Bagayoko

Je garde l'espoir que vous ferez mieux que moi et que le Tout Puissant vous donne une longue vie.

REMERCIEMENTS

A tous mes frères et sœurs : Fatoumata, Astan, Bourama, Kadiatou, Magnini

Qu'Allah affermisse notre foi, nous guide vers le bonheur, renforce notre union et nous accorde une longue vie.

J'espère avoir été un grand frère digne de ce nom pour vous. N'oubliez jamais que la vie est un combat qui se gagne par le travail bien fait.

La fraternité n'a pas de prix mais reste pour nous un lien sacré. Trouvez en ce modeste travail l'expression de mon amour et de mon profond attachement.

Au Professeur Abdoulaye Dabo, mon maître et directeur de thèse

Cher maître votre disponibilité, votre gentillesse et votre ouverture d'esprit ont beaucoup facilité la réalisation du présent travail. Retrouvez à travers ces lignes, toute l'expression de mon infinie gratitude.

A ma belle-famille

Merci pour votre soutien et votre encouragement qui ne m'ont jamais fait défaut.

Au corps professoral de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) pour la qualité des cours dispensés.

Aux enseignants et aux élèves des écoles enquêtées

Pour votre franche collaboration. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Aux personnels d'ASACOSEKI, notamment à mon équipe de garde

Mes sincères remerciements et toute ma reconnaissance pour l'accompagnement

A mes amis, Restons unis.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

- ❖ Professeur Amagana DOLO
- ❖ Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la FAPH;
- ❖ Directeur de l'Ecole Doctorale des Sciences et des Technologies du Mali (EDSTM)

Honorable Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Vos admirables qualités scientifiques, sociales et morales et votre simplicité font de vous un Maître respecté de tous. Cher Maître, permettez-nous de vous exprimer notre humble et profonde gratitude.

A notre Maître et juge

Professeur Mouctar DIALLO

- ❖ Maître de Conférences de Parasitologie / Mycologie
- ❖ Chef de DER des Sciences Fondamentales à la FAPH

Honorable Maitre,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous prions cher Maître, d'accepter nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge

Dr Diakalia TRAORE

Médecin de Santé Publique Internationale et point focal de pharmacovigilance au
Centre National de référence de pharmacovigilance

Cher Docteur,

C'est pour nous un grand honneur et un grand privilège de vous avoir comme membre de jury notre thèse.

Votre souci constant de communiquer régulièrement sur tout ce qui touche aux médicaments et à leur consommation réconforte la nation toute entière. Ce devoir dont vous vous acquittez avec foi et détermination nous honorent tous.

Recevez cher Maître, l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Directeur de thèse

- ❖ Professeur Abdoulaye DABO
- ❖ Professeur Titulaire de Parasitologie et de Biologie animale et de Parasitologie;
- ❖ Chef de DER des Sciences Biologiques et Médicales à La FAPH;
- ❖ Secrétaire Général de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP) et de la Société de Parasitologie et de Mycologie du Mali (SOPAMYM) ;
- ❖ Directeur du Centre National de Recherche Scientifique et Technologique (CNRST) ;

Plus qu'initiateur de ce travail, vous nous avez toujours gratifié de vos encouragements, de vos suggestions et de votre disponibilité constante. Vos qualités d'homme intègre et assidu, vos connaissances académiques inépuisables, votre humanisme et votre générosité, font de vous, un Maître admiré de tous. Soyez assuré, cher Maître de notre profonde reconnaissance.

SIGLES ET ABREVIATIONS

Sigles et abréviations

CAP : Centre d'Animation Pédagogique

C.T.P : Chimiothérapie Préventive

C.H.U : Centre Hospitalier Universitaire

D.E.A.P : Département d'Epidémiologie des Affection Parasitaires

D.E.R : Départements d'enseignement et de Recherche

F.A.P.H : Faculté de pharmacie

F.M.O.S : Faculté de médecine et d'Odonto-Stomatologie

M.R.T.C: Malaria research and training center

O.M.S: Organisation mondiale de la santé

P.Z.Q : Praziquantel

C.N.A.M : Centre Nationale d'Appui à la lutte contre les Maladies

E.I.M : Effets indésirable liés aux médicaments

E.S.M : Effets secondaires liés aux médicaments

C.N.O.S : Centre nationale d'Odonto-stomatologie

M.T.N : Maladies tropicales négligées

C.N.P: Centre nationale de pharmacovigilance

S.N.P: Système national de pharmacovigilance

C.L.M: Comité local du médicament

A.N.R.P: Autorité nationale de réglementation pharmaceutique

C.T.E: Comité thérapeutique des établissements publics hospitaliers

C.N.R.P: Centre national de Référence de pharmacovigilance

C.R.P: Comité régionale de pharmacovigilance

D.M.M : Distribution de Masse de Médicament

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques des EIMs de type A.....	13
Tableau II : Caractéristiques des différents types d'EIMs.	16
Tableau III : Répartition des élèves par sexe et par école dans le district de Bamako au cours de la campagne de traitement en février 2016.	45
Tableau VI: Distribution des EIMs observés selon le type après traitement au praziquantel en milieu scolaire du district de Bamako, février-mai 2016.....	46
Tableau V: Répartition des EIMs en fonction de leur gravité en milieu scolaire du district de Bamako, février-mai 2016.	47
Tableau VI: répartition des EIMs en fonction des écoles dans le district de Bamako, février 2016	48
Tableau VII: Variation de la gravité des EIMs par école dans le district de Bamako, février-mai, 2016.....	49
Tableau VIII: Répartition des EIMs selon la classe d'âge et le sexe dans les écoles enquêtées du district de Bamako, février, mai 2016.....	50
Tableau IX: Association entre le type d'EIMs et le sexe dans les écoles enquêtées du district de Bamako.....	51
Tableau X: Variation de la fréquence des EIMs en fonction de l'heure de la prise du praziquantel.....	52

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma du cycle biologique de <i>Schistosoma mansoni</i> et <i>S. haematobium</i> (Kouriba, 1985) légèrement modifié [10].	9
Figure 2: Énantiomère R du praziquantel (en haut) et S	33
Figure 3 : Localisation des écoles enquêtées dans le district de Bamako, novembre 2011 (DEAP/MRTC, 2012).....	40
Figure 4: Répartition de la population d'étude en fonction du sexe dans les écoles enquêtées du district de Bamako, février, mai 2016.....	44
Figure 5: Pourcentage des EIMs consécutif à l'administration du praziquantel dans les écoles enquêtées du district de Bamako, février, mai 2016.....	45

TABLE DES MATIERES

Table des matières

1. INTRODUCTION	XVII
2. OBJECTIFS.....	5
2.1. Objectif général	5
2.2. Objectifs spécifiques	5
3. GENERALITES	7
3.1. Epidémiologie.....	7
3.2. Pharmacovigilance.....	11
3.2.1. Définition des effets indésirables des médicaments (EIM)	11
3.2.2. Classification des effets indésirables des médicaments (EIM)	12
3.2.3. Effets Indésirables des Médicaments et politique de traitement dans les programmes nationaux de santé	17
3.2.4. Effets indésirables des médicaments (EIM) et facteurs de risque	18
3.2.5. Concepts de la notification.....	20
3.2.6. Questionnement sur la notification	21
3.2.7. Avantages de la notification.....	22
3.2.8. Problématiques de la sous-notification	23
3.2.9. Raisons de la sous notification.....	23
3.2.10. Conclusion.....	24
3.3. Organisation du système national de pharmacovigilance (structure, organisation)	24
3.3.1. Introduction	24
3.3.2. Organisation du système national de pharmacovigilance (SNP)	24
3.3.3. Obligations de signalement.....	27
3.4. Généralités sur la communication	27
3.4.1. Introduction	27
3.4.2. Définition de la communication	27
3.4.3. Importance de la communication dans la pharmacovigilance.....	28
3.4.4. Formes de communication	28
3.4.5. Types de communication.....	28

3.4.6. Eléments d'un message	29
3.4.7. Quelques obstacles à la communication	29
3.4.8. Counseling	30
3.5. Description monographique des molécules utilisées au cours de la campagne	32
3.5.1. Praziquantel.....	32
3.5.1.1. Structure chimique et synthèse	32
3.5.1.2. Propriétés physico-chimiques	33
3.5.1.3. Présentation	33
3.5.1.4. Propriétés pharmacocinétiques	33
3.5.1.5. Propriétés pharmacodynamiques.....	34
3.5.1.6. Contre-indications	34
3.5.1.7. Effets indésirables.....	35
5 MATERIELS ET METHODE.....	37
4.1. Lieu d'étude	38
4.2. Type d'étude	40
4.3. Période d'étude.....	41
4.4. Population d'étude	41
4.5. Calcul de la taille d'échantillon.....	41
4.6. Traitement.....	41
4.7. Saisie et analyse statistique des données	42
4.8. Aspects éthiques et déontologiques.....	42
5. RESULTATS	43
6. DISCUSSION.....	53
7. CONCLUSION.....	58
8. RECOMMANDATIONS	59
9. REFERENCES	61
10. FICHE SIGNALETIQUE.....	66

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

La schistosomose ou bilharziose est une affection parasitaire provoquée par des vers plats (plathelminthes non segmentés), les schistosomes ou bilharzies, trématodes à sexe séparé, hématophages vivent dans le système circulatoire veineux de l'hôte définitif (Mammifères et Oiseaux). Leur transmission se fait par voie transcutanée active des furcocercaires issues de la polyembryonie des miracidia à l'intérieur des mollusques hôtes intermédiaires. La schistosomose est l'une des plus importantes helminthiases humaines après le paludisme en termes de morbidité et de mortalité [1]. La maladie est endémique dans de nombreux pays tropicaux et subtropicaux en développement d'Afrique, d'Asie et du moyen Orient touchant surtout les enfants, les agriculteurs et les femmes qui sont fréquemment en contact avec les eaux contaminées. Elle est classée par l'OMS parmi les 20 maladies tropicales négligées (MTN). En 2013, il y avait environ 291 millions de cas de schistosomose dus à l'une des cinq principales espèces du genre *Schistosoma* à travers le monde [2]. Une perte annuelle d'environ 75% de l'espérance de vie corrigée de l'incapacité (DALY-Disability Adjusted Life Years) en sont imputables dont la majorité des cas morbides (85%) et de mortalité apparaissent en Afrique Sub-Saharienne [3]. Dans ces zones, la maladie représente un frein considérable au développement socio-économique et humain des communautés exposées. L'agriculture, la pêche, mais également les activités domestiques et de loisirs en constituent un risque de contamination important au cours desquelles la transmission du parasite s'effectue par la pénétration transcutanée des furcocercaires.

Au Mali, la maladie reste prévalente sur l'ensemble du territoire, mais elle est plus fréquente dans les zones de riziculture irriguée (Office du Niger), et autour de petites retenues d'eau (plateau Dogon) et de certaines mares [4]. Deux espèces majeures de schistosomes à affinités essentiellement anthropophiles coexistent au Mali : *Schistosoma haematobium* et *Schistosoma mansoni*. La schistosomose à *Schistosoma haematobium* y est la forme la plus répandue. Elle est présente sur

toute l'étendue du territoire avec des prévalences variant entre 80 et 90% à l'Office du Niger et à Bandiagara contre 5 à 10% dans la région de Sikasso et dans les régions nord du pays. C'est à l'Office du Niger et parmi les pêcheurs de la zone du barrage de Sélingué que la schistosomose à *Schistosoma mansoni* sévit de façon endémique. Ailleurs, cette parasitose est inexistante ou se rencontre sous la forme de micro foyers le long du fleuve Niger [4, 5]. Sur le plan de la distribution géographique, on distingue cinq faciès épidémiologiques : l'Office du Niger, Bandiagara, les zones sahélienne et saharienne, la zone soudano-guinéenne et le milieu urbain [6].

La schistosomiase est une maladie guérissable. La chimiothérapie est la principale méthode utilisée dans tous les programmes nationaux et internationaux de lutte contre les schistosomes. Celle-ci a réellement commencé avec les composés d'antimoine quand Christopherson avait montré en 1918 que les berbères atteints de leishmaniose et traités avec du tartrate de potassium étaient guéris de leur hématurie due à la schistosomose urinaire [7]. Ainsi, depuis le début du siècle, de nombreux médicaments comme les composés d'antimoine, le niridazole, les nitrofuranes, le lucanthone, l'hycanthone étaient utilisés mais furent abandonnés à cause de leur toxicité et des phénomènes de résistance observés. Cioli et *al.* (1995) mentionnaient déjà que seul le métrifonate, l'oxamniquine et le praziquantel sont d'usage courant [7].

En 2007, la stratégie du traitement combiné des maladies tropicales négligées (MTN) recommandée par l'OMS a été adoptée au Mali, notamment dans les zones où il y a une Co endémicité des MTNs [8]. Mais, force est de constater qu'aucun des antibilharziens recommandés qu'elle que soit sa composition n'est dénué d'effets indésirables. C'est ainsi qu'il ressort de différents rapports des points focaux des MTN à travers le pays, une fréquence élevée d'« effets secondaires » consécutifs à l'administration du praziquantel (PZQ) (40mk/kg en prise unique). Au cours de l'année 2014 par exemple, dans les cercles de Banamba (n=636) et Bla (n=625), la

totalité des sujets traités auraient présenté des « effets secondaires ». Par ailleurs, les campagnes de traitement de masse (TDM) contre les MTN sont suivies le plus souvent par une série de plaintes des parents et/ou tuteurs consécutives à l'administration du PZQ. S'agit-il véritablement « d'effets secondaires liés au médicament «ESM» ou d'effets indésirables liés au médicament «EIM» déjà connus du PZQ? Les premiers, c'est-à-dire les ESM, sont définis comme des réactions d'hypersensibilité (fièvre, urticaire, éruptions cutanées prurigineuses, et éosinophilie) dus à la mort des parasites pour lesquels le traitement est administré, où à la présence d'une autre parasitose comme la cysticercose ou d'une maladie sous-jacente grave [9]. Les seconds (EIM) sont plutôt définis comme une réaction toxique non voulue, se produisant aux doses normalement utilisées chez l'être humain pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la modification d'une fonction physiologique. Les EIM du PZQ rapportés dans la littérature peuvent être fréquents mais sont généralement bénins et passagers (céphalées, diarrhée, vertiges, somnolence, malaise, troubles abdominaux, nausées, et vomissements ont été signalés).

Aussi se pose dans les rapports présentés au cours des revues annuelles au Mali, la question de la nature et de la quantification des effets rapportés, la période et surtout les circonstances de leur apparition. Face à ces multiples interrogations, il nous a paru utile d'évaluer leur fréquence au cours des campagnes de distribution de masse de médicament (DMM) au PZQ en milieu scolaire du district de Bamako.

OBJECTIFS

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Etudier les effets indésirables liés à l'administration du PZQ au cours de la distribution de masse des médicaments (DMM) dans le district de Bamako.

2.2. Objectifs spécifiques

- ✓ Décrire la nature des différents types d'effets indésirables (EIMs) liés à la prise du praziquantel en milieu scolaire du district de Bamako ;
- ✓ Déterminer la prévalence des EIMs par école;
- ✓ Déterminer la prévalence des EIMs selon le sexe et la classe d'âge ;
- ✓ Mesurer l'association entre les EIMs et le sexe
- ✓ Décrire la fréquence des EIMs en fonction de la période de la journée à laquelle a lieu le traitement ;

GENERALITES

3. GENERALITES

3.1. Epidémiologie

La schistosomose sévit principalement dans les régions tropicales et subtropicales. Elle touche notamment les communautés démunies qui n'ont pas accès à une eau de boisson salubre et à un assainissement satisfaisant. On estime qu'au moins 90% des personnes qui ont besoin d'un traitement contre la schistosomiase habitent en Afrique. Il existe deux formes principales de schistosomose: la forme intestinale et urogénitale, provoquées par cinq espèces inféodées à l'homme :

- ✓ *Schistosoma haematobium* (1852): agent de la schistosomose uro-génitale ;
- ✓ *S. japonicum* (1904): agent de la schistosomose artério-veineuse.
- ✓ *Schistosoma mansoni* (1907): agent de la bilharziose intestinale et hépatosplénique ;
- ✓ *Schistosoma intercalatum* (1934): agent de la bilharziose rectale et intestinale ;
- ✓ *S. mekongi* (1978): agent de la schistosomose intestinale avec des complications hépatiques ;

La schistosomose se transmet par la pénétration transcutanée des furcocercaires au cours des activités de contacts homme/eau (baignades, lessive, nage, pêche et autres activités ludiques).

Le cycle évolutif réalisé en eau douce fait intervenir à la fois un hôte intermédiaire et un hôte définitif vertébré (**Figure 1**). Chez l'hôte définitif, les vers forment des couples permanents capables de se reproduire sexuellement et ils sont localisés dans les veines mésentériques ou péri-vésicales selon l'espèce. Les femelles pondent des œufs dont certains parviennent à franchir la paroi intestinale ou vésicale, selon l'espèce et sont éliminés avec les excréta (selle ou urine). Dans l'eau, l'œuf libère une larve ciliée nageante, le miracidium, qui nage activement et

pénètre dans le mollusque hôte intermédiaire. A l'intérieur du mollusque spécifique, le miracidium se transforme en sporocyste primaire. Dans le sporocyste primaire, les cellules germinales se multiplient et se différencient pour former des sporocystes secondaires, puis en cercaires. Au cours de leur pénétration dans le derme, les cercaires perdent leur queue et se transforment en schistosomules. Ceux-ci atteignent la circulation sanguine qui les entraîne jusqu'au cœur droit puis aux poumons par les artères pulmonaires. Ils regagnent ensuite le cœur gauche et sont entraînés vers les vaisseaux porte-hépatiques. Là, ils acquièrent la morphologie, l'anatomie et la maturité des vers adultes. La phase migratoire dure au total de 7 à 21 jours. Les vers adultes accouplés s'engagent dans les veines proches d'un organe en relation avec l'extérieur : vessie pour *S. haematobium* ; mésentère pour les autres espèces. Les œufs qui tombent dans l'eau entretiennent le cycle du parasite. Les œufs non éliminés (70-80%) sont responsables de la pathogénie liée au parasite chez l'hôte vertébré. Les différentes étapes du cycle évolutif des schistosomes sont comparables d'une espèce à l'autre.



Figure 1: Schéma du cycle biologique de *Schistosoma mansoni* et *S. haematobium* (Kouriba, 1985) légèrement modifié [10].

Connue jadis comme une affection des zones rurales pauvres, la schistosomose est de nos jours introduite dans de nouvelles régions par l'exode rural et les déplacements de réfugiés. La croissance démographique, allant de pair avec une augmentation des besoins en énergie et en eau, est souvent à l'origine de programmes de développement et de modifications de l'environnement qui renforcent la transmission.

Au Mali, le phénomène de l'exode rural a modifié l'épidémiologie de la maladie au cours des vingt dernières années par son «urbanisation» progressive, notamment dans les villes situées le long des fleuves Sénégal et Niger dont le district de Bamako [11, 12].

En dépit des efforts déployés pour contrôler la maladie, la schistosomose demeure encore une cause majeure de morbidité dans de nombreux pays en développement, notamment en Afrique sub-saharienne.

À l'heure actuelle, le praziquantel est le médicament de premier choix utilisé contre les schistosomes et la seule drogue utilisée en traitement de masse de par le monde pour tuer le parasite et limiter les complications. Ce choix s'expliquerait par son efficacité sur toutes les espèces de schistosomes, l'absence d'effets indésirables très aigus à moyen et long terme et de la simplicité du traitement. Son utilisation en campagne de masse se fait par la chimiothérapie préventive (CTP), stratégie recommandée depuis des décennies par l'OMS pour le contrôle de la transmission, la prévention, le contrôle et le traitement de la maladie [13]. Les stratégies de contrôle contre la schistosomose et les géohelminthiases se focalisent sur le traitement de masse au praziquantel et à l'albendazole, avec un cachet particulier sur le traitement des enfants d'âge scolaire [14]. Mais pour maximiser la protection des populations, la CTP a besoin d'être complétée par la gestion effective des cas, le contrôle des mollusques et l'adoption de mesures d'hygiène de base comme l'assainissement et l'approvisionnement en eau potable afin d'éviter tout contact avec le parasite [15]. Plus de 90% des personnes pour lesquelles la CTP est recommandée vivent en Afrique sub-Saharienne [16]. Actuellement grâce à l'OMS et à son action coordinatrice, plus de 28 millions de personnes ont été traitées pour la schistosomiase en 2011 [17]. Les résultats d'un tel traitement sont bénéfiques en termes de santé, d'éducation et de bien-être économique et social pour des populations entières [18]. Aucun médicament n'est totalement dépourvu de risque.

3.2. Pharmacovigilance

Selon l'OMS, la pharmacovigilance est définie comme «La science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament». Elle englobe la prévention, l'identification, l'évaluation et la correction du risque médicamenteux potentiel ou avéré (iatrogénie médicamenteuse). Elle s'attache notamment à évaluer les *facteurs évitables* du risque médicamenteux.

La pharmacovigilance est une activité médicale, continue et non ponctuelle ; une activité de collecte, d'analyse, de validation et d'alerte.

De nos jours, la valeur thérapeutique des médicaments et produits de santé est bien reconnue à travers, l'éradication de certaines maladies, la prolongation de l'espérance de vie, l'amélioration de la qualité de la vie et la réduction de la morbidité et de la mortalité.

Cependant les médicaments et les produits de santé peuvent induire des risques pour la santé de l'individu et de la communauté de par leurs effets indésirables. Pour éviter le plus possible de causer un préjudice aux patients et améliorer ainsi la santé publique, il est capital de disposer de mécanismes performants d'évaluation et de surveillance de la sécurité des médicaments utilisés en pratique clinique.

Le *médicament* est «toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques».

3.2.1. Définition des effets indésirables des médicaments (EIM)

Un *effet indésirable* est une réaction nocive et non voulue faisant suite à l'utilisation d'un produit de santé, se produisant aux doses normalement utilisées

chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ; mais aussi toutes les réactions résultant

- d'un mauvais usage,
- d'une pharmacodépendance,
- d'un syndrome de sevrage,
- d'une erreur thérapeutique,
- d'une inefficacité thérapeutique,
- des effets sur le produit de conception,
- des réactions résultant d'un produit défectueux ou de mauvaise qualité ;

Tout traitement médicamenteux comporte un risque qu'il convient de mettre en balance avec le bénéfice attendu. Les effets indésirables sont une réalité reconnue depuis longtemps.

3.2.2. Classification des effets indésirables des médicaments (EIM)

Classification selon le mécanisme d'action

Effets indésirables de type A (Action du médicament)

Ils sont liés à un effet pharmacologique (exagéré), fréquents, dose dépendants et prévisibles, souvent déjà identifiés avant la commercialisation du médicament (Tableau I).

Exemples:

- hypoglycémie sous insuline,
- ototoxicité des aminosides,
- hypokaliémie sous diurétique.

Résumé des caractéristiques des EIM type A

Tableau 1 : Caractéristiques des EIMs de type A

Mécanisme	Pharmacologique
Fréquence	Élevée (0.5-30%)
Délai de survenue	Suggestif
Mortalité	Faible
Dose dépendant	Oui
Détection	Essais cliniques Reproductible lors études expérimentales Notifications spontanées
Mesures réglementaires	Retrait rare Modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Mécanisme pharmacologique des EIM type A

Trois mécanismes pharmacologiques expliquent les EIM type A :

■ Pharmacocinétiques

- ✓ Résorption
- ✓ Distribution
- ✓ Métabolisme
- ✓ Élimination

Ces perturbations aboutissent à un effet toxique du médicament en rapport avec exagération de l'effet thérapeutique par modification des concentrations du produit au niveau de leur site d'action.

Exemples : Hypoglycémie sous hypoglycémiant oraux, hémorragie sous anti vit K
Toxicité des métabolites au niveau de certains organes cibles.

Exemples : Ototoxicité des Aminosides

Pharmacodynamiques

- ✓ Réaction liée à l'effet principal du médicament : Cytopénie et antimitotiques, hémorragie sous anticoagulant
- ✓ Réaction liée à l'effet latéral du médicament : Sécheresse de la bouche sous antidépresseurs tricycliques

Pharmaceutiques

Les produits périmés et ou altérés :

- ✓ Inefficaces et toxiques : tétracyclines périmées.
- ✓ Modification des paramètres de libération du produit : toxicité œsophagienne des comprimés de KCl

La conduite à tenir face à un EIM de type A consiste à :

- Diminution de la dose,
- ajustement de la posologie après dosage plasmatique du médicament
Exemples : lithium, théophylline, digitaliques, INH, Anti vitamine K,...
- arrêt définitif du médicament : cela est rare
Exemples : toux sous Inhibiteur de l'Enzyme Conversion

Effets indésirables de type B (Réaction du patient)

Effets indésirables qui ne surviennent que chez une minorité de patients et sont indépendants de la dose du médicament utilisé. Ils sont en général rares, imprévisibles, graves et très difficiles à étudier. Les effets indésirables type B relèvent des mécanismes immunologiques ou non immuno-allergiques et surviennent chez les patients ayant des conditions de prédispositions (souvent méconnues).

A titre d'exemple, les réactions Immuno allergiques peuvent se manifester sous forme de rash cutané, d'anaphylaxie, vascularite, de réactions inflammatoires d'un organe, voire de syndrome auto-immune hautement spécifique.

Conduite à tenir face à un EIM de type B

- **Au plan individuel**
 - ✓ Arrêt définitif du médicament impliqué,
 - ✓ Établissement d'une liste d'éviction des produits susceptibles de déclencher ce type de réaction.

- **Au niveau réglementaire**
 - ✓ Retrait quand la fréquence de survenue devient préoccupante,

Effets indésirables de type C

Augmentation de la fréquence d'une maladie spontanée survenant après la prise chronique d'un médicament.

La relation de cause à effet est souvent difficile à établir :

- ✓ Chronologie d'apparition par rapport à la prise du médicament non suggestive (retardée) ;
- ✓ Mécanisme souvent indéterminé ;
- ✓ Réaction médicamenteuse atypique, possibilités de facteurs de confusion.

Caractéristiques des différents types d'EIM

Les caractéristiques des différents types d'EIMs sont présentées dans le tableau II.

Tableau 2 : Caractéristiques des différents types d'EIMs.

Caractéristiques	Type A	Type B	Type C
Fréquence	+++ 1%	< 1%	Rare
Dose dépendance	OUI	NON	NON
Chronologie d'apparition	± Suggestive	Très Suggestive	Non Suggestive (retardée)
Mortalité	+	+++	+
Mécanisme	Pharmacologique	Immuno-allergique	Toxicité chronique
Retrait du médicament	-	+	-
Réversibilité	+	+	-
Ré-administration	Possible	Non +++	Non +++

Classification selon la gravité

Effets indésirables graves

On dit que l'effet indésirable est grave lorsqu'il est à l'origine :

- ✓ d'un décès,
- ✓ d'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'événement,
- ✓ d'une nécessité d'hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation,
- ✓ de séquelles ou incapacité notable et durable (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante),
- ✓ d'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale,
- ✓ d'une réaction de dépendance ;

Selon les *Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance*, tout effet indésirable grave doit faire l'objet d'une notification immédiate dans les 24 heures au centre national de référence de la pharmacovigilance.

Effets indésirables sévères

Les EIMS sévères sont définis comme les effets exigeant un repos total et/ou une prise en charge. Il nécessite en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires ;

Effets indésirables modérés

Les EIMM sont définis comme ceux affectant la performance des activités journalières (par exemple les jeux).

Effets indésirables médicamenteux mineurs

Les EIMF sont définis comme des effets associés à la prise d'antihelminthiques mais n'affectant pas les activités journalières (par exemple les jeux) ;

Classification selon la fréquence

EIM fréquent: > 5%

EIM occasional: 0,1% à 5%

EIM rare: incidence < 0,1%

Classification selon la nature

Critères anatomiques: digestifs, rénaux, hépatiques, ostéo-tendineux, cardio-vasculaires.

Critères cliniques : Céphalées, asthénie, troubles du sommeil, hypotension orthostatique, constipation, diarrhées, douleurs abdominales, dyspnée, œdème des membres inférieurs.

3.2.3. Effets Indésirables des Médicaments et politique de traitement dans les programmes nationaux de santé

Les programmes nationaux de santé sont mis en place à l'initiative des pays ou d'organismes internationaux pour lutter contre les grandes endémies. Ils ont pour but de contribuer à la réduction de la morbidité et de la mortalité dues aux

maladies prioritaires. Toutefois, les médicaments préconisés dans ces programmes ne sont pas dépourvus d'effets indésirables.

Le ministère de la Santé recommande fortement aux prescripteurs de notifier les cas d'effets indésirables suite à l'utilisation des médicaments par les programmes et de les transmettre aussi rapidement que possible au Centre National de Référence de la Pharmacovigilance.

Les maladies concernées par ces programmes nationaux sont :

- Paludisme
- Lèpre
- Tuberculose
- **Maladies Tropicales Négligées,**
- IST/VIH/ Sida
- Santé oculaire
- Maladies non transmissibles
- Santé des personnes en situation de handicap moteur
- Programme Elargi de Vaccination (PEV)

3.2.4. Effets indésirables des médicaments (EIM) et facteurs de risque

Différents états physiologiques et prédispositions peuvent influencer la fréquence ou la sévérité d'un EIM.

Définition

On parle de « facteur de risque » d'une maladie, lorsqu'il n'est pas possible de définir une cause unique, responsable de sa survenue.

Facteurs de risque et EIM

Plusieurs facteurs de risque sont impliqués dans la survenue d'EIM :

✓ Facteurs de risque liés à l'individu :

- *Ages extrêmes*
- *La période périnatale* à cause de la modification des processus d'absorption, retard d'élimination des médicaments exposant à un risque potentiel de surdosage, l'immaturité de la barrière encéphalique et des enzymes de biotransformation par exemple dans la glycuconjugaison, le tissu osseux en croissance séquestre des médicaments ou des toxiques, la particularités biochimiques du globule rouge prédisposent le nouveau-né à des hémolyses médicamenteuses.
- *Le sujet âgé* à cause de la diminution de l'excrétion rénale, de l'abaissement de la filtration glomérulaire, de la poly médication.

✓ 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.

Les insuffisances hépatique et rénale représentent les terrains de prédilection dans l'apparition de la toxicité des médicaments. A cause des perturbations du métabolisme du médicament.

✓ Facteurs de risque liés à l'environnement :

- *L'exposition au soleil* : en faveur de l'apparition de réactions de photo toxicité ou de photosensibilisation.
- *L'alimentation* : peut interférer avec le métabolisme de certains médicaments : accidents hypertensifs sous Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO) avec les aliments riches en tyramine (certains fromages).

- **L'activité professionnelle** : exposition aux toxiques (insecticides, hydrocarbures, ...) qui interfèrent avec le métabolisme des médicaments ;

✓ **Facteurs de risque liés à une interaction médicamenteuse**

En pharmacologie, l'interaction médicamenteuse désigne une modification in vivo des effets d'un médicament par un autre médicament, un aliment, une boisson ou encore par des agents chimiques de l'environnement. L'interaction peut être :

- **pharmacocinétique** : modification des concentrations d'un médicament sous l'influence d'un autre.
- **pharmacodynamique** : par interaction d'un médicament au niveau de son mécanisme d'action ne modifiant pas sa pharmacocinétique mais en l'inhibant plus ou moins complètement (antagonisme) ou en le renforçant (potentialisation).

3.2.5. Concepts de la notification

Introduction

La notification des cas d'EIM, instaurée au niveau de notre système de santé, est la base même de la pharmacovigilance.

Définition

La notification désigne l'acte de déclarer un événement indésirable (EIM présumé) observé par un professionnel de santé à une structure de pharmacovigilance.

La notification spontanée

C'est un événement indésirable rapporté par un observateur à un système de surveillance, synonyme de signalement ou de déclaration.

Une déclaration en pharmacovigilance peut être définie comme une notification relative à un patient présentant un événement indésirable (ou une anomalie de laboratoire) suspectée être induite par un médicament (*Guide de l'OMS*).

3.2.6. Questionnement sur la notification

Le questionnaire répond à certaines questions dont :

Qui doit notifier ?

Tous médecins, chirurgiens-dentistes ou sage-femmes ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit prescrit par lui ou non, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance (CRP).

- Tous membres d'une profession de santé (pharmaciens, technicien de santé) ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance ;
- L'Industrie pharmaceutique doit déclarer tout EI constaté susceptible d'être causé par un produit de sa fabrication ;
- Le Public doit déclarer tout EI constaté après la prise d'un médicament ou produit de santé.

Quoi notifier ?

Tout événement clinique ou biologique observé chez un patient dans les conditions normales d'utilisation d'un médicament.

Tout événement résultant des circonstances suivantes:

- Mésusage
- Usage abusif
- Pharmacodépendance ou Syndrome de sevrage
- Surdosage accidentel ou volontaire
- Erreur médicamenteuse
- Inefficacité thérapeutique
- Effets sur le produit de conception

- Produit défectueux
- Manque d'efficacité
- Résistance aux antibiotiques

N.B. : Au début du développement du système de PV, tout événement indésirable coïncidant avec la prise d'un médicament: connu ou non connu, grave ou bénin doit être notifié, cela implique que nous devons créer la « culture de notification » et développer le réflexe de déclaration

Comment notifier ?

La notification doit être confirmée par écrit par le notificateur ou établie à partir des éléments originaux du dossier clinique.

- par écrit (sur la fiche de notification, ou en rédaction libre)
- Téléphone
- Fax
- E- mail
- Boite postale
- Consultation sur place

Dans le cas particulier où le signalement émane d'un patient, la structure de pharmacovigilance doit inciter le patient à se retourner vers un professionnel de santé.

Quand notifier ?

- Dès l'observation du cas d'EIM (notification spontanée)
- Après l'Autorisation de Mise sur le Marché
- Lors des essais cliniques
- Lors des études épidémiologiques

3.2.7. Avantages de la notification

La notification a plusieurs avantages notamment :

- facile à implémenter
- pas chère
- couvre tous les médicaments (anciens et nouveaux),
- surveille les effets indésirables
- toute la population d'un territoire est surveillée : caractère observationnel durant toute la vie du médicament, ancien ou nouveau
- identifie les réactions rares, nouvelles, graves

3.2.8. Problématiques de la sous-notification

La sous notification est un phénomène commun à tous les pays. Elle a pour conséquence de :

Retarder la détection de signal,

Sous-estimer l'ampleur d'un problème

L'OMS préconise 350 à 700 notifications par million d'habitants et par an. La France: fait 513 notifications par million d'habitants. Dans les pays avec une PV performante, on estime que :

Moins de 10% des effets graves sont notifiés ; Seulement 10% des médecins notifient.

3.2.9. Raisons de la sous notification

Plusieurs raisons non fondées peuvent empêcher les prestataires à ne pas notifier :

Méconnaissance de l'intérêt de la notification

Charge de travail

Sentiment de culpabilité

Lien de causalité non établi

Peur du ridicule

Envie de publier

Non intéressé

3.2.10. Conclusion

La notification des effets indésirables doit être continuellement stimulée. Il est important de développer parmi les professionnels de santé une attitude positive envers la pharmacovigilance de telle manière que la notification spontanée devienne un geste routinier, admis et assimilé (Guide de l'OMS).

Pour le suivi et la traçabilité des EIM, le remplissage de la fiche de notification tant en quantité qu'en qualité est une étape primordiale (**Annexe 1**).

3.3. Organisation du système national de pharmacovigilance (structure, organisation)

3.3.1. Introduction

Rappelons que les activités de pharmacovigilance ont commencé avec l'exploitation du site internet. C'est le 30 janvier 2008 que l'arrêté 08 0224 MS-SG fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance au Mali ont formalisé l'institution d'un système de pharmacovigilance au Mali

Le Système National de Pharmacovigilance (SNP) a été défini et adopté lors de l'Atelier National de mise en place d'un Système National de Pharmacovigilance active le 07 décembre 2006.

Le Système National de Pharmacovigilance est régi par un cadre législatif : Arrêté n° 0224 MS-SG DU 30 janvier 2008.

3.3.2. Organisation du système national de pharmacovigilance (SNP)

Le Système National de Pharmacovigilance est régi par un cadre législatif : Arrêté n° 0224 MS-SG DU 30 janvier 2008

Cet arrêté récemment révisé en mai 2011 stipule :

Article 4: Il est institué un Système national de pharmacovigilance qui comprend :

L'Autorité Nationale de Règlementation Pharmaceutique (ANRP);

le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP) ;

Les organes consultatifs :

- la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP),
- les Commissions régionales de pharmacovigilance (CRP),
- les Organes techniques de pharmacovigilance :
- le Comité technique de pharmacovigilance (CTP) ;
- le Comité thérapeutique des Etablissement Publics Hospitalier (CTE) ;
- le Comité local du médicament (CLM) des CSRéf

Article 5: L'Autorité Nationale de Règlementation Pharmaceutique (ANRP) est représentée par la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM).

Article 6 : L'Autorité Nationale de Règlementation Pharmaceutique (ANRP) est chargée de :

- Définir les orientations de la pharmacovigilance ;
- coordonner les actions des différents intervenants au niveau national ;
- jouer le rôle de point focal des actions de coopération au niveau sous régional ;
- initier les actes réglementaires en matière de pharmacovigilance;
- veiller au respect des normes et procédures de fonctionnement de la pharmacovigilance.
- transmettre au laboratoire fabricant les informations concernant les effets indésirables des produits de santé;

Article 7 : L'activité technique de pharmacovigilance est assurée par le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP).

Le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP) est créé au sein du Centre National d'Appui à la Lutte contre la Maladie (CNAM).

Article 8 : Le Centre National de référence de la Pharmacovigilance (CNRP) a pour missions d'assurer les activités quotidiennes de pharmacovigilance et de réaliser les études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments en vue de confirmer ou infirmer les faits signalés par les notifications.

A cet effet il est chargé de :

- recueillir et diffuser les informations sur les effets indésirables des médicaments ;
- analyser et évaluer le lien entre les produits de santé et les effets indésirables par l'imputabilité ;
- coordonner les activités de notification au sein des structures et programmes de santé ;
- collecter les notifications d'effets indésirables des produits de santé provenant des professionnels de santé des secteurs public et privé, des programmes de santé et de l'industrie pharmaceutique ;
- documenter et archiver les informations sur les effets indésirables des produits de santé dans une banque de données ;
- faire le suivi et la rétro information aux notificateurs des effets indésirables des produits de santé ;
- répondre aux demandes sur les effets indésirables des médicaments ;
- assurer les échanges avec le centre international de pharmacovigilance de l'OMS (Uppsala Monitoring Center) et y soumettre des rapports ;
- programmer et réaliser des enquêtes de pharmacovigilance ;
- assurer la formation continue des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance ;
- générer les signaux et alertes en matière de pharmacovigilance

3.3.3. Obligations de signalement

Elles sont relatives aux personnes physiques ou morales susceptibles de déclarer :

- ✓ au centre national de référence de pharmacovigilance (Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou tout agent de santé investi d'une responsabilité de prescripteur) ;
- ✓ au comité de pharmacovigilance de la circonscription dont il relève (Tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable) ;
- ✓ au comité de pharmacovigilance le plus proche (Tout membre d'une profession de santé) et ;
- ✓ l'Industrie pharmaceutique et tout producteur ou distributeur d'un produit de santé qu'ils commercialisent

Le circuit de notification est présenté dans l'**annexe 2**.

3.4. Généralités sur la communication

3.4.1. Introduction

Tout Système de Pharmacovigilance repose essentiellement sur la notification des cas d'effets indésirables des médicaments. Il est à constater qu'en cas d'apparition d'effets Indésirables Médicamenteux, la population n'est pas habituée à consulter dans les formations sanitaires. Il est primordial d'informer d'éduquer et de communiquer pour obtenir le changement de comportement souhaité.

3.4.2. Définition de la communication

C'est un processus qui consiste à échanger des idées ou des informations avec soi-même ou avec une ou plusieurs personnes, afin d'apporter le savoir, le savoir-faire et le savoir être nécessaire pour un changement de comportement.

3.4.3. Importance de la communication dans la pharmacovigilance

Elle permet de :

Combattre les rumeurs

Faire un choix éclairé

Utiliser correctement les médicaments

Assurer la continuité des soins

Permettre la réadaptation du traitement durant son déroulement.

Prévenir les EI

Rassurer la communauté sur la non responsabilité du prescripteur en cas de survenue d'un EI

Motiver la communauté à prendre part aux activités comme les traitements de masse

Identifier les préoccupations de la communauté

Augmentation des notifications

Eviter la perte de temps, d'énergie et d'argent

3.4.4. Formes de communication

La communication verbale (parole),

La communication non verbale :(gestes, mimiques, expression du visage)

3.4.5. Types de communication

Communication inter personnelle (CIP) :

C'est un entretien face à face, un échange d'information, de sentiments, et d'attitude (verbal ou non verbal) entre individus, ou entre groupe individus qui peuvent se voir et s'entendre.

Exemples : counseling, causerie éducative, visite/conseil à domicile, négociation

Communication de groupe :

C'est un échange d'information au sein d'un groupe ou un public limité sans utilisation des médias de masse (mass média) Exemples : conférence, assemblée générale...

Communication de masse

C'est un échange d'information avec un grand public, à une très large échelle, par l'intermédiaire des mass médias, qui peuvent atteindre les populations très éloignées:

Exemples : radio, télévision, presse écrite satellite, téléphone...

3.4.6. Eléments d'un message

- Qui? (public cible)
- Quoi ? (action demandée)
- Pourquoi ? (bénéfice tiré de l'action)
- Comment ? (manière de faire)
- Où ? (lieu)
- Quand ? (moment)

3.4.7. Quelques obstacles à la communication

Certains éléments aussi peuvent entraver la bonne marche de la communication. Ce sont :

- le ton
- les mots, le choix des mots, les mots non prononcés
- les émotions
- les valeurs socio culturelles
- le moment, la distance
- le langage, la méthode de parler, d'écrire
- l'expression du visage
- l'inadaptation du canal

- l'incompétence de la source
- la différence d'âge/sexe,
- l'incompréhension
- la sous et sur communication

3.4.8. Counseling

Définition

Le counseling est une technique de communication interpersonnelle à « deux sens » en face à face par laquelle une personne aide une autre.

Son but est de :

- aider la personne à résoudre ses problèmes,
- identifier les solutions possibles,
- prendre des décisions personnelles conséquentes et à leur donner une suite

Etapas du counseling

Le counseling ou face à face est un échange entre deux personnes, centré spécifiquement sur une question qui concerne l'un des interlocuteurs. Il existe six (6) étapes principales résumées dans le sigle BERCER :

- Bienvenue
- Entretien
- Renseignements
- Choix
- Explications
- Rendez-vous /référer

Qualités et attitudes d'un bon animateur

Un bon animateur doit encourager son auditoire à s'exprimer, savoir l'écouter et avec lui rechercher des solutions pratiques.

En matière de savoir il doit :

- maîtriser le sujet (il n'a pas besoin d'être expert),
- connaître le milieu,
- connaître les étapes.

En matière de savoir-faire il doit :

- Poser des questions claires
- Ecouter
- Distribuer la parole, utiliser les supports
- Parcourir les différentes étapes, tenir compte de la disponibilité de l'auditoire

En matière de savoir être il doit être :

- souriant
- sympathique
- accueillant
- patient
- courtois
- respectueux

Il doit avoir :

- un langage simple
- une tenue simple
- savoir mettre les gens à l'aise et ne pas juger
- poser des questions ouvertes
- accepter toutes les réponses données
- ne pas guider, ni influencer l'auditoire dans les réponses données
- ne pas distraire
- reformuler les réponses données pour une bonne par les autres membres du groupe.

3.5. Description monographique de la molécule utilisée au cours de la campagne

3.5.1. Praziquantel

Le praziquantel est un anthelminthique efficace contre certains vers plats. Depuis 2005, le praziquantel est le traitement de première intention pour la bilharziose humaine, indication dans laquelle il est habituellement efficace en dose unique. Il est également utilisé pour traiter l'échinococcose, la cysticercose, l'infestation intestinale par les cestodes et les douves du foie à l'exception de la distomatose. En médecine vétérinaire il est couramment utilisé contre les ténias, sous le nom commercial de Prazitabs. Le praziquantel a été développé par les laboratoires de recherche en parasitologie de Bayer en Allemagne (Elberfeld) au milieu des années 70. Depuis lors il s'est révélé indispensable dans des indications de plus en plus nombreuses et est reconnu comme tel par l'organisation mondiale de la santé [21].

3.5.1.1. Structure chimique et synthèse

Il s'agit d'une pyrazino-iso-quinoléine, série chimique dont l'efficacité contre les cestodes et trématodes a été découverte en 1972 [21] (Figure 2).

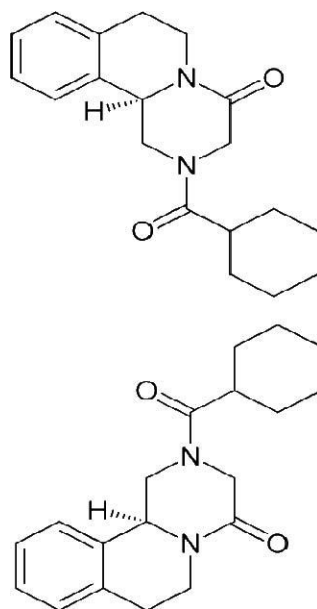


Figure 2: Énantiomère R du praziquantel (en haut) et S structure en bas

3.5.1.2. Propriétés physico-chimiques

Le praziquantel se présente sous forme de poudre cristalline pratiquement incolore à gout amer stable et très légèrement soluble dans l'eau dans les conditions normales. Il fond et se décompose entre 136° à 140°C. Il est soluble dans les solvants organiques.

3.5.1.3. Présentation

Praziquantel : Biltricide®; Bayer Pharma, comprimé à 600 mg.

3.5.1.4. Propriétés pharmacocinétiques

Le praziquantel est rapidement résorbé après administration orale. La concentration sérique maximale est atteinte une à trois heures après la prise. Le principe actif est rapidement et complètement métabolisé, la demi-vie d'élimination du praziquantel non modifié du sérum étant de 1 h à 1 h 30. Plus de 80 % de la dose

administrée sont éliminées en 4 jours par voie rénale, dont 90 % au cours des 24 premières heures. Chez les femmes qui allaitent, les concentrations plasmatiques de praziquantel sont en moyenne 4 fois plus élevées que celles trouvées dans le lait. Seulement 0,0008 % de la dose administrée est éliminée dans le lait. En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion du praziquantel (assurée à 80% par le rein) peut être retardée. En cas d'insuffisance hépato cellulaire sévère la diminution du métabolisme du praziquantel peut entraîner une augmentation de sa demi-vie plasmatique.

3.5.1.5. Propriétés pharmacodynamiques

Le praziquantel agit sur la plupart des trématodes pathogènes pour l'homme tels que:

- o *Schistosoma haematobium*

- o *Schistosoma mansoni*

- o *Schistosoma japonicum*

- o *Schistosoma intercalatum*

- o D'autres espèces de trématodes comme les douves du foie (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*); les douves pulmonaires (*Paragonimus westermani*).

Les expérimentations *in vitro* ont permis de définir le mode d'action du praziquantel: à partir de 0,4 µg/ml, on observe une contraction immédiate suivie d'une immobilisation du parasite dès qu'il entre en contact avec la solution du produit. Il se produit une vacuolisation intense du tégument du schistosome [21].

3.5.1.6. Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication absolue, mais la prudence est conseillée chez les femmes enceintes, les personnes atteintes de cysticercose oculaire car la destruction des parasites dans l'œil entraîne des lésions irréparables et dans les cas d'hypersensibilité au produit.

3.5.1.7. Effets indésirables

La majorité des effets secondaires apparaissent à la suite de la destruction des parasites, de la libération du contenu des parasites et des réactions immunitaires consécutives de la part de l'hôte. Normalement plus la charge parasitaire est élevée, plus les effets secondaires seront lourds et fréquents. Système Nerveux Central : Les troubles les plus fréquents sont les vertiges, les maux de tête et le malaise. La somnolence, la fatigue sont également observés. Presque tous les patients présentant une cysticercose cérébrale sont atteints d'effets secondaires au niveau du SNC liés à la mort des cellules parasitaires, (maux de tête, exacerbation de troubles neurologiques préexistants, convulsions, arachnoïdite, et signes méningés). Ces effets secondaires qui sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital peuvent être atténués par l'administration conjointe de corticoïdes. On recommande vivement l'hospitalisation pendant la durée du traitement de tous les patients atteints de cysticercose cérébrale. Tractus gastro-intestinal : 90 % environ des patients présentent des nausées, des douleurs ou des crampes abdominales avec ou sans vomissements. Une diarrhée peut apparaître et évoluer vers une forme sévère avec colite. Des sueurs, de la fièvre, et des selles sanglantes peuvent être associées à la diarrhée.

Cas de la schistosomose

Le médicament préconisé par le Programme National de Lutte contre la Schistosomiase et les géohelminthiases (PNLSH) est le praziquantel comprimé dosé à 600mg. La stratégie du programme est basée sur la distribution de masse des médicaments (DMM).

Effets indésirables du praziquantel

Ils sont occasionnels car le praziquantel est bien toléré en général. Les EIM se limitent à des réactions légères et transitoires qui n'exigent aucun traitement particulier :

- douleurs abdominales
- nausées
- céphalées
- vertiges
- poussées thermiques
- somnolence
- prurit, urticaire

MATERIELS ET METHODE

4. MATERIELS ET METHODE

4.1. Lieu d'étude

Le site de la ville de Bamako (12°38'00 - Nord et 7°59'00 - Ouest) est une cuvette entourée de collines. Elle s'étend d'ouest en est sur 22 km et du nord au sud sur 12 km pour une superficie de 267 km² (**Figure 1**). Le climat est de type soudanien avec deux saisons bien tranchées, la saison sèche (novembre-mai) et la saison pluvieuse (mai-juin-octobre). La quantité totale de précipitation est de 878 millilitres [22]. La température moyenne annuelle est de 27,8° (T° minimales : 21,5° ; T° maximales : 34,5°). Le réseau hydrographique se compose essentiellement du fleuve Niger et ses affluents qui sont d'excellents gîtes à mollusques.

Le district de Bamako compte six communes et plus d'une cinquantaine de quartiers. Il comptait 2 309 106 habitants en 2003.

Le district de Bamako dispose de quatre centres hospitaliers universitaires (CHU) : Gabriel Touré, Point G, le CNOS, et l'hôpital du Mali. Chaque commune dispose en outre son centre de santé de référence, mais aussi des centres de santé communautaire et de nombreuses cliniques et cabinets de santé privés.

Sur le plan de l'éducation, le district compte deux académies d'enseignement fondamental, l'académie de la rive droite du fleuve Niger et celle de la rive gauche. Chacune des six communes possède en son sein un ou deux centres d'animation pédagogique (CAP) selon le nombre d'écoles qu'elle couvre. Au cours de notre étude, nous avons enquêté vingt-huit écoles publiques et/ou privées dont chacune dans l'une des zones écologiques identifiées.

Trois écoles, Bankoni F en commune I, Samé A en commune III et Mamby Sidibé en commune IV (**Figure 3**) ont été choisies en fonction de l'endémicité de la schistosomose à *Schistosoma haematobium* déterminées en 2014. Les prévalences

étaient faibles à Bankoni F (5,3%), moyennes à Samé A (13,2%) et relativement élevées à Mamby Sidibé (43,9%) [23]. Les charges parasitaires étaient en général nulles ou inférieures à 50 œufs par 10ml d'urines.

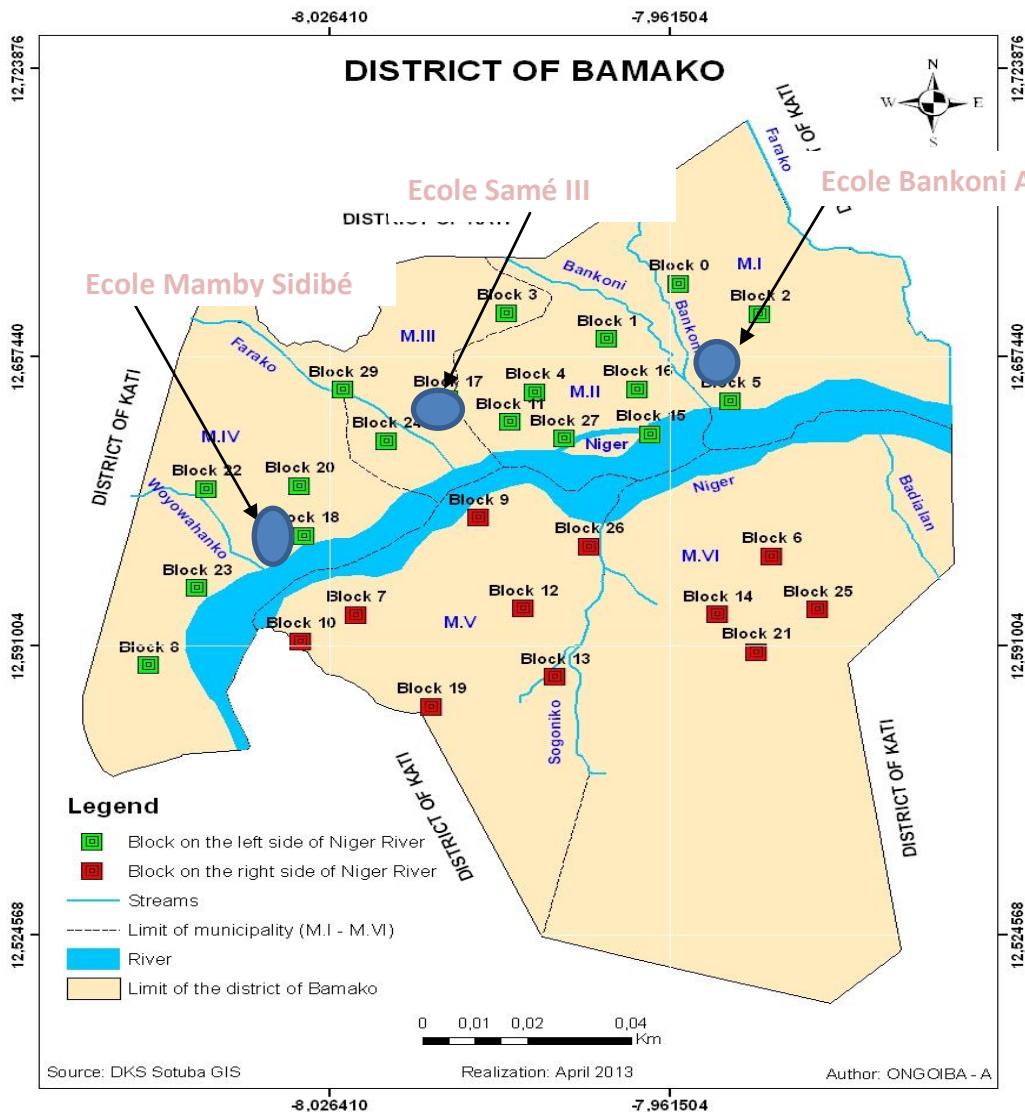


Figure 3 : Localisation des écoles enquêtées dans le district de Bamako, novembre 2011 (DEAP/MRTC, 2012).

4.2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale prospective descriptive à passage unique pour l'administration du questionnaire après distribution de masse au praziquantel (Annexe 3).

4.3. Période d'étude

L'étude s'étalait de février 2016 pour les écoles Mamby Sidibé et Samé A à mai 2016 pour l'école de Bankoni F.

4.4. Population d'étude

Elle était composée par les élèves de la 4^{ème} et/ou 5^{ème} année fondamentale âgés de 8 à 15 ans fréquentant les écoles ci-dessus énumérées.

4.5. Calcul de la taille d'échantillon

Pour une prévalence des effets indésirables de 11,7% observée à Diéma en 2013 2014, l'application de la formule de l'écart réduit permet d'estimer la population d'étude à 208 par école. En prévoyant 10% de perdus de vus, la taille de l'échantillon serait de 230 par école soit une taille globale de 920 enfants pour les 4 écoles retenues.

4.6. Traitement

Le traitement des élèves a été fait dans le cadre de la campagne annuelle de traitement de masse des enfants d'âge scolaire planifiée et exécutée par le Ministère de la santé. Les enfants ont reçu : le praziquantel (PrazitelH, Cosmos Ltd) à la dose unique de 40mg/kg après mensuration de la taille par la toise pour le traitement de la schistosomose [25]. Ce traitement était assuré par les distributeurs formés auparavant par l'équipe médicale du centre de santé communautaire dont ils relèvent. Le module de formation portait sur la procédure de traitement, les précautions à prendre avant l'administration du PZQ, la présentation du praziquantel et la gestion des EIMs.

4.7. Saisie et analyse statistique des données

Vingt-quatre heures, 48h et 7 jours après l'administration des médicaments, les élèves ont été interviewés à l'aide d'un questionnaire structuré sur la nature des éventuels EIMs observés. L'administration du questionnaire a été faite par les enseignants auxquels les élèves se confieraient plus facilement en pareilles circonstances. Les EIMs rapportés sont classés selon le guide de l'OMS en fonction du mécanisme d'action de la fréquence de la nature et de la gravité (grave, sévère, modéré, mineur) [19].

Les données ont été saisies en utilisant le logiciel Microsoft Excel puis exportées sur IBM SPSS Statistics 19.0 pour analyse. Le test de Chi-square (χ^2) a été utilisé pour comparer les proportions à l'intérieur des écoles et entre les écoles. Un seuil de signification alpha inférieur à 0,05 sera choisi.

4.8. Aspects éthiques et déontologiques

Le protocole a été préalablement soumis à l'approbation du comité d'éthique de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie avant son exécution sur le terrain. Nous avons ensuite sollicité et obtenu le consentement des autorités administratives et scolaires. Pour cela, le but de l'étude, la méthodologie, les contraintes et les résultats attendus leur ont été clairement expliqués. Les enfants sont informés par les enseignants qui mettaient l'accent sur le caractère volontaire de leur participation.

RESULTATS

5. RESULTATS

Au total, 629 élèves ont été traités au cours de cette campagne. La répartition de cette population en fonction du sexe montre que l'effectif des garçons était comparable à celui des filles (**Figure 4**).

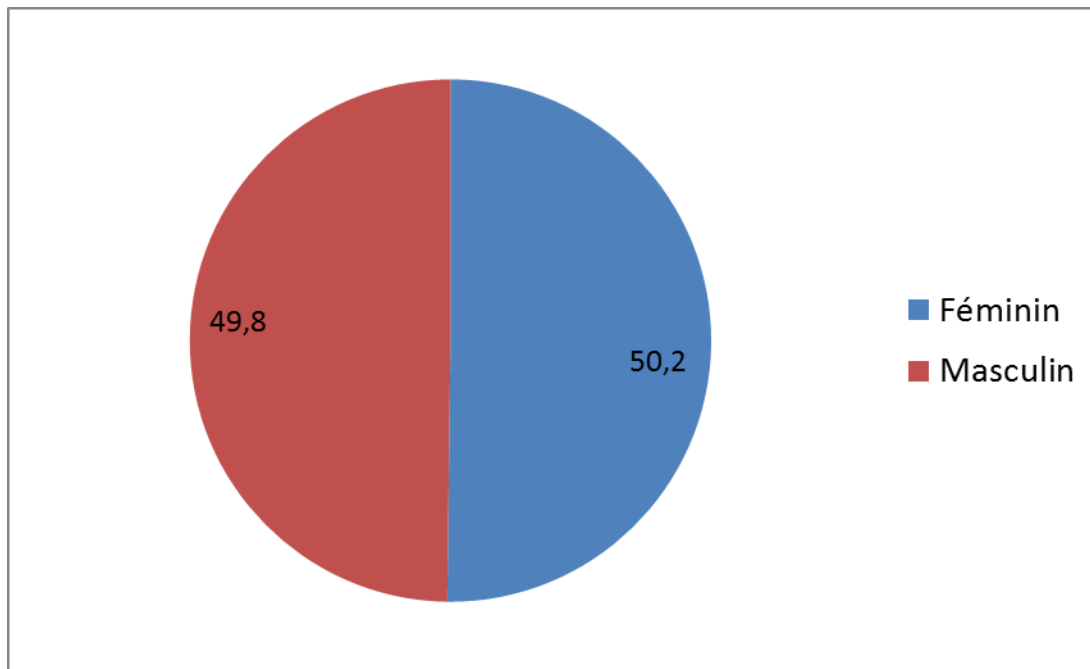


Figure 4: Répartition de la population d'étude en fonction du sexe dans les écoles enquêtées du district de Bamako, février, mai 2016.

L'analyse du tableau III montre que la répartition de la population d'étude était homogène quels que soient le sexe et l'école ($p=0,56$).

Tableau III : Répartition des élèves par sexe et par école dans le district de Bamako au cours de la campagne de de distribution de masse de médicament en février, Mai 2016.

ECOLES/ Total SEXE	Bankoni F	Mamby Sidibé	Samé A	
Masculin	80 (25,6)	114 (36,4)	119 (38,0)	313 (100)
Féminin	91 (28,8)	116 (36,7)	109 (34,5)	316 (100)
Total	171 (27,2)	230 (36,6)	228 (36,2)	629 (100)

Parmi les enfants traités, 36,4% (229/629) ont présenté des EIMs (**Figure 5**).

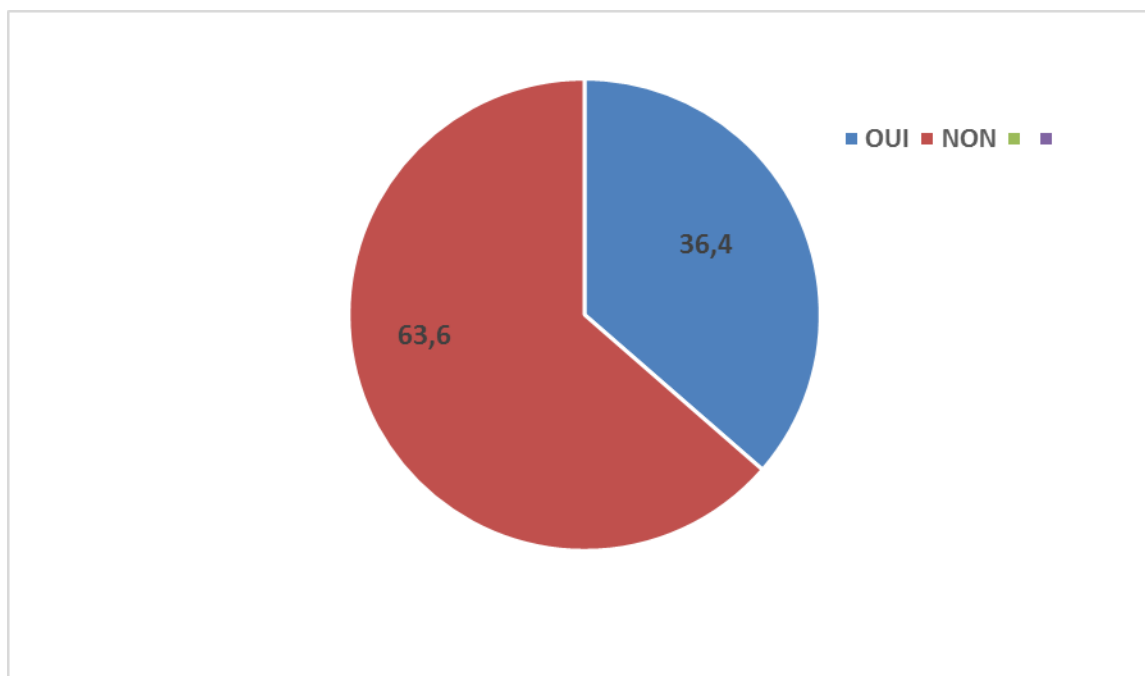


Figure 5: Pourcentage des EIMs consécutif à l'administration du praziquantel dans les écoles enquêtées du district de Bamako, février, mai 2016

La répartition des EIMs enregistrés en fonction du type est présentée dans le tableau IV. Il ressort de l'analyse de ce tableau que les EIMs isolés étaient dominés par les douleurs abdominales, 25,8% suivies des vomissements, 17,5%.

Tableau IV: Distribution des EIMs observés selon le type après traitement au praziquantel en milieu scolaire du district de Bamako, février-mai 2016.

EIM	Fréquence	Pourcentage
Douleurs abdominales	59	25,8
Vomissements	40	17,5
Vertiges	21	9,2
Vertiges + Douleurs abdominales	24	10,4
Maux de tête + Douleurs abdominales	17	7,4
Vomissements + Douleurs	8	3,5
Nausées	8	3,5
Plus de 3 EIMs combinés	62	22,7
Total	229	100,0

Mais la plus part des EIMs enregistrés, 93,0% (213/229) étaient classés parmi les effets mineurs (Tableau V). Tous les EIMs ont disparu en moins de 24 heures. Il existe une différence statistiquement significative entre la fréquence des EIMs mineurs et modérés ($p < 10^{-3}$)

Tableau V: Répartition des EIMs en fonction de leur gravité en milieu scolaire du district de Bamako, février-mai 2016.

EIMS observés	Nombre (n=229)	Pourcentage	X ²	<i>p</i>
EIMs mineurs	213	93,0		
EIMs modérés	16	7,0	338,94	$<10^{-3}$

La distribution des EIMs en fonction des écoles (Tableau VI) montre que l'école de Samé A était celle où le plus grand nombre d'EIMs a été enregistré ($p < 10^{-3}$).

Tableau IV: répartition des EIMs en fonction des écoles dans le district de Bamako, février, mai 2016

EIMs Ecoles	Oui	Non	Total	Prévalence	<i>p</i>
Bankoni F	39	132	171	22,8	10^{-3}
Mamby Sidibé	53	177	230	23,0	
Samé A	136	92	228	59,6	
Total	228	401	629	36,2	

La distribution des EIMs par école montre que les douleurs abdominales dominaient dans les écoles de Bankoni F et Samé A alors que les élèves de l'école Mamby Sidibé souffraient davantage de vomissements ($p=0,023$) (Tableau VII).

Tableau VII: Variation de la gravité des EIMs par école dans le district de Bamako, février, mai, 2016

Ecoles/ EIMs	Bankoni F	Mamby Sidibé	Samé A	Total	<i>p</i>
Vomissements	2 (7,2)	36 (73,5)	2 (3,4)	40	<i>0,023</i>
Maux de tête	4 (14,3)	3 (6,1)	8 (13,8)	15	
Vertiges	9 (32,1)	1 (2,0)	11 (19,0)	21	
Douleurs abdom.	13 (46,4)	9 (18,4)	37 (63,8)	59	
Total	28 (20,7)	49 (36,3)	58 (43,0)	135	

La prévalence des EIMs était significativement plus élevée chez les élèves âgés de 10-13 ans ($p=10^{-3}$) (Tableau VIII). En revanche, elle était comparable quel que soit le sexe ($p=0,11$) (Tableau VIII).

Tableau VIII: Répartition des EIMs selon la classe d'âge et le sexe dans les écoles enquêtées du district de Bamako, février, mai 2016

Variables	Nombre (n=229)	Pourcentage	X2	<i>p</i>
Classes âge (années)				
6-9	19	8,3	415,23	<i>p=10⁻³</i>
10-13	195	85,2		
>14	15	6,5		
Sexe				
Masculin	106	46,3	2,52	0,11
Féminin	123	53,7		

A La réponse de savoir si la taille des enfants a d'abord été déterminée avant qu'ils ne soient traités, tous ont déclaré avoir été mesurés auparavant avant d'avaler les médicaments.

L'analyse du tableau IX montre que la prévalence des différents symptômes était comparable quel que soit le sexe, sauf pour les nausées dont la prévalence était plus élevée chez les filles ($p=0,03$).

Tableau IX: Association entre le type d'EIMs et le sexe dans les écoles enquêtées du district de Bamako

EIMs	Nombre (n=629)	Masculin (n=313)	Féminin (n=316)	X2	<i>p</i>
Douleurs abdominales					
Oui	59	33 (55,9)	26 (44,1)	0,73	0,31
Non	570	280 (49,1)	290 (50,9)		
Vertiges					
Oui	21	8 (38,1)	13 (61,9)	0,74	0,27
Non	608	305 (50,2)	303 (49,8)		
Nausées					
Oui	8	1 (12,5)	7 (87,5)	3,11	0,03
Non	621	312 (50,2)	309 (49,8)		
Vomissements					
Oui	40	16 (40,0)	24 (60,0)	1,23	0,20
Non	589	297 (50,4)	292 (49,6)		
Maux de tête					
Oui	15	7 (46,7)	8 (53,3)	0,00	0,80
Non	614	306 (49,8)	308 (50,2)		

Quant à la variation de la fréquence des EIMs en fonction de l'heure du traitement, il ressort que la plus part des EIMs, 95,2% (218/229) ont été enregistrés entre 10h00 et 12h45 (**Tableau X**).

Tableau X: Variation de la fréquence des EIMs en fonction de l'heure de la prise du praziquantel.

Période d'apparition des EIMs après traitement	Fréquence	Pourcentage
Entre 09h-10h	11	4,8
De 10h-13h	218	95,2
Total		

Dans 98,7% (226/229) des cas, les enfants ont dit avoir été informés par les distributeurs de médicaments que la prise du praziquantel pouvait être associée à un ou à des EIM(s).

Pour prendre en charge les EIMs persistants, seulement 1,3% (3/229) des enfants ont dit avoir eu recours à un traitement particulier notamment par la prise de paracétamol.

DISCUSSION

6. DISCUSSION

Sur le plan méthodologique, la taille minimum de l'échantillon n'a pas été atteinte dans les deux écoles publiques (Samé A et Bankoni F) pour cause de grève des enseignants à cette période. Il a même fallu que nous insistions auprès des responsables de la direction régionale de la santé pour que notre échantillon de Bankoni F soit traité au-delà de la période prévue pour la campagne dans le district de Bamako. L'école Mamby Sidibé qui était une école privée était la seule à avoir été épargnée de la grève ce qui explique que la taille minimum de l'échantillon y soit atteinte.

Au cours de notre étude, nous avons enregistré 36,4% de cas d'EIMs (isolés et combinés) à la suite de l'administration du praziquantel en milieu scolaire du district de Bamako. Toutefois, la quasi-totalité de ces EIMs (93,0%) était classée parmi les EIMs mineurs selon la classification de l'OMS [20, 21]. Si nos résultats divergeaient de ceux observés à Biankouma (Côte d'Ivoire) (40,8%) [22], ils étaient en revanche comparables à ceux enregistrés dans une autre étude réalisée aussi en Côte d'Ivoire (33,3%) après traitement des scolaires avec le praziquantel seul [23]. L'association des EIMs rapportés au cours de notre étude avec les perturbations gastro-intestinales (douleurs abdominales, nausées et vomissements) était conforme aux résultats antérieurs [24, 25]. Toutefois, des fréquences plus faibles d'effets adverses ont été signalés à Kwale dans le district de Matuga, au Kenya, (25,3%) et dans l'Ouest de la Côte d'Ivoire 12,5% [24, 22]. A la différence de notre étude, au Kenya, les enfants ont reçu à la fois le praziquantel et l'Albendazole. Mais si la majorité des EIMs enregistrés dans ce pays (69,5%) était aussi classée parmi les EIMs mineurs, les auteurs signalent en outre 6,3% d'effets adverses sévères. Nos résultats divergeaient par ailleurs avec ceux rapportés dans le sud de l'Ethiopie où 83% des enfants traités au praziquantel seul contre *S. mansoni* auraient souffert d'un ou de plusieurs effets secondaires liés à la prise de ce médicament [26]. A l'opposé des travaux antérieurs ci-dessus, la prédominance de la symptomatologie gastrique parmi les EIMs ne serait pas liée à la fréquence élevée de la forme

intestinale de la schistosomose (*Schistosoma mansoni*), parasite relativement rare dans le district de Bamako [27]. A l'origine de la variation de la fréquence des EIMs après traitement antihelminthique se trouveraient aussi bien l'intensité parasitaire que des différences du statut socio-économique, des types d'aliments et des conditions environnementales dans lesquelles vivent les différentes populations. Dans le cas précis de notre étude, moins que la charge parasitaire, la période de la journée à laquelle intervenait le traitement avait plus d'importance dans l'apparition des EIMs. En effet, plus la période de traitement s'étalait dans la journée (entre 10h et 13h), plus la fréquence des EIMs augmentait. Cela s'expliquerait par le fait que les enfants traités au début entre 9h-10h n'avaient pas encore totalement digéré le petit déjeuner, ce qui leur permet de contre balancer les effets du médicament. Ceux traités au contraire au-delà de 11h-12h notamment à l'école de Samé A avalaient les comprimés presque à jeûne, ce qui est contre-indiqué dans la posologie du praziquantel. Dans ces conditions, pour minimiser l'effet du médicament sur la santé des enfants, la campagne pourrait s'étaler sur quatre à cinq jours de manière à traiter les enfants au moment où ils sont encore repus. Dans ce cas, l'alternative serait de responsabiliser les enseignants pour le traitement le temps qu'il faut mais toujours au moment où les enfants n'ont pas l'estomac vide. Quoi qu'il en soit, toutes les études antérieures comme la nôtre s'accordent sur la prédominance des EIMs modérés comparés aux cas sévères. Il s'agit le plus souvent d'EIMs mineurs et éphémères qui disparaissent au bout de 24h [24, 28]. Dans le cas de notre étude et au Kenya [24], le groupe d'âge de 10-13 ans présentait davantage d'EIMs que les autres. Cela pourrait s'expliquer par le fait que ce groupe est aussi le plus exposé au parasitisme par les schistosomes. Selon les résultats des études menées au Kenya [24, 29], la fréquence des EIMs était significativement plus élevée dans le sexe féminin pour des raisons non élucidées. Mais pour ces auteurs, cela pourrait être en rapport avec l'état physiologique des uns et des autres.

Au cours de la réalisation de l'étude, des difficultés majeures ont été rencontrées au regard des perturbations liées à la grève des enseignants dans les écoles publiques du district. Ces perturbations expliqueraient le faible effectif des élèves rencontrés à Bankoni F et le décalage entre les périodes de traitement d'une école à l'autre. Une reprogrammation des traitements devait suivre après de tels évènements dans les établissements concernés en vue d'améliorer la couverture de traitement en situation de pré-élimination de la maladie.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7. CONCLUSION

La présente étude avait pour but de décrire la nature et la fréquence des EIMs liés à la prise du praziquantel en distribution de masse en milieu scolaire du district de Bamako. Il en ressort que les EIMs étaient dominés par les symptômes digestifs (douleurs abdominales, nausées et vomissements). La fréquence était relativement faible, les EIMs étaient surtout de type mineur n'affectant pas ou peu les activités quotidiennes des élèves. Toutefois, le choix d'une période favorable à l'administration du produit demeure un défi majeur que doit relever le programme national de lutte contre la schistosomose et les géohelminthoses en vue de réduire davantage la fréquence des EIMs observés. Mais ces résultats sont-ils extrapolables à ceux qui pourraient être observés dans d'autres régions du pays où sévissent de façon endémique *Schistosoma haematobium* et *S. mansoni* (Office du Niger) où seulement *S. haematobium* (district de Diéma ou le long du fleuve Sénégal) ?

8. RECOMMANDATIONS

A l'endroit des autorités sanitaires

- Procéder à une meilleure planification des activités de traitement prenant en compte la période favorable à la distribution de masse (DMM) du praziquantel pour minimiser les EIMs ;
- Impliquer et responsabiliser davantage le corps enseignant dans la mise en œuvre de la stratégie du DMM ;
- Procéder à une reprogrammation des traitements en cas de perturbations de la campagne ;

A l'endroit des chercheurs :

- Initier une étude similaire dans les régions où la schistosomose est endémique (Pays Dogon, Office du Niger, Diéma, le long du fleuve Sénégal) ;

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

9. REFERENCES

1. McManus DP, Loukas A, 2008. Current status of vaccine for schistosomiasis. *Clin Microbiol Rev* 21: 225–242 ;
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386 (9995): 743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4 PMID: 26063472].
3. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L, 2006. Human schistosomiasis. *Lancet* 368: 1106–1118 ;
4. Brinkmann U. K., Korte R. & Schmidt-Ehry B. 1988b. The distribution and spread of schistosomiasis in relation to water resources development in Mali. *Trop Med parasit* ; 39:182-185.
5. Landouré A, Dembele, R, Goita S, Kane, M, Tuinsma M, et al. (2012) Significantly Reduced Intensity of Infection but Persistent Prevalence of Schistosomiasis in a Highly Endemic Region in Mali after Repeated Treatment. *PLoS Negl Trop Dis* 6(7): e1774;
6. Dabo A. Epidémiologie des schistosomoses, diversité génétique de *Schistosoma haematobium* et co-infestation avec *Plasmodium falciparum* (Mali ; Afrique de l'Ouest). *Thèse de Doctorat ès Sciences naturelles*, Université d'Abobo-Adjamé (Côte d'Ivoire), 2009, 200p;
7. Cioli D, Pica-Mattocia L, Archer S, 1995. Antischistosomal drugs. : Past, present... and future ? *Pharmacol. Ther* ; 68 :35-85] ;
8. Schistosomiasis: progress report 2001–2011 and strategic plan 2012–2020 . Geneva, World Health Organization, 2013 (http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78074/1/9789241503174_eng.pdf)].

9. Loukas A, Hotez PJ. Chemotherapy of helminth infections. In: Brunton LL et *al.*, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed. New York, McGraw-Hill, 2006);
10. Kouriba B. 2004. *Thèse* de Doctorat d'Immunologie de l'Université de la Méditerranée, Faculté des Sciences de Luminy Marseille, France, p 218 ;
11. Traoré M, Traore HA, Kardorff R, Diarra A, Landoure A, Vester U, Doehring E, Bradley DJ, 1998. The public health significance of urinary schistosomiasis as a cause of morbidity in two districts in Mali. *Am J Trop Med Hyg*; 59(3):407-13);
12. Dabo A., M.Y. Sow, L. Sangaré, I. Maiga, A. Keita, Y. Bagayoko, B. Kouriba & O. Doumbo, 2003. Transmission de la schistosomose urbaine et prévalence des helminthoses intestinales à Bamako, Mali. *Bull Soc Pathol Exot*; 96,3, 187-190.
13. World Health Organization. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected tropical diseases. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2015].
14. Schistosomiase: rapport de situation 2001–2011 et plan stratégique 2012–2020. WHO/HTM/NTD/PCT/2013.2];
15. Fenwick A, Savioli L, Engels D, Bergquist RN, Todd HM (2003) Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. *Trends Parasitol.* 19(11): 509–515];
16. World Health Organization. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a roadmap for implementation. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2012];
17. Schistosomiasis: *population requiring preventive chemotherapy and number of people treated in 2010. Wkly Epidemiol Rec.* 2012; 87(4): 37–44. PMID: [22308580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22308580/)].
18. Maladies tropicales négligées. www.whqlibdoc.who.int/9789242598704_ff (consulté le 12/12/2016).

19. pharmacovigilance http://fr.wikipedia.org/wiki/Bamako#cite_note-recensement-2 (Consulté le 09 juillet 2016) ;
20. *World Health Organization*. (2006) Preventive chemotherapy in human helminthiasis: coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and program managers;
21. *World Health Organization*. (2011) Assuring safety of preventive chemotherapy interventions for the control of neglected tropical diseases, 1–54.].
22. Adoubryn KD, Kouadio-Yapo CG, Ouhon J, Aka NA, Bintto F, et al (2012) Intestinal parasites in children in Biankouma, Ivory Coast (mountainous western region): efficacy and safety of praziquantel and albendazole. *Med Santé Trop*. 22(2): 170–6.
23. N'Goran EK, Gnaka HN, Tanner M, Utzinger J (2003) Efficacy and side-effects of two praziquantel treatments against *Schistosoma haematobium* infection, among schoolchildren from Côte d'Ivoire. *Ann Trop Med Parasitol*. 97: 37–51.
24. Njenga SM, Ng'ang'a PM, Mwanje MT, Bendera FS, Bockarie MJ (2014) A School-Based Cross-Sectional Survey of Adverse Events following Co-Administration of Albendazole and Praziquantel for Preventive Chemotherapy against Urogenital Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminthiasis in Kwale County, Kenya. *PLoS One* 9(2): e88315. doi:10.1371/journal.pone.0088315;
25. Raso G, N'Goran KE, Toty A, Luginbuhl A, Adjoua AC, et al (2004) Efficacy and side effects of praziquantel against *Schistosoma mansoni* in a community of western Côte d'Ivoire. *T Roy Soc Trop Med H*. 98(1): 18–27.
26. Erko B, Degarege A, Tadesse K, Mathiws A, Legesse M. (2012) Efficacy and side effects of praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* in schoolchildren in Shesha Kekele Elementary School, Wondo Genet, Southern Ethiopia. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2(3): 235–9.

27. Togola S. Evolution de la prévalence et de l'intensité de *Schistosoma haematobium* en 2011 et 2014 en milieu scolaire du district de Bamako, Mali, *Thèse Médecine*, FMOS, 120p.
28. Berhe N, Gundersen SG, Abebe F, Birrie H, Medhin G, et al (1999) Praziquantel side effects and efficacy related to *Schistosoma mansoni* egg loads and morbidity in primary school children in north-east Ethiopia. *Acta Trop.* 72:53–63.
29. Jaoko WG, Muchemi G, Oguya FO (1996) Praziquantel side effects during treatment of *Schistosoma mansoni* infected pupils in Kibwezi, Kenya. *East Afr Med J.* 73: p. 499–501.

ANNEXES

10. FICHE SIGNALETIQUE

Nom: BAGAYOKO

Prénom: Daouda

Tel : 79388179

Titre: Etude des Effets Indésirables liés à l'administration du praziquantel en distribution de masse (DM) en milieu scolaire du district de Bamako.

Année de Soutenance: 2016-2017

Ville de Soutenance: Bamako

Pays d'origine: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Secteur d'intérêt: Santé Publique

Résumé

Introduction - La schistosomose est une maladie parasitaire encore endémique dans de nombreuses régions tropicales et subtropicales. Depuis le début du siècle dernier, la chimiothérapie est au centre de tous les programmes nationaux et internationaux de lutte contre cette affection. Mais, force est de constater qu'aucun des antibilharziens recommandés y compris le praziquantel (molécule la plus utilisée) n'est dénué d'effets indésirables du médicament (EIMs), ce qui affecte souvent le taux de couverture de traitement de ces médicaments. Au Mali, les rapports émanant des revues nationales sur les MTNs font souvent état des fréquences de 100% d'effets secondaires liés à l'administration du praziquantel en campagne de masse. Mais qu'en est-il en réalité? **Objectif** - Notre étude avait pour but d'étudier la nature et la fréquence des EIMs liés à l'administration du praziquantel en milieu scolaire du district de Bamako. **Matériel et méthodes** - Il s'agissait d'une étude transversale prospective descriptive qui s'étalait de janvier à mai 2016. Elle consistait à administrer des questionnaires structurés aux élèves de trois écoles

primaires du district de Bamako (n=629). L'âge moyen des enfants était de 11,17 ans $\pm$ 1,993. Il variait entre 6 et 16 ans. Le traitement a été fait dans le cadre de la campagne annuelle de traitement de masse des scolaires, par les agents des centres de santé communautaire des communes dans lesquelles étaient implantées les écoles concernées; les questionnaires étaient administrés par les enseignants sous la supervision des étudiants. Vingt-quatre heures, 48h et 7 jours après l'administration du praziquantel, les élèves ont été interviewés pour l'enregistrement d'éventuels effets indésirables du médicament (EI Ms). **Résultats** - Au total, 313 garçons et 316 filles ont participé à l'étude. Parmi les enfants traités, 36,4% (229/629) ont présenté des EIMs. La symptomatologie des EIMs isolés était dominée par les douleurs abdominales (25,8%) suivies des vomissements (17,5%). Les EIMs de type faible prédominaient significativement, 93,0% (213/229) et aucun cas d'EIM sévère n'a été enregistré ($p<10^{-3}$). Les élèves âgés de 10-13 ans en étaient plus touchés ($p=0,000$) à cause probablement de leur forte exposition au parasitisme. Il existe en outre une forte association entre la proportion des EIMs et la période de traitement, 95,2% (218/229) des EIMs apparaissant chez les enfants ayant été traités entre 10h et 12h45 ($p<10^{-3}$). Cela suggère la nécessité et le rôle prépondérant de l'alimentation dans la survenue des EIMs. Mais quoi qu'il en soit, 98,7% (226/229) des enfants ont déclaré avoir été informés de l'association possible des EIMs avec l'administration du praziquantel ($p<10^{-3}$). **Conclusion** - Les résultats de notre étude montrent que la fréquence des EIMs associée à la prise du praziquantel était relativement faible dans le district de Bamako. Dominés par les symptômes digestifs (douleurs abdominales, nausées et vomissements), les EIMs étaient surtout de type mineur dont l'apparition était étroitement liée à l'état de rassasiement des participants.

Mots clés : praziquantel, traitement de masse, effets indésirables, Bamako, Mali

Annexe 1 : Fiche de notification

Ministère de la Santé
Secrétariat Général
CNAM/CVD-Mali

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi

Centre National de Référence de Pharmacovigilance

Fiche de Notification des événements indésirables

N° de fiche

Date de réception au centre / / /

Patient :

Nom (3 premières lettres) :

Prénom (2 premières lettres) :

Age : ____ (ans) ____ (mois)
cm

Sexe : M ☐ F ☐ Poids : Kg Taille :

Grossesse : non ☐ oui ☐

DDR ou âge de la grossesse :

Allaitement

: non ☐ oui ☐

Antécédents :

Médicaments (lister tous les médicaments ou autres produits de santé pris par le malade)

Nom Commercial Dosage	D C I / Dosage	Posologie/Voie d'administratio n	Date de début	Date d'arrêt	mode d'obtention*				Motif de prise
					1	2			
						A	B	C	

Si Vaccin : préciser N° de lot:

Si plante : Préciser le nom local :

Pour tous les médicaments notez N° de lot et date de péremption si disponibles :

* 1 : Prescription, 2 : Automédication, (A : Acheté au centre de santé, B : Acheté dans une pharmacie C : Acheté dans la rue)

Événement indésirable :

Date d'apparition :

Date de disparition :

Délai d'apparition :

Description clinique et/ou biologique de l'évènement :

Attitude adoptée :

Arrêt de traitement : oui ☐ non ☐ Changement de dose : oui ☐ non ☐

Effets indésirables liés à l'administration du praziquantel (PZQ) en distribution de masse (DM) en milieu scolaire du district de Bamako, Mali

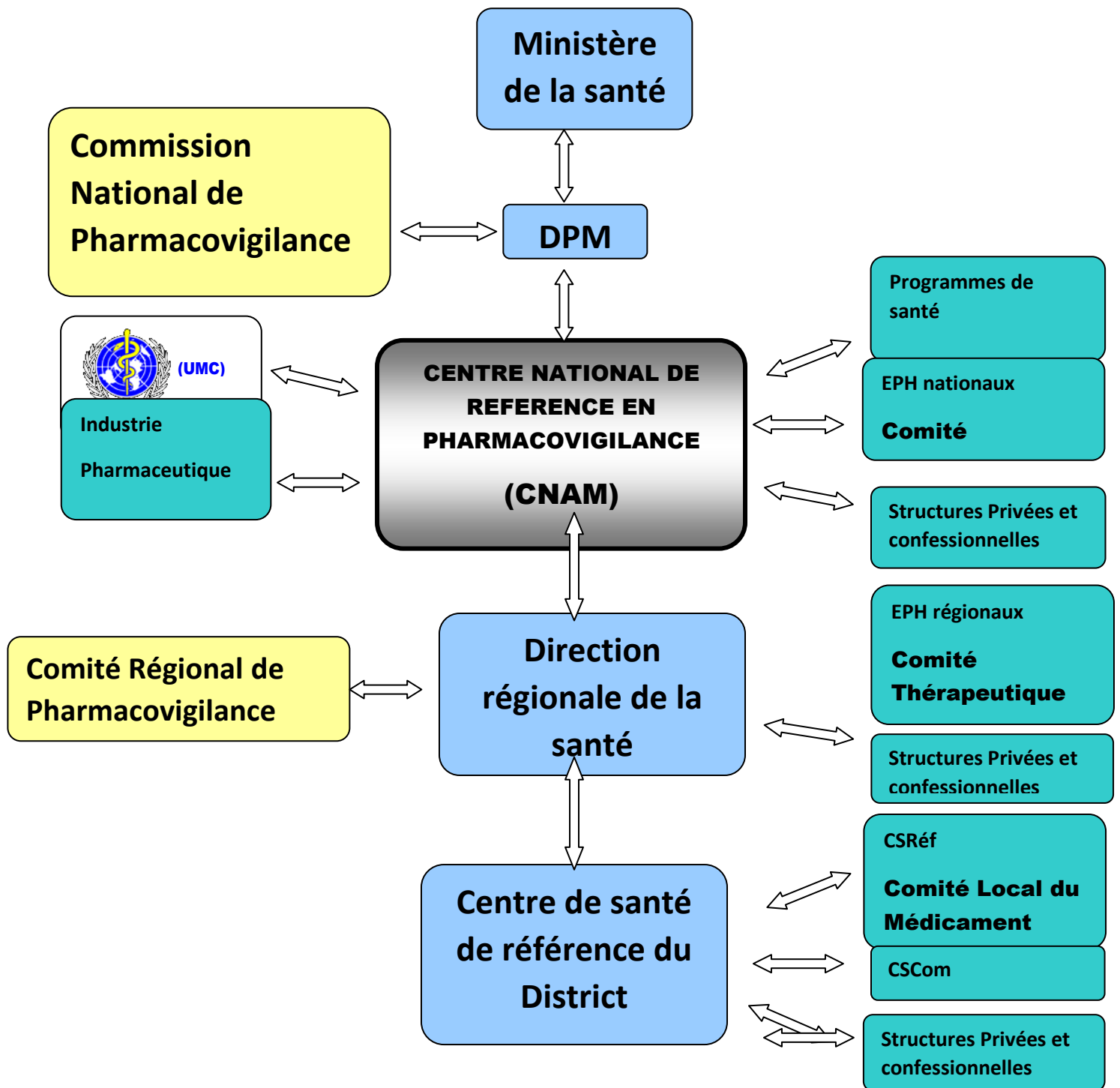
Traitement correcteur : oui ☐ non ☐	Préciser :
Ré administration : non ☐ oui ☐	Quel médicament :
Ré apparition de l'événement : oui ☐ non ☐	
Gravité : non ☐ oui ☐	<u>Evolution</u> :
Hospitalisation ☐	Guérison ☐
Prolongation d'hospitalisation ☐	Séquelles ☐
Mise en jeu du pronostic vital ☐	Décès ☐
Décès ☐	Non encore établie ☐
Malformation congénitale ☐	Inconnue ☐

Notificateur :			
Médecin ☐	Pharmacien ☐	Chirurgien-dentiste ☐	Industriel
pharmaceutique ☐			
Assistant médical ☐	Sage-femme ☐	Infirmier ☐	Autre (préciser):
Nom, prénom, ou cachet :		Tel :	Email :
Structure :		Localité :	Date de Notification /
/ / /			

Centre National de référence de pharmacovigilance à Djikoronni para

Tél: (223) 20 22 51 31 - Fax: (223) 20 22 28 45 BP: 251, Site Web: www.sante.org.ml V2 /2011

Annexe 2 : Circuit de notification des effets indésirables



2.9. Si Oui, lequel? /___/

1 = je n'ai rien reçu mais j'ai été rassuré que les signes sont bénins et disparaîtront d'eux-mêmes ; 2 = on m'a donné d'autres médicaments ; 3 = on m'a conduit au centre de santé ; 4 = on m'a rien donné; 5 = Autres à préciser

2.10. Quelle a été la conséquence de ces EIMs sur les activités quotidiennes de l'élève? /___/ 1. Ils ne l'ont pas empêché de jouer; 2= ils l'ont empêché de jouer; 3= Ils l'ont exigé un repos total et/ou une prise en charge; 4= ils l'ont exigé une hospitalisation.

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.