

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
Année : 2013 – 2014

THESE

N°.1663/14

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

AMINLIN BETTIOH TECLE

**Surveillance de l'efficacité et de la tolérance de l'association
Artesunate/amodiaquine pour le traitement du paludisme simple à
Plasmodium falciparum dans la ville d'Abengourou en 2012**

Soutenue publiquement le 20 Juin 2014

Composition du jury

Président de jury : Madame AKE MICHELE, Professeur Titulaire
Directeur : Monsieur MENAN EBY IGNACE HERVE, Professeur titulaire
Assesseurs : Madame KOUAKOU SIRANSY, Maître de conférence agrégée
Monsieur OUATTARA MAHAMA, Maître de conférence agrégé

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS -----	3
LISTE DES UNITES -----	4
LISTE DES FIGURES-----	5
LISTES DES TABLEAUX -----	6
INTRODUCTION-----	7
<u>PREMIERE PARTIE</u> : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME -----	11
I- DEFINITION ET HISTORIQUE-----	12
II- EPIDEMIOLOGIE-----	15
III- PHYSIOPATHOLOGIE -----	35
IV- SIGNES CLINIQUES-----	38
V- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE -----	40
VI- MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES -----	46
VII- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME -----	51
VIII- ACTUALITE SUR L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DES CTA -----	55
<u>DEUXIEME PARTIE</u> : ETUDE EXPERIMENTALE -----	58
<u>CHAPITRE I</u> : MATERIEL ET METHODES -----	59
I- ZONE D'ETUDE -----	60
II- MATERIEL ET METHODES -----	65

III- GESTION DES DONNEES -----	77
<u>CHAPITRE II</u> : RESULTATS-----	78
I-RECAPITULATIF DES DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS DE L'ETUDE -----	79
II- DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES -----	80
III- DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS-----	81
IV- EVALUATION DE L'EFFICACITE -----	86
V- EVALUATION DE LA TOLERANCE -----	91
<u>CHAPITRE III</u> : DISCUSSION -----	97
I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES -----	98
II- ASPECTS PARASITOLOGIQUES ET CLINIQUES-----	99
III- EVALUATION DE L'EFFICACITE -----	100
IV- EVALUATION DE LA TOLERANCE -----	103
CONCLUSION -----	105
RECOMMANDATIONS-----	107
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -----	109
ANNEXES -----	121

LISTE DES ABREVIATIONS

AL	: artéméther/luméfantrine
ASAQ	: artésunate/amodiaquine
CeDRoS	: Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses
CHR	: Centre Hospitalier Régional
CTA	: Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés de l'Artémisinine
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra Acétique
ECT	: Echech Clinique Tardif
EPT	: Echech Parasitologique Tardif
FS	: Frottis Sanguin
GE	: Goutte Epaisse
MSLS	: Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA
NFS	: Numération Formule Sanguine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
QBC	: Quantitative Buffy Coat
RCPA	: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate
SP	: Sulfadoxine Pyriméthamine
TDR	: Test de Diagnostic Rapide
TPI	: Traitement Préventif Intermittent
Tpz/μl	: Trophozoïte par microlitre

LISTE DES UNITES

- dl** : décilitre
g : gramme
kg : kilogramme
µl : microlitre
µmol : micromole
mg : milligramme
ml : millilitre
mm³ : millimètre cube
mmol : millimole
j : jour

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : <i>Plasmodium falciparum</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	17
Figure 2 : <i>Plasmodium vivax</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	19
Figure 3 : <i>Plasmodium ovale</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	21
Figure 4 : <i>Plasmodium malariae</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	23
Figure 5 : <i>Plasmodium knowlesi</i> à divers stades de développement-----	26
Figure 6 : Anophèle femelle -----	28
Figure 7 : Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> -----	31
Figure 8 : Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2010-----	34
Figure 9 : Goutte épaisse (A) et frottis sanguin (B)-----	43
Figure 10 : Répartition des patients inclus selon l'âge-----	80
Figure 11 : Répartition des patients inclus selon le sexe-----	81
Figure 12 : Répartition des patients inclus selon la température à l'inclusion -----	81
Figure 13 : Répartition des patients inclus selon la densité parasitaire -----	83
Figure 14 : Evolution de la température moyenne-----	86
Figure 15 : Evolution du nombre de sujets apyrétiques-----	87
Figure 16 : Répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique -----	87
Figure 17 : Evolution de la densité parasitaire moyenne -----	88
Figure 18 : Répartition des sujets suivant le temps de clairance parasitaire-----	89
Figure 19 : Evolution du nombre de porteurs de gamétocytes -----	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Composition du médicament de l'étude-----	68
Tableau II	: Posologie du médicament de l'étude-----	69
Tableau III	: Timing de suivi-----	70
Tableau IV	: Récapitulatif des caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion-----	79
Tableau V	: Répartition des patients suivis selon la température à l'inclusion et l'âge-----	82
Tableau VI	: Répartition des patients suivis selon la parasitémie à l'inclusion et l'âge-----	84
Tableau VII	: Répartition des signes cliniques des patients suivis à l'inclusion -----	85
Tableau VIII	: Taux de guérison parasitologique à J14 et J28-----	89
Tableau IX	: Réponse au traitement avant correction par PCR -----	90
Tableau X	: Réponse au traitement après correction par PCR-----	91
Tableau XI	: Répartition de la tolérance globale-----	92
Tableau XII	: Fréquence des effets indésirables observés -----	92
Tableau XIII	: Valeurs moyennes des paramètres biochimiques de J1 à J4 --	93
Tableau XIV	: Valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme de J1 à J4 -----	94
Tableau XV	: Répartition des patients suivis selon l'observance-----	96

INTRODUCTION

La résistance de *Plasmodium falciparum* à la plupart des antipaludiques est un grave problème de santé publique [75]. Pour le contourner, la presque totalité des pays d'endémie palustre a adopté les Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés de l'Artémisinine (CTA) dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*.

Les CTA permettent en effet une guérison rapide et durable, tout en réduisant les échecs thérapeutiques y compris ceux dus aux souches résistantes de *Plasmodium falciparum*. De plus, leur action gamétocytocide diminue la transmission, avec pour corollaire une réduction sensible de la propagation de la résistance [60]. Leur prescription à grande échelle nécessite l'implémentation d'un système de surveillance de leur sécurité. L'apparition de la résistance aux dérivés de l'artémisinine à la frontière thaïlanno-cambodgienne et récemment dans la région du Mekong (entre le Laos et la Thaïlande) rend urgente une surveillance régulière et efficace de l'efficacité des CTA [72 ; 38 ; 98 ; 105 ; 106].

Il urge de mettre en place un système de vigilance pour contrôler l'efficacité et la sécurité de ces molécules ayant une longue tradition en Asie, mais d'apparition récente en Afrique subsaharienne.

De plus, l'automédication, la mauvaise observance aux médicaments, le recours fréquent à la médecine traditionnelle et les spécificités génétiques des populations sont des spécificités pouvant influencer le profil de sécurité des CTA dans notre contexte [3].

En Afrique, les associations artésunate/amodiaquine et artéméther/ luméfantrine ont fait l'objet de plusieurs études et se sont révélées efficaces et bien tolérées.

Les Réponses Clinique et Parasitologique Adéquates (RCPA) à J42 après correction PCR étaient respectivement pour l'ASAQ et l'AL au Libéria de 97,3% et 94,2% et en RDC de 98,3% et 99,1 % [87].

Depuis 2005, les CTA sont préconisées en Côte d'Ivoire [83] où le taux d'incidence déclaré du paludisme dans la population est passé de 69,25‰ en 2006 à 94,55‰ en 2010 et 90‰ en 2011 [69].

Dans la période 2006 - 2013, 11 études d'évaluation de l'efficacité de CTA ont été réalisées : 7 études phase III/IV (nouvelles CTA vs AL) et 4 pour surveillance de l'efficacité après plusieurs années d'utilisation de l'ASAQ et de l'AL. Toutes les études ont utilisé le protocole OMS de 28 jours sauf deux (OMS 42J).

Pour toutes ces études, les associations artésunate/amodiaquine et Artéméther/Luméfantrine ont fait l'objet d'une RCPA toujours **supérieure à 96%** [67 ; 93]. Toutefois, les travaux de Yavo et *al.* [108] ont montré une baisse de la sensibilité de *P. falciparum in vitro* à l'amodiaquine ainsi qu'à l'artésunate [94].

Six sites sentinelles de surveillance de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Côte d'Ivoire ont été définies par le PNLP sur la base des caractéristiques environnementales et socio culturelles qui déterminent les différents faciès épidémiologiques de la Côte d'Ivoire : San Pedro (zone littorale et forestière du sud-ouest), Yamoussoukro (zones de transition entre forêt et savane), Korhogo (zone de savane du nord), Man (région des montagnes de l'ouest), Abidjan (région des lagunes) et Abengourou (zone forestière du Sud-est), en vue d'avoir des résultats pouvant être extrapolés à l'ensemble de la Côte d'Ivoire.

Notre étude s'est déroulée sur le site sentinelle d'Abengourou où les deux centres de santé les plus fréquentés ont été retenus pour réaliser l'enquête: le centre hospitalier régional (CHR) et le dispensaire de Dioulakro.

Le Programme National de Lutte contre le Paludisme, promoteur de la présente étude, évalue régulièrement les antipaludiques utilisés en première ligne afin d'adapter ses stratégies. Le Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA

et les autres maladies infectieuses (CeDReS) a été retenu suite à l'appel à candidature lancé par le PNLN pour conduire ce projet financé par le Fonds Mondial (8^{ième} Round) de Lutte contre la Tuberculose, le VIH/Sida et le Paludisme.

L'objectif général de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association artésunate /amodiaquine pour le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* à Abengourou.

Les objectifs spécifiques sont :

- Evaluer l'efficacité clinique et parasitologique à J28 de l'association artésunate/amodiaquine dans le traitement du paludisme simple ;
- Déterminer les clairances thermiques en parasitémie au cours du suivi ;
- Evaluer la tolérance clinique et biologique de l'association artésunate/amodiaquine.

Notre étude ainsi définie comprend deux parties :

- la première est consacrée aux généralités sur le paludisme ;
- la deuxième qui concerne l'étude expérimentale, décrit le matériel et les méthodes et présente les résultats et la discussion.

**PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA
LITTERATURE SUR
LE PALUDISME**

I- DEFINITION ET HISTORIQUE

I-1- DEFINITION

Endémie parasitaire, le paludisme (du latin palus= marais) ou malaria (de l'italien malaria = mauvais air) est une érythrocytopathie fébrile due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre de moustiques femelles infestées du genre anophèle [7].

I-2- HISTORIQUE

Le paludisme est une maladie très ancienne, et on pense que l'homme préhistorique a dû en souffrir. La maladie est probablement originaire d'Afrique et a suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée, jusqu'en Inde et en Asie du Sud-est. Dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais Pontins, autour de Rome et son nom a été tiré de l'italien (malaria ou "mauvais air"). Il était aussi connu sous le nom de fièvre romaine [47].

L'histoire de la maladie peut être envisagée sur plusieurs plans : clinique, biologique et thérapeutique.

I-2-1- AU PLAN CLINIQUE

Les symptômes de fièvre intermittente ont été décrits par Hippocrate au V^{ème} siècle avant Jésus Christ. Il lie ces fièvres à certaines conditions climatiques et environnementales, et les divise en trois types selon leur périodicité: quotidienne, tierce ou quarte [28].

Au II^{ème} siècle avant Jésus Christ, les Grecs et les Romains avaient déjà établi un lien entre les fièvres intermittentes et la proximité des marécages [63].

Avicenne et **Avenzoar** décrivent la splénomégalie palustre et envisagent, après les Romains, le rôle du moustique dans la transmission palustre [44].

I-2-2- AU PLAN PARASITOLOGIQUE [19;43 ; 45]

En 1878, l'hématozoaire du paludisme fut découvert par **Alphonse LAVERAN**, médecin militaire français, à Bône, en Algérie (maintenant devenu ANNABA). Cette découverte fut confirmée à Constantine (Algérie) en 1880 par l'observation d'une exflagellation. Il démontre la nature parasitaire de l'affection en détectant l'agent pathogène dans le sang des patients atteints de fièvre intermittente : le *Plasmodium*.

De 1885 à 1897, en Italie, les travaux de **Marchiafava, Celli, Golgi, Grassi, Welch** et **Fatelli** confirment l'origine parasitaire de la maladie, et ils découvrent les trois premières espèces :

- *Plasmodium vivax* ;
- *Plasmodium falciparum* ;
- *Plasmodium malariae*.

En 1897, **Ross**, médecin de l'armée des Indes, prouve le rôle des moustiques dans la transmission du paludisme (vecteur).

En 1898, **Grassi** confirme la thèse de Ross et démontre que l'anophèle femelle est le vecteur de la maladie.

En 1922, **Stephens** décrit une quatrième espèce plasmodiale : *Plasmodium ovale*.

En 1930, **Raffaele** décrit la shizogonie exoérythrocytaire.

En 1948, **Shortt** et **Garnham** décrivent l'étape intra-hépatique du développement du parasite dans l'organisme humain [42].

Une cinquième espèce (*Plasmodium knowlesi*) est décrite depuis peu en Asie du Sud-est [18].

En 1976, **Trager** et **Jensen** réussissent la culture continue de *Plasmodium falciparum*.

I-2-3- AU PLAN THERAPEUTIQUE

En 1630, **Don Francisco Lopez** apprend des indiens du Pérou (Amérique du sud), les vertus de l'écorce du quinquina « l'arbre à fièvre » [43]. En 1820, les pharmaciens **Pierre Joseph Pelletier** et **Bienaimé Caventou** isolent et identifient chimiquement l'alcaloïde actif du quinquina : la quinine [45].

En 1891, **Erlich** et **Guttman** observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène [17].

En 1926, le premier antipaludique de synthèse est obtenu : la primaquine ; il s'agit d'une amino-8-quinoléine.

Andersa synthétisa, en 1934, des dérivés amino-4-quinoléines dont la sentoquine et la chloroquine.

En 1934, la synthèse de l'amodiaquine constitue, avec la chloroquine, la base de la thérapeutique antipalustre.

Curd et **coll.** [19] mettent en évidence l'activité antimalarique de certains biguanides ; la première molécule synthétisée est le proguanil.

En 1961, on note l'apparition simultanée de résistance des souches de *P. falciparum* à la chloroquine et des souches d'anophèles aux insecticides.

Dès 1963, les travaux s'orientent vers la mise au point de molécules actives sur les souches de *Plasmodium* chloroquinorésistantes.

En 1971, ces travaux aboutissent à la naissance de la méfloquine et de l'halofantrine.

En 1972, les chercheurs de l'Institut de Shanghai, sous la direction de la pharmacologue **Youyou Tu**, mettent en évidence l'activité antiplasmodiale d'un extrait d'*Artemisia annua* L., l'artémisinine ou quinghaosou [12].

De 1978 à 1980, on note l'apparition de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique de l'est.

En 1983, des tentatives de vaccination antipalustre sont envisagées.

II- EPIDEMIOLOGIE

II-1- AGENTS PATHOGENES

Il existe cinq espèces du genre *Plasmodium* parasites de l'homme. Il s'agit de protozoaires intracellulaires de 2 à 5 micromètres dont la multiplication est asexuée ou schizogonique chez l'Homme et sexuée ou sporogonique chez le moustique vecteur, l'anophèle femelle [14].

II-1-1- CLASSIFICATION

La position systématique du genre *Plasmodium* dans la classification des protistes est la suivante [43] :

- Règne ----- ANIMAL
- Embranchement ----- PROTOZOEAE
- Classe ----- SPOROZOEAE
- Sous-classe ----- COCCIDIA
- Ordre ----- EUCCOCCIDIIDA
- Sous-ordre ----- HAEMOSPORINA
- Famille ----- PLASMODIIDAE
- Genre ----- PLASMODIUM

Cinq espèces sont pathogènes chez l'Homme [14] :

- *Plasmodium falciparum*,
- *Plasmodium vivax*,
- *Plasmodium ovale*,
- *Plasmodium malariae*,
- *Plasmodium knowlesi*.

II-1-2- SPECIFICITES

➤ *Plasmodium falciparum*

C'est l'espèce la plus répandue et la plus meurtrière dans le monde. Elle est à l'origine d'une fièvre tierce maligne. C'est l'espèce la plus répandue autour de l'équateur.

Son cycle exo-érythrocytaire dure 7 à 15 jours. La schizogonie endo-érythrocytaire dure habituellement 48 heures et s'effectue dans les capillaires viscéraux.

Son évolution se fait sans rechute à distance et sa longévité est de 2 mois en moyenne (mais peut atteindre 6 mois ou même 1 an) [44]. Ses critères diagnostiques (**figure 1**) sont les suivants:

- il parasite toutes les hématies quels que soient l'âge, la taille et la forme ;
- les hématies parasitées sont de taille normale ;
- les trophozoïtes en forme d'anneau apparaissent fins et graciles : on dit qu'ils ont un aspect en bague en chaton. Il peut en avoir deux ou trois à l'intérieur d'une hématie : c'est le polyparasitisme ;
- certains trophozoïtes peuvent avoir deux noyaux ;
- les schizontes et les rosaces ne sont, en général, pas visibles dans le sang périphérique ;
- les schizontes possèdent 8 à 24 noyaux ;
- les gamétocytes sont en forme de banane ou de faucille ; d'où le nom de cette espèce plasmodiale ;
- des taches de Maurer peuvent être présentes dans les hématies parasitées [22] ;
- le frottis est monotone.

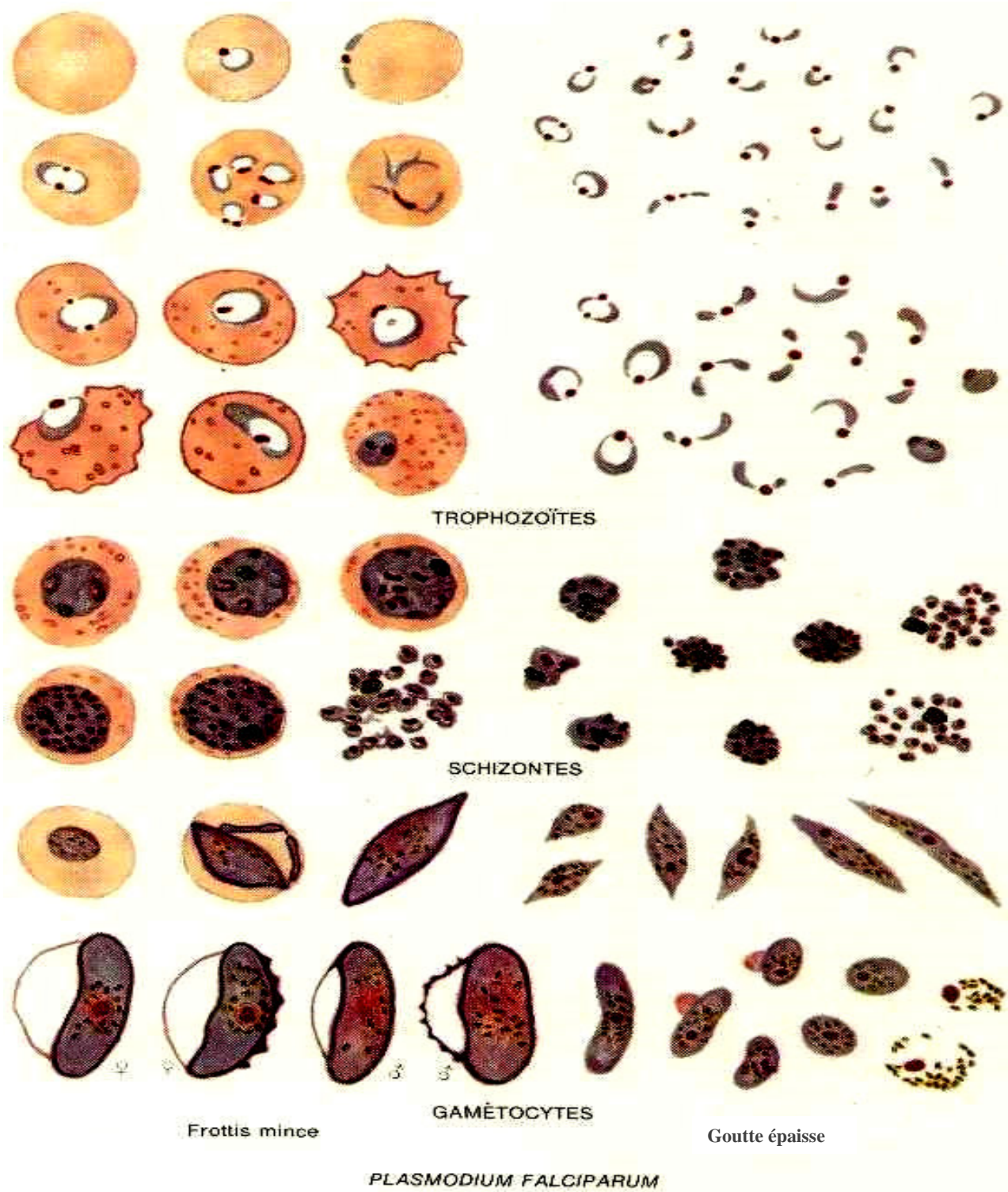


Figure 1 : *Plasmodium falciparum* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [76]

➤ *Plasmodium vivax*

Cette espèce est moins répandue que *Plasmodium falciparum*. Elle est à l'origine d'une fièvre tierce bénigne qui ne tue pas et se rencontre du 37^e degré de latitude nord au 25^e degré de latitude sud.

Son cycle exo-érythrocytaire dure 15 jours en moyenne et peut atteindre 9 mois. Ce parasite évolue avec des rechutes à distance dues à la présence des hypnozoïtes hépatiques. La schizogonie endo-érythrocytaire dure 48 heures. Sa longévité est de 3 à 4 ans.

Plasmodium vivax parasite surtout les hématies jeunes (réticulocytes). Il est incapable de pénétrer dans les globules rouges des sujets du groupe sanguin DUFFY négatif, ce qui explique son absence en Afrique noire [44].

Ses critères diagnostiques (**figure 2**) sont les suivants :

- les hématies parasitées sont habituellement hypertrophiées ;
- les granulations de Schüffner sont fréquemment observées dans les hématies ;
- les trophozoïtes matures, de forme ovale, ont tendance à devenir plus larges et grossiers. Ils ont une forme amiboïde et un cytoplasme abondant ;
- les formes en développement (schizontes, rosaces) sont fréquemment rencontrées ;
- les schizontes ont 16 à 24 noyaux ;
- les gamétocytes sont plus ou moins ovoïdes et remplissent le globule rouge [22] ;
- le frottis sanguin est panaché avec la présence simultanée dans le sang périphérique de toutes les formes de division du parasite.

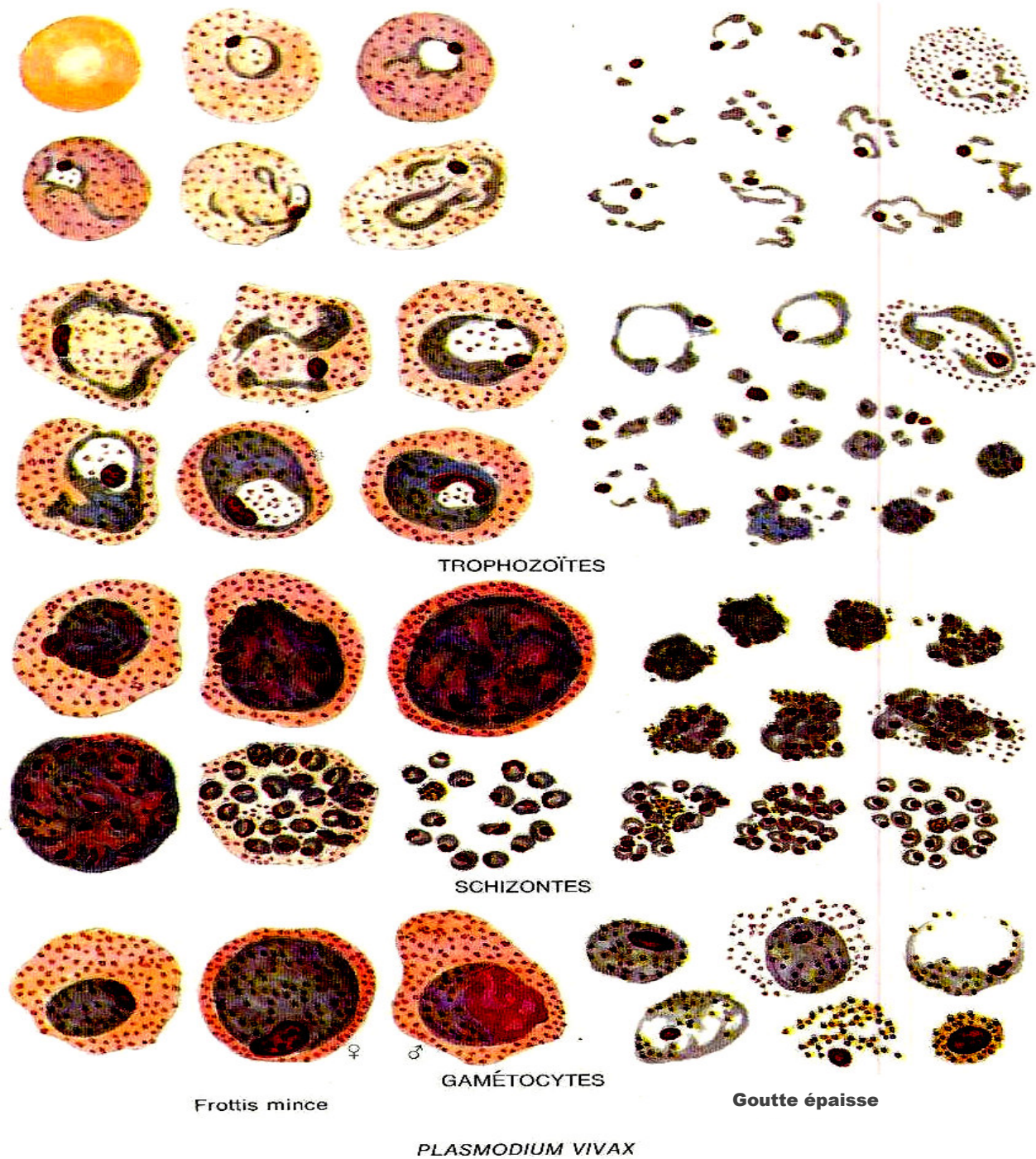


Figure 2 : *Plasmodium vivax* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [76]

➤ *Plasmodium ovale*

Il est assez proche de *Plasmodium vivax*. Il est responsable d'une fièvre tierce bénigne. Sa longévité est grande (environ 5 ans). Son cycle endo-érythrocytaire dure 48 heures. Il évolue également avec des rechutes à distance dues aux hypnozoïtes hépatiques. Il parasite les hématies jeunes. Il est localisé surtout en Afrique, notamment en Afrique occidentale et centrale [44].

Ses critères diagnostiques (**figure 3**) sont les suivants :

- les hématies parasitées sont hypertrophiées de forme ovale avec des bords frangés : elles contiennent précocement des granulations de Schüffner ;
- les trophozoïtes, proches de ceux de *Plasmodium vivax*, sont larges et grossiers avec une pigmentation prononcée, lorsqu'ils sont jeunes ;
- le schizonte possède 8 à 16 noyaux. Lorsqu'il est mûr (rosace), les noyaux sont régulièrement répartis à la périphérie avec un pigment malarique au centre ; d'où la ressemblance avec celui de *Plasmodium malariae* ;
- le gamétocyte de forme arrondie présente un pigment malarique [22].

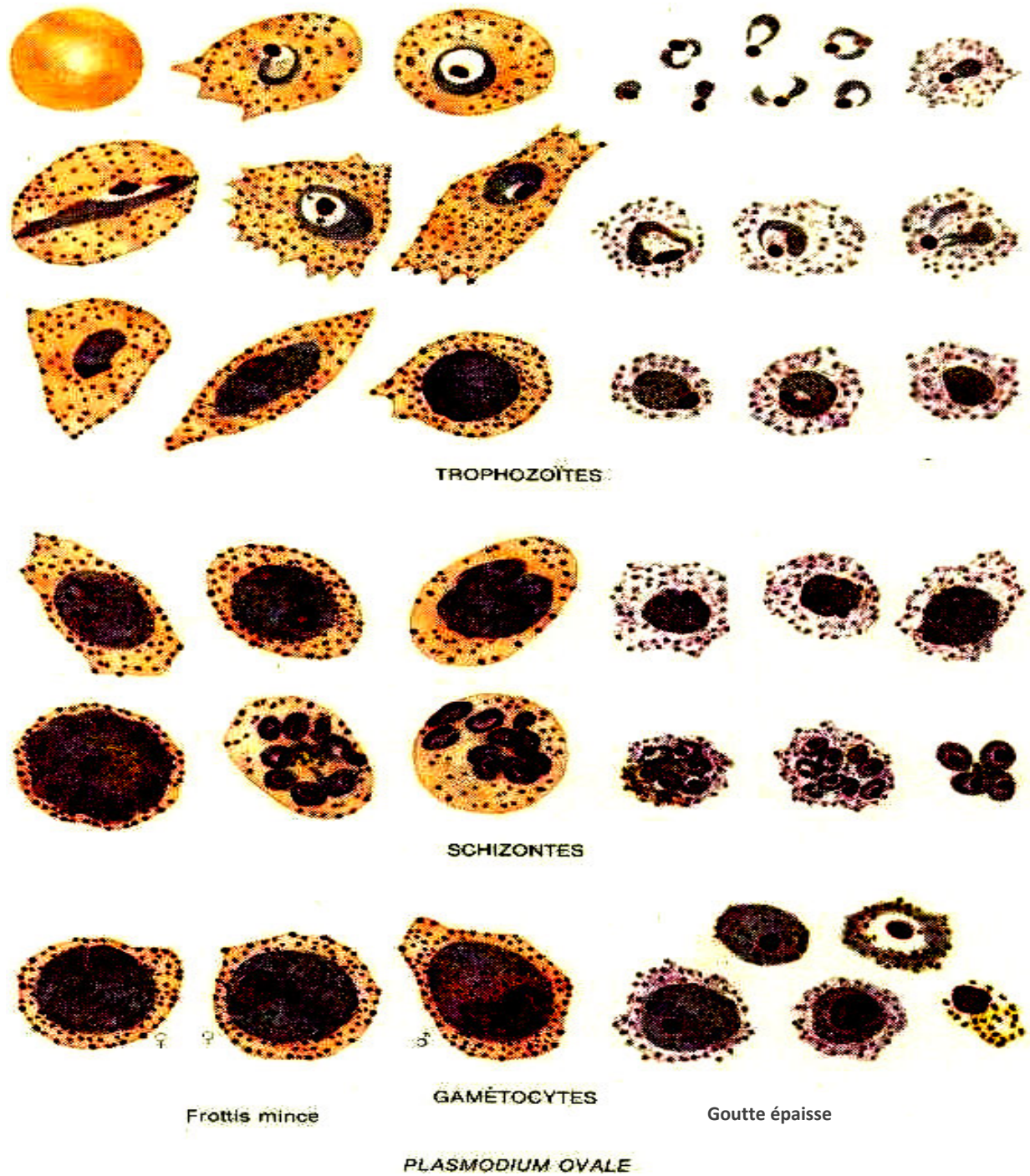


Figure 3 : *Plasmodium ovale* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [76]

➤ *Plasmodium malariae*

Il est responsable d'une fièvre quarte bénigne. La schizogonie endo-érythrocytaire dure 72 heures. On peut observer des recrudescences parasitémiqes après 3 ans voire 20 ans en dehors de toute nouvelle infestation. Ces recrudescences seraient dues à une réactivation des formes érythrocytaires latentes ou s'exprimeraient à l'occasion d'une agression telle une splénectomie [44]. Cette espèce est rencontrée dans les zones tempérées et tropicales.

Sa complication principale est une néphropathie quartane pouvant entraîner une insuffisance rénale grave. Ses critères diagnostiques (**figure 4**) sont les suivants :

- les hématies parasitées sont en général de vieilles hématies : elles sont de petite taille et de forme normale ;
- le trophozoïte est annulaire et peut paraître ovale avec un pigment malarique précoce ;
- les formes en bande longitudinale caractérisent cette espèce, et on parle de trophozoïte en bande équatoriale ;
- le schizonte mature peut avoir une forme typique en marguerite grâce à ses noyaux au nombre de 6 à 8 disposés à la périphérie avec un pigment malarique au centre ;
- les gamétocytes sont petits, ronds, parsemés de pigment malarique et ne remplissent pas l'hématie [22].

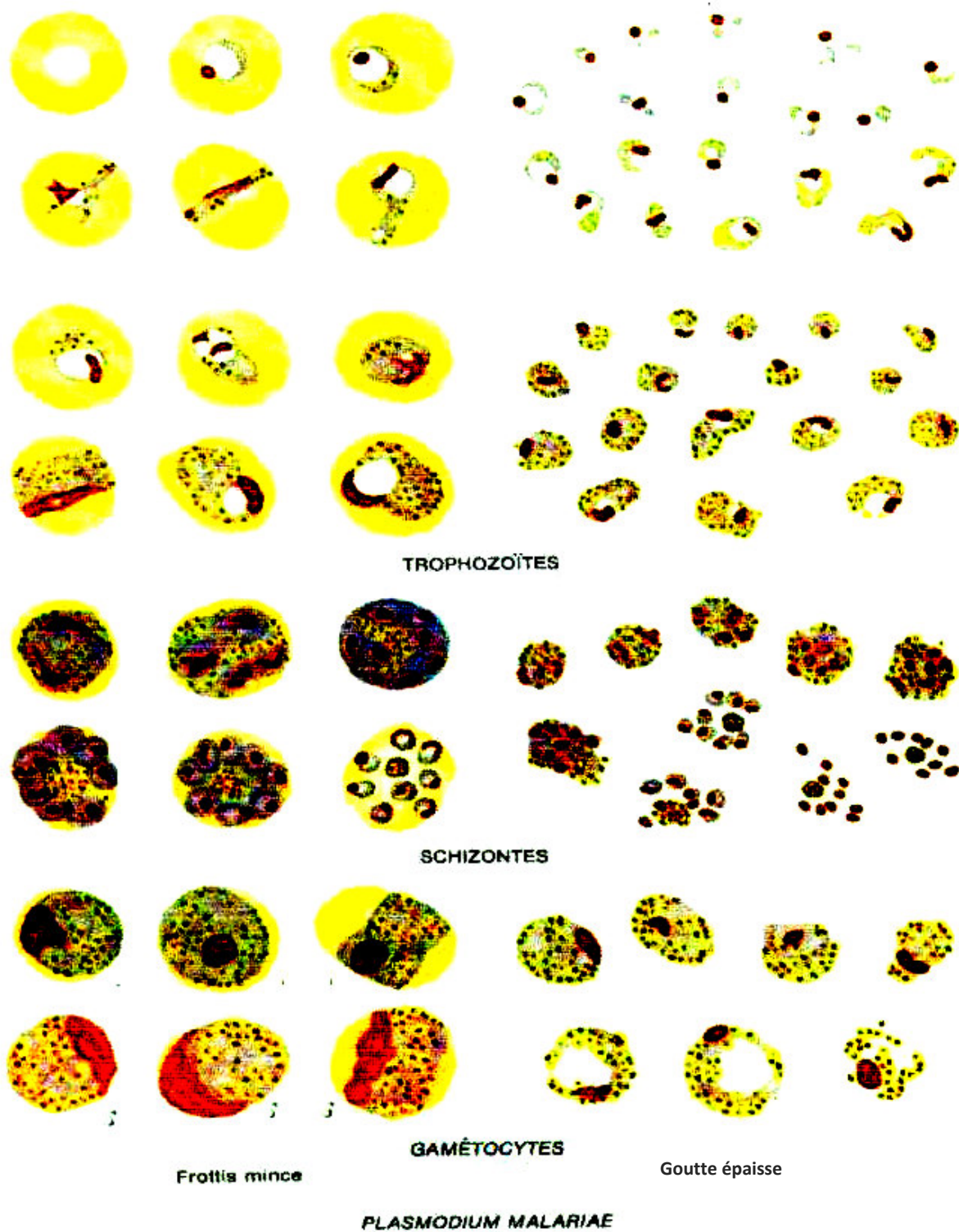


Figure 4 : *Plasmodium malariae* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [76]

➤ *Plasmodium knowlesi*

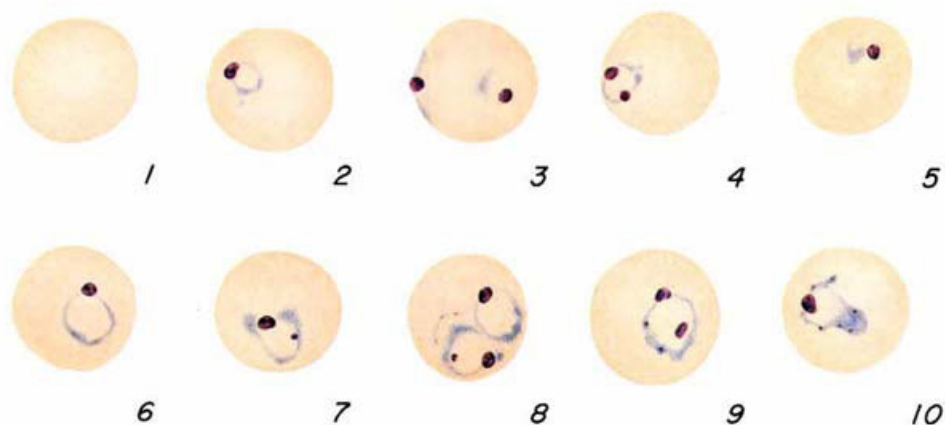
Il est localisé en Asie du Sud-est et provoque une fièvre quotidienne, pas de récurrences, pas d'hypnozoïtes dans le foie et donc absence de rechutes à distance ; des formes létales sont observées [66; 90]. Les sujets Duffy (-) sont protégés vis-à-vis de *Plasmodium knowlesi* car leurs érythrocytes sont dépourvus de DARC (Duffy Antigen Receptor of Chemokine), récepteurs naturels à des agents du paludisme : *P. vivax* et *P. knowlesi*.

Les critères de diagnostic sont :

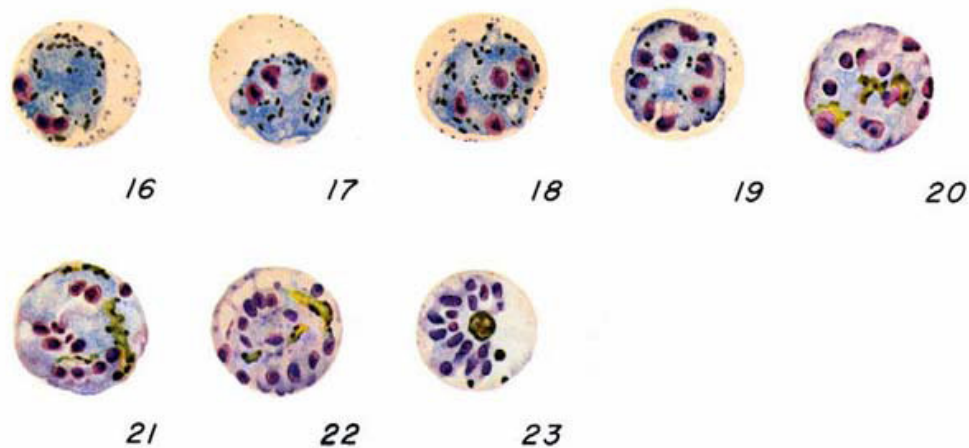
- les hématies parasitées sont de forme normale, arrondie, pas élargie, pas déformée ;
- tous les stades parasitaires sont rencontrés dans le sang périphérique ;
- le polyparasitisme est possible (2 ou 3 parasites dans l'érythrocyte) ;
- le trophozoïte jeune en forme d'anneau possède un cytoplasme dense avec 1 ou 2 voire 3 noyaux à l'intérieur ;
- le trophozoïte âgé possède un cytoplasme dense, légèrement amiboïde et irrégulier, forme en bande avec un pigment brun-foncé ;
- le schizonte mûr occupe tout l'érythrocyte avec 10 à 16 noyaux dispersés ou regroupés en grappes de raisin et des pigments dispersés ou réunis en une seule masse ;
- le gamétocyte arrondi, compact, occupe toute l'hématie avec des pigments dispersés ou réunis en une seule masse [90].

En pratique, le diagnostic microscopique conventionnel de *P. knowlesi* reste très limité. Les jeunes trophozoïtes sont morphologiquement similaires à ceux de *P. falciparum*, et tous les autres stades de développement sont semblables à ceux de *P. malariae* ; ce qui a occasionné des erreurs diagnostiques notamment dans les régions endémiques où coexistent *P. knowlesi* et les autres espèces [9 ; 66 ; 90].

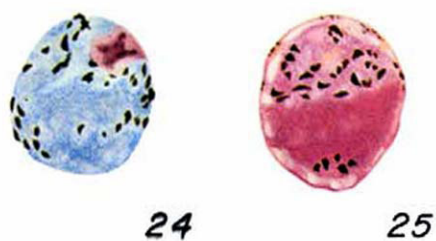
Au microscope, *P. knowlesi* est facilement confondu au conventionnel *P. malariae*, ce qui est gravissime car, contrairement à ce dernier, il peut être léthal pour l'homme [9] ; mais heureusement il est sensible aux simples médicaments usuels utilisés dans le paludisme à *P. malariae*, notamment la chloroquine. Actuellement, la méthode de choix permettant de réaliser un diagnostic sûr de *Plasmodium knowlesi* est la PCR (Polymerase Chain Reaction) [62].



Trophozoïtes de *P. knowlesi*



Schizontes de *P. knowlesi*



Gamétocytes de *P. knowlesi*

Figure 5: *Plasmodium knowlesi* à divers stades de développement [66]

II-2- AGENTS VECTEURS

Il existe plus de 300 espèces d'anophèles connues dont 70 sont vectrices de *Plasmodium* humain. Ce sont des moustiques de 5 à 10 mm dont la classification est la suivante [70] :

- Règne ----- ANIMAL
- Embranchement ----- ARTHROPODES
- Sous-embranchement ----- ANTENNATES
- Classe ----- INSECTES
- Sous-classe ----- PTERYGOTES
- Ordre ----- DIPTERES
- Sous-ordre ----- NEMATOCERES
- Famille ----- CULICIDES
- Sous-famille ----- ANOPHELINES
- Genre ----- ANOPHELES

En Afrique subsaharienne, les principaux vecteurs sont *Anopheles funestus*, *Anopheles gambiae* et *Anopheles arabiensis*. En Côte d'Ivoire, le principal vecteur est *Anopheles gambiae*. Les mâles se nourrissent de nectar de fleurs tandis que les femelles sont hématophages (**figure 5**). Elles puisent les protéines sanguines indispensables à la maturation de leurs œufs en piquant l'homme et les mammifères [44].



Figure 6 : Anophèle femelle [75]

Ces vecteurs concentrent leurs activités entre 20 heures et 3 heures du matin. Seuls les anophèles femelles peuvent transmettre le paludisme.

La reproduction des anophèles nécessite de l'eau, du sang et de la chaleur. Les gîtes de ponte varient avec les espèces d'anophèles. Ceux d'*Anopheles gambiae* et *Anopheles arabiensis* peuvent être des collections d'eau peu profondes et ensoleillées (empreintes de pas, flaques, petites mares, marécages aménagés, rizières, flaques résiduelles des cours d'eau en décrue). Leurs larves se rencontrent aussi dans d'autres types de gîtes, mais de manière inhabituelle. Elles ne se rencontrent pas en principe dans les eaux fortement ombragées, à courant rapide, alcalines ou polluées. Les gîtes larvaires d'*Anopheles funestus* sont typiquement des gîtes d'eaux profondes, claires, permanentes ou sub-permanentes, ombragées par la végétation (herbes, végétation flottante). Ce sont des mares, des marécages, des bordures de lacs et de cours d'eau [53].

Les œufs sont déposés à la surface de l'eau, et l'éclosion a lieu, en général, au bout de 36 à 48 heures. Les larves vivent dans les eaux calmes. Le stade

nymphal dure souvent moins de 48 heures. Les stades aquatiques œufs, larves, nymphes précèdent l'émergence des adultes ou imagos [24].

II-3- CYCLE ÉVOLUTIF DES PLASMODIES [44 ; 47]

Le *Plasmodium* est un hématozoaire parasite de l'homme dont la morphologie change sans cesse au cours de son cycle biologique.

Ce dernier comporte deux phases :

- une phase asexuée ou schizogonie qui s'effectue chez l'homme,
- une phase sexuée ou sporogonie qui se déroule chez l'anophèle.

II-3-1- CYCLE SCHIZOGONIQUE OU ASEXUE

Ce cycle débute par l'inoculation à l'homme de formes infestantes (sporozoïtes).

Le cycle asexué ou schizogonique se déroule en deux étapes : une étape hépatique et une étape sanguine.

- La première étape est encore appelée cycle exo-érythrocytaire ou schizogonie tissulaire. Elle se déroule dans le foie.
- La deuxième étape : elle est encore appelée cycle endo-érythrocytaire qui se déroule dans le sang.

➤ Schizogonie exo-érythrocytaire

Cette phase est asymptomatique et débute par la piqûre de l'anophèle femelle infestée, qui inocule à l'homme sain des formes infestantes appelées sporozoïtes. Ce sont des éléments arqués et mobiles, qui restent très peu de temps dans le sang circulant (30 minutes). Ils vont gagner le foie, pénétrer dans les cellules hépatiques et prendre le nom de hépatozoïtes ou cryptozoïtes.

Ces cryptozoïtes se multiplient par divisions nucléaires pour donner des schizontes intra-hépatiques matures. Le schizonte mûr prend le nom de « corps bleu » à l'intérieur duquel s'individualise chaque noyau en s'entourant d'un fragment de cytoplasme pour donner des mérozoïtes. Le corps bleu éclate pour

libérer les mérozoïtes qui vont gagner le sang circulant et entamer la phase endo-érythrocytaire.

Lorsqu'il s'agit de *Plasmodium ovale* ou *Plasmodium vivax*, une partie des cryptozoïtes se transforme en éléments quiescents (endormis) appelés hypnozoïtes. Ces hypnozoïtes restent à ce stade pendant un temps variable selon l'espèce plasmodiale, puis sont à l'origine de rechutes à distance appelées « accès de reviviscence ».

➤ **Schizogonie endo-érythrocytaire**

Les mérozoïtes libérés dans le sang circulant pénètrent à l'intérieur des hématies et se transforment en trophozoïtes. Après plusieurs divisions nucléaires, le trophozoïte se transforme en schizonte endo-érythrocytaire qui évolue pour donner le schizonte mature ou corps en rosace. Le corps en rosace contient des mérozoïtes et le pigment malarique (hémozoïne) formé par la dégradation de l'hémoglobine par le parasite.

Au stade de schizonte mature, l'hématie parasitée va éclater et libérer les mérozoïtes et le pigment malarique. L'hémozoïne se comporte comme une substance pyrogène, si bien que l'éclatement des rosaces est synchrone à l'apparition de la fièvre et des autres signes du paludisme. Les mérozoïtes libérés vont infester de nouveaux globules rouges pour donner des trophozoïtes, des schizontes et des rosaces.

Chaque cycle dure 48 heures pour *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* et 72 heures pour *Plasmodium malariae*.

Après plusieurs cycles, certains mérozoïtes qui ont pénétré dans les hématies saines, se transforment en éléments sexués appelés gamétocytes mâle et femelle.

II-3-2- CYCLE SPOROGONIQUE OU SEXUE

La durée de ce cycle varie de dix à quarante jours en fonction de la température extérieure et de l'espèce plasmodiale. L'anophèle femelle, au cours de son repas

sanguin chez un sujet impaludé, ingère des trophozoïtes, des schizontes, de rosaces et des gamétocytes. Seuls les gamétocytes survivent à la digestion dans l'estomac du moustique. Ils se transforment ensuite en gamètes mâles et en gamètes femelles dont la fusion donne naissance à un œuf mobile appelé ookinète.

Celui-ci traverse la paroi stomacale de l'anophèle et s'enkyste à la face externe de la paroi, formant ainsi l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. L'oocyste mûr qui devient sporocyste, éclate pour libérer des centaines de sporozoïtes qui migrent et s'accumulent dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle. A l'occasion d'un nouveau repas sanguin, l'anophèle va injecter dans la plaie de la piqûre les sporozoïtes, et le cycle reprend [44 ; 48].

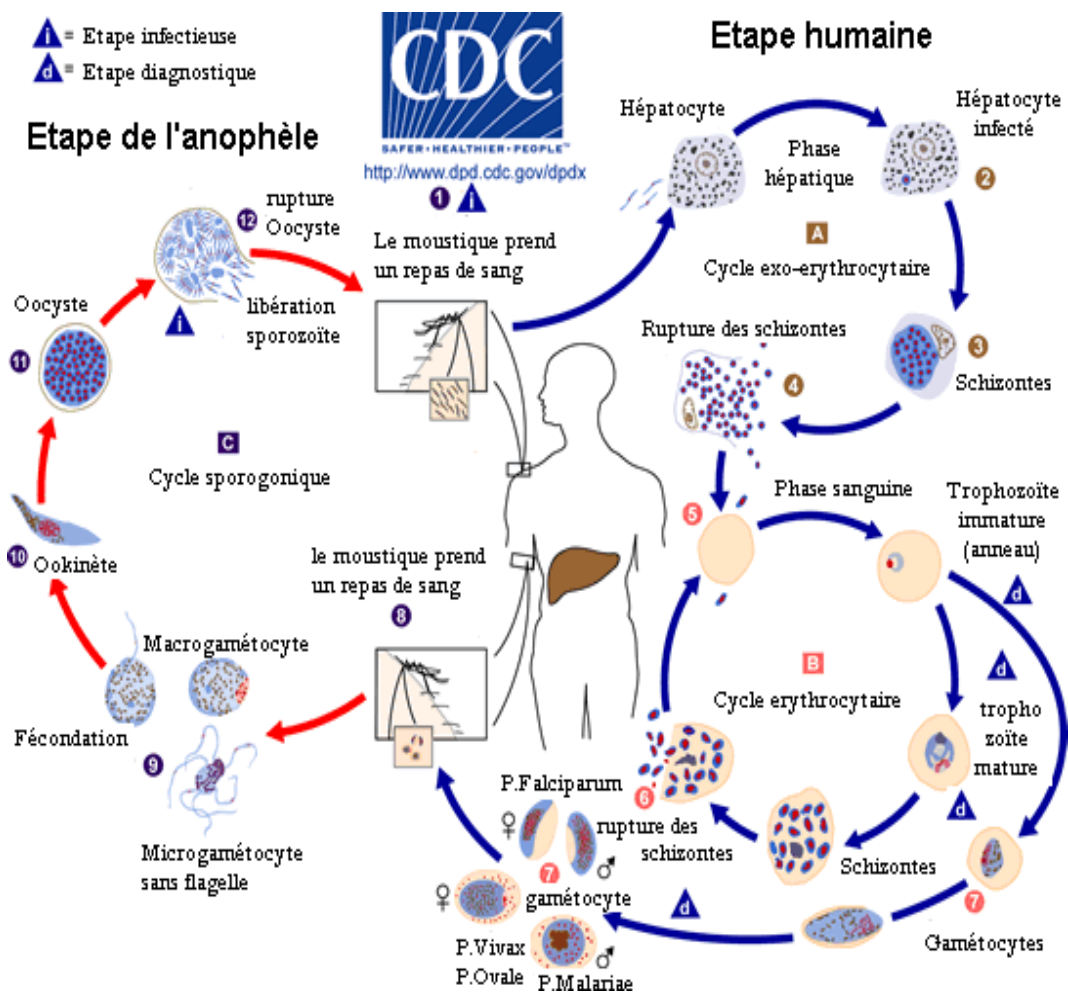


Figure 7 : Cycle évolutif du *Plasmodium* [21]

II-4- MODES DE TRANSMISSION

En général, la contamination de l'homme se fait par la piqûre de l'anophèle femelle. Cependant, il existe d'autres modes de transmission du paludisme.

On distingue ainsi :

- le paludisme transfusionnel : bien connu, ce type de paludisme devrait justifier la chimio prévention antipalustre presque systématique, administrée à l'occasion de toute transfusion sanguine ;
- le paludisme congénital ou transplacentaire : il s'agit d'une infestation parasitaire transmise de la mère au fœtus, *in utero*, par voie transplacentaire [64 ; 71].

II-5- REPARTITION GEOGRAPHIQUE [50 ; 86]

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de la pauvreté et touche 100 pays dans le monde (**figure 7**). En 1950, il a été éradiqué d'une grande partie de l'Europe, de l'Amérique centrale et du sud. Il est surtout redoutable en zone tropicale où l'on retrouve *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme grave.

II-5-1- EN EUROPE

Le paludisme a disparu des foyers anciens, mais on constate une recrudescence du paludisme d'importation, du fait de l'essor des déplacements vers les pays tropicaux et de la négligence de la chimioprophylaxie. On observe également le paludisme des aéroports dont la transmission est assurée, lors d'étés chauds autour des grands aéroports internationaux, par des anophèles voyageurs.

II-5-2- EN AMERIQUE

L'Amérique du nord n'est pas touchée par le paludisme, mais l'Amérique centrale et l'Amérique du sud sont très affectées ; on y retrouve :

- *Plasmodium falciparum* ;
- *Plasmodium vivax* : dans les régions de basses altitudes ;
- *Plasmodium malariae* : mer des Caraïbes et golfe du Mexique.

II-5-3- EN OCEANIE

Le paludisme sévit dans certaines îles comme la Nouvelle-Guinée et l'île Salomon. On y rencontre des souches de *Plasmodium vivax* résistantes à la chloroquine. D'autres îles comme Tahiti et la Nouvelle-Calédonie sont indemnes de paludisme. On note la disparition des foyers de paludisme au nord-est de l'Australie.

II-5-4- EN ASIE

Le paludisme sévit intensément avec comme espèces prédominantes :

- *Plasmodium falciparum*, présent en Asie du sud et du sud-est ;
- *Plasmodium vivax*, présent dans toute la partie tropicale ;
- *Plasmodium malariae*, présent en Iran.

On rencontre des souches de *Plasmodium* multi résistantes, entre autres *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine et à la sulfadoxine/pyriméthamine en Asie du sud-est.

II-5-5- EN AFRIQUE

Le paludisme est largement répandu dans toute l'Afrique intertropicale avec comme espèces prédominantes :

- *Plasmodium falciparum* qui est surtout retrouvé en Afrique subsaharienne ;
- *Plasmodium malariae* qui est fréquent en zone tropicale et quelques foyers en Afrique du nord ;
- *Plasmodium ovale*, rare, mais on rencontre quelques foyers en Afrique occidentale et centrale.

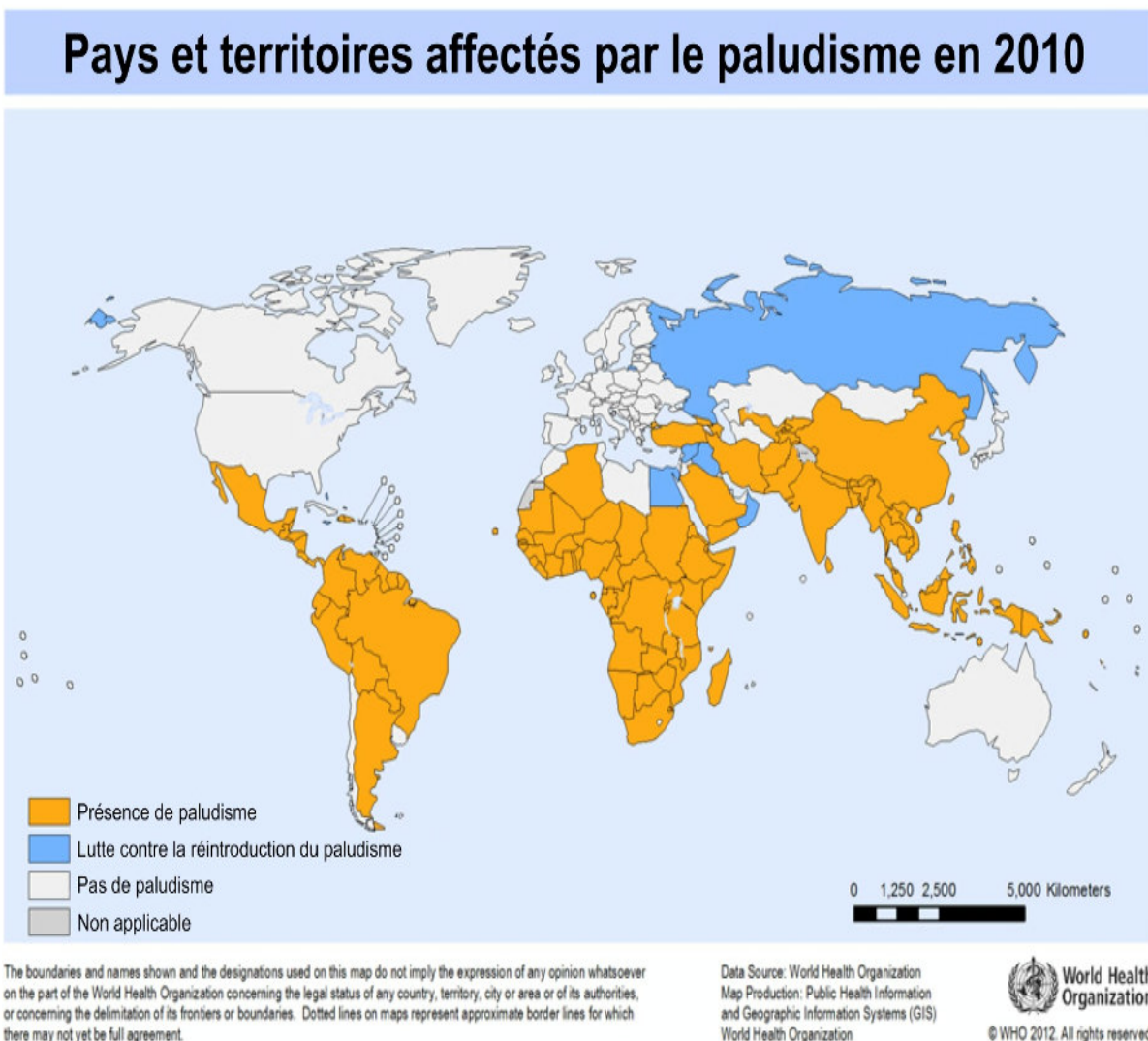
En Afrique du nord, le paludisme est rare, mais on y rencontre *Plasmodium vivax* [25].

II-5-6- EN COTE D'IVOIRE

Le paludisme est hyper-endémique en Côte d'Ivoire. La transmission se fait de manière permanente au cours de l'année avec des recrudescences au cours des

saisons de pluies. Le principal parasite présent dans 80 à 97% des cas est *Plasmodium falciparum*. Ensuite vient *Plasmodium malariae* avec 3 à 10% des cas [26]. Le vecteur le plus fréquent est *Anopheles gambiae*.

En 2001, le paludisme représentait 10% de toutes les causes de mortalité. La population la plus vulnérable reste les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes.



D'après l'OMS (2012)

Figure 8 : Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2010 (OMS, 2012) [74]

II-6- IMMUNITE DANS LE PALUDISME [61]

Il n'existe pas d'immunité naturelle contre le paludisme. Tout être humain, quels que soient son origine géographique, son âge et son sexe, est réceptif.

Certains sujets porteurs d'hémoglobine S (drépanocytaire) sont plus résistants. Les sujets de race noire, qui sont du groupe sanguin DUFFY négatif, sont réfractaires au paludisme causé par *P. vivax*. Cependant, une étude récente réalisée à Madagascar a montré le contraire. En effet, d'après celle-ci, *P. vivax* a été retrouvé chez les sujets Duffy (-) [68]. Par ailleurs, il existe une immunité acquise qui est en réalité une semi-immunité appelée prémunition.

Un sujet prémuni est porteur d'hématozoaires, mais ceux-ci restent en nombre limité dans le sang et seront à l'origine de production d'anticorps permettant au sujet de se défendre contre les signes cliniques de la maladie. Cette prémunition s'acquiert au prix d'infestations répétées lorsqu'on vit en zone d'endémie, mais disparaît en deux ans lorsqu'on quitte la zone d'endémie.

Cet état de prémunition peut être transmis de la mère à l'enfant. Dans les zones de fortes endémicités palustres, les enfants nés de mère prémunie sont protégés durant les trois à cinq premiers mois de leur vie par les anticorps maternels. Puis, survient la période critique où les anticorps transmis disparaissent, et l'enfant livre son propre combat dont l'issue est fonction de plusieurs facteurs :

- la capacité de l'enfant à produire ses propres anticorps ;
- la qualité de son alimentation.

III- PHYSIOPATHOLOGIE [11 ; 65]

La symptomatologie du paludisme dépend d'un certain nombre de facteurs liés :

- soit au malade (niveau d'immunité) ;
- soit au parasite (espèce plasmodiale, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase de développement parasitaire, résistance du parasite) [65].

III-1- ACCES PALUSTRE SIMPLE [11]

La fièvre est due à l'éclatement des rosaces qui libèrent le pigment (hémozoïne), substance pyrétogène. Si l'éclatement des rosaces est asynchrone, la fièvre est irrégulière ou d'apparence continue. S'il est synchrone, la fièvre est intermittente (de rythme tierce ou quarte); en absence de traitement, elle se répète tous les deux jours (fièvre tierce) ou tous les trois jours (fièvre quarte).

L'anémie est due à la lyse des hématies parasitées, mais des hématies saines sont aussi détruites par le jeu sans doute d'un mécanisme immunologique.

La splénomégalie et l'hépatomégalie témoignent de l'hyperactivité de ces organes. La rate, par ses formations lymphoïdes, participe à la synthèse des anticorps et phagocyte les hématies par ses histiocytes. Le foie intervient également dans la phagocytose par ses cellules de Kupfer et transforme l'hémoglobine libérée en bilirubine d'où la fréquence d'un subictère.

III-2- L'ACCES PERNICIEUX PALUSTRE

Il relève exclusivement de *P. falciparum* dont la schizogonie érythrocytaire s'effectue dans les capillaires viscéraux profonds (reins, rate, foie, poumon, cœur, cerveau). Cette multiplication rapide et massive du *Plasmodium* dans les capillaires entraîne une anoxie des viscères, en particulier du cerveau. [65]

Il peut survenir d'emblée ou après un accès simple chez le sujet mal ou non traité préventivement.

Chez les sujets non immunisés ou ne suivant pas de traitement, l'infection à *Plasmodium falciparum* présente un risque de développement d'une forme grave potentiellement mortelle : le neuropaludisme, responsable d'une grande partie de la mortalité infantile liée au paludisme. Les mécanismes du neuropaludisme ne sont pas encore élucidés; l'une des hypothèses est le blocage des petits vaisseaux sanguins (capillaires) du cerveau par des amas de globules rouges

infestés. Le neuropaludisme constitue une urgence médicale ; un traitement adapté administré à temps permet généralement une guérison sans séquelles.

Le paludisme grave touche préférentiellement l'enfant non immun entre 6 mois et 6 ans, et peut évoluer rapidement vers les complications graves. La présentation clinique du paludisme grave chez l'enfant est le plus souvent dominée par les signes neurologiques (convulsions fébriles, troubles de la conscience).

La physiopathologie est complexe et mal élucidée. Elle repose sur deux phénomènes essentiels, l'un mécanique et l'autre immunitaire.

- Phénomènes mécaniques

Il est lié à la capacité du *P. falciparum* à se multiplier rapidement et à parasiter les érythrocytes d'âges différents.

Les hématies impaludées perdent leur déformabilité en émergent à leur surface des protubérances. Ainsi, ces érythrocytes infestés surtout au stade tardif de leur maturation adhèrent aux cellules épithéliales : c'est la cytoadhérence. Cette adhésion sera facilitée par un ligand de nature protéique (adhésive) et nécessite la présence d'une autre protéine riche en histidine. Autour de cette hématie parasitée s'organisent en rosette d'autres hématies saines et éléments du système de phagocytes mononucléés, créant ainsi une micro obstruction avec ses conséquences tant sur le métabolisme cérébral que sur la synthèse des neuromédiateurs : c'est la séquestration vasculaire.

- Phénomènes immunologiques

La présence du parasite chez l'hôte déclenche des réactions de défense organique caractérisée par la libération importante des cytokines par le biais du tumor

necrosis factor (TNF). Ces cytokines vont aggraver les perturbations mécaniques citées ci-haut (la perte de la déformabilité globulaire) : c'est le stress oxydant.

IV- SIGNES CLINIQUES [30]

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression, leur gravité et dépendent à la fois de l'espèce plasmodiale, de la réceptivité génétique et de l'état immunitaire du sujet. L'incubation dure 7 à 12 jours, pour *Plasmodium falciparum*, plus de 15 jours, pour les autres espèces.

IV-1- ACCES DE PRIMO-INVASION OU ACCES SIMPLE [11]

Les signes les plus fréquents sont : la fièvre, les frissons, les sueurs, les céphalées, les courbatures, une anoxie et des nausées. Chez l'enfant, les douleurs peuvent être prédominantes.

IV-2- PALUDISME GRAVE OU ACCES PERNICIEUX [23, 71, 78,79]

Encore appelé neuropaludisme ou paludisme cérébral, c'est une forme cérébrale associant une élévation importante de la température (40°C) et un coma de mauvais pronostic malgré le traitement et pour lequel la mortalité s'élève parfois à 20% chez les adultes et 15% chez les enfants. L'apparition d'une malaria sévère est soit progressive, soit brutale. Elle débute après des convulsions instantanées et passagères d'un ou de plusieurs muscles, suivies de décontractions. Elles sont localisées ou généralisées à l'ensemble du corps.

Cette variété de la malaria s'accompagne d'un nystagmus (tressautement des yeux dans le plan horizontal de façon incessante), quelques fois d'une raideur du cou et d'une perturbation des réflexes. Dans environ 15% des cas, il existe des hémorragies de la rétine (couche de cellules tapissant le fond de l'œil). La malaria sévère s'accompagne d'une anémie et d'un ictère (jaunisse). L'anémie

constatée au cours de ce paludisme sévère est le résultat de la destruction et de l'élimination accélérée des globules rouges par la rate, associées à un déficit de production de ces globules par la moelle osseuse. Celle-ci pose des problèmes chez l'enfant et est à l'origine de la présence d'hémoglobine dans le sang, d'urine de couleur noire et de l'insuffisance de fonctionnement des reins. Elle nécessite généralement une transfusion. [80]. Les convulsions surviennent essentiellement chez les enfants et seulement dans 50% des cas chez les adultes. Les autres signes de ce type de malaria sont :

- l'hypoglycémie qui est de mauvais pronostic et qui touche tout particulièrement les enfants et les femmes enceintes ;
- l'œdème pulmonaire qui peut être à l'origine d'un taux de mortalité dépassant les 80% et rarement rencontré chez l'enfant ;
- la fièvre bilieuse hémoglobinurique ;
- l'hématémèse due sans doute à une atteinte de l'estomac par ulcération due au stress [23].

Ce paludisme grave peut survenir à n'importe quel moment de l'évolution d'un paludisme à *P. falciparum*. Il doit être reconnu le plus précocement possible et requiert la mise en route d'un traitement d'urgence.

P. falciparum est capable de déterminer des parasitémies élevées et d'encombrer la circulation dans les capillaires viscéraux, ce qui confère au paludisme, dû à cette espèce, une gravité particulière.

Il constitue le grand drame du paludisme et reste responsable en dépit des traitements d'un grand nombre de décès [71].

Les critères de gravité du paludisme selon l'OMS [78] sont les suivants :

- 1- Neuropaludisme (score de Glasgow < 9) ;
- 2- Trouble de la conscience (score de Glasgow < 15 et > 9) ;
- 3- Convulsions répétées (< 1/24 heures) ;
- 4- Prostration ;
- 5- Syndrome de détresse respiratoire ;

- 6- Ictère (clinique) ;
- 7- Acidose métabolique (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l) ;
- 8- Anémie grave (Hg < 5 g/dl ou Hte < 15 %) ;
- 9- Hyperparasitémie (> 4 % chez les sujets non immuns ou > 20 % chez les sujets immuns) ;
- 10- Hypoglycémie (< 2,2 mmol/l) ;
- 11- Hémoglobinurie macroscopique ;
- 12- Insuffisance rénale :
 - adulte : diurèse < 400 ml/kg/24 h ou créatinémie > 265 µmol/l ;
 - enfant : diurèse < 12 ml/kg/24h ou créatinémie élevée pour l'âge ;
- 13- Collapsus circulatoire (TAS < 50 mmHg avant 5 ans, TAS < 80 mmHg après 5 ans) ;
- 14- Hémorragie anormale ;
- 15- Œdèmes pulmonaires (radiologique).

On parle de paludisme grave lorsqu'au moins un de ces signes est présent et la goutte épaisse positive.

V- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE [29;33;43]

Le diagnostic du paludisme repose sur la mise en évidence d'hématozoaires dans le sang circulant. Il est réalisé avec plusieurs méthodes, et son but est d'apporter une certitude biologique. Deux groupes de méthodes sont utilisées :

- le diagnostic de présomption ;
- le diagnostic de certitude.

V-1- DIAGNOSTIC DE PRESOMPTION

C'est le diagnostic du paludisme sur la base d'arguments biologiques qui ne lui sont pas spécifiques. Ce sont l'hémogramme et d'autres examens.

V-1-1- HEMOGRAMME

Il met en évidence :

- une anémie hémolytique associée à une baisse de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine, avec *P. falciparum* en général ;
- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et à monocytes dans l'accès palustre grave à *P. falciparum* chez l'enfant ;
- une leucopénie dans les accès de reviviscence et au cours du paludisme viscéral évolutif ;
- une thrombopénie.

V-1-2- AUTRES EXAMENS

Ils montrent :

- une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie à la phase aiguë des accès palustres ;
- une atteinte hépatique avec une élévation du lactate déshydrogénase (LDH) ;
- un rapport albumine / globuline abaissé.

V-2- DIAGNOSTIC DE CERTITUDE [24]

V-2-1- DIAGNOSTIC DIRECT

Il repose sur la recherche des plasmodies dans le sang. Cette recherche peut être réalisée par plusieurs techniques :

- ❖ la goutte épaisse ;
- ❖ le frottis sanguin ;
- ❖ le QBC ;
- ❖ le test immunochromatographique ou test rapide ;
- ❖ la technique de PCR.

V-2-1-1- Goutte épaisse [1 ; 95]

▪ **Principe**

Elle consiste à concentrer une grande quantité de parasites sur une petite surface ; la lecture est réalisée après coloration. Elle permet la numération parasitaire.

▪ **Technique de la goutte épaisse**

- Sur une lame porte-objet dégraissée, déposer une goutte de sang (3-5 μ l) prélevée à la pulpe du doigt du patient à l'aide d'un vaccinostyle ou obtenue par ponction veineuse sur un anticoagulant.
- Procéder à la défibrination par des mouvements circulaires dans la goutte de sang pendant 2 minutes à l'aide du coin d'une lame.
- Laisser sécher à l'air libre, puis colorer pendant 10 minutes à l'aide d'une solution de Giemsa diluée au 1/10^e (9 volumes d'eau pour 1 volume de solution mère de Giemsa). Cette solution est préparée de façon extemporanée.
- Rincer ensuite à l'eau délicatement et sur le revers de la lame, afin d'éviter le décollement de la pellicule de sang.
- Laisser sécher sur la paillasse.
- La lecture se fait au grossissement $\times 100$ (à l'immersion).

V-2-1-2- Frottis sanguin

▪ **Principe**

Cet examen permet la recherche de parasites dans un étalement en couche mince d'une goutte de sang après coloration. Il permet d'identifier l'espèce plasmodiale.

▪ **Technique**

- Il consiste à déposer une petite goutte de sang (1 μ L) sur une lame porte-objet dégraissée, ce sang provenant de la pulpe du doigt ou d'une ponction veineuse.
- Placer de façon inclinée (45°) une deuxième lame au contact de la goutte de sang et laisser le sang s'étaler dans le dièdre ainsi formé.
- Puis, faire glisser d'un geste rapide et précis, la deuxième lame vers l'extrémité de la première lame. Le sang s'étale en formant une mince couche homogène avec des franges. Agiter le frottis pour éviter d'avoir des hématies crénelées.
- Le frottis est ensuite fixé au méthanol, puis laisser sécher à température du laboratoire.
- Colorer ensuite au Giemsa dilué au 1/10^{ème} pendant 10 minutes environ.
- Enfin, le tout est rincé puis séché.
- La lecture se fait au grossissement $\times 100$ (à l'immersion).
- Sur un bon frottis mince, les hématies sont étalées en une seule couche et séparées les unes des autres.

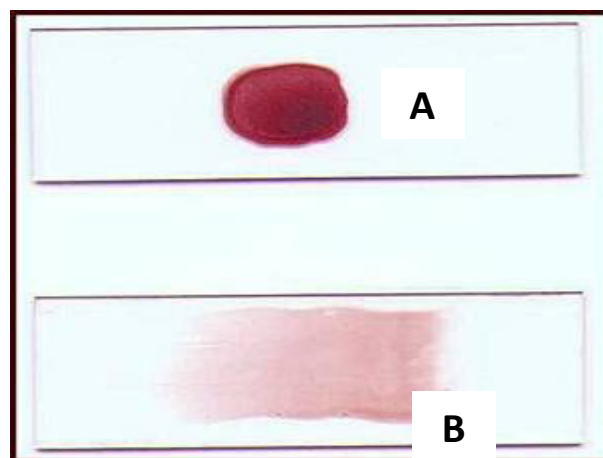


Figure 9: Goutte épaisse (A) et frottis sanguin (B) [33]

Ces deux techniques (frottis sanguin et goutte épaisse) peuvent être effectuées sur une même lame (frottis mixte).

V-1-2-3- QBC test : Quantitative Buffy Coat

▪ **Principe**

Cette technique consiste à concentrer les hématies parasitées par centrifugation à haute vitesse dans un tube à hématocrite contenant de l'acridine orange et un anticoagulant (EDTA). Ce colorant permet de colorer l'ADN des plasmodies.

▪ **Technique**

Le tube mesure 75 mm de longueur. Il contient de l'acridine orange à une extrémité et un anticoagulant à l'autre. Du côté de l'acridine orange existent deux traits bleus qui indiquent le niveau de remplissage du tube. Le tube est rempli par capillarité à partir de l'extrémité qui contient l'anticoagulant, et ce jusqu'à un niveau situé entre les deux traits bleus. Par retournement, on mélange le sang avec l'acridine contenu dans le tube. Ensuite, on obture le tube du côté de l'acridine, et au niveau de l'autre extrémité, on introduit un flotteur cylindrique de 20 mm de long. On passe à l'étape de centrifugation qui est de 10 000 tr/mn pendant 5 minutes.

Les trophozoïtes se concentrent sur l'interface érythrocytes/granulocytes, tandis que les gamétocytes se localisent dans la couche lymphomonocytaire ou à l'interface granulocytes/ lymphocytes /monocytes.

La lecture se fait au microscopique à immersion ($G \times 100$ sous lumière UV).

Le QBC ne permet pas de quantifier la parasitémie de façon précise et de poser un diagnostic d'espèce, sauf en cas de présence de gamétocytes de *P. falciparum*.

V-1-2-4- Tests immunochromatographiques ou tests rapides

Ils permettent de mettre en évidence des antigènes parasitaires.

On utilise des tests rapides sur bandelettes réactives contenant un anticorps monoclonal (durée : 5 à 15 mn). Il existe différentes techniques en fonction de l'antigène recherché.

Les qualités et la facilité d'utilisation des tests rapides devraient permettre de les intégrer dans les procédures de prise en charge des malades dans les programmes de dépistage.

V-1-2-5- Technique de PCR ou biologie moléculaire [31]

C'est une méthode très sensible qui détecte des séquences d'acides nucléiques spécifiques du *Plasmodium*. C'est une technique de biologie moléculaire qui ne peut être utilisée pour un diagnostic d'urgence. Elle est très coûteuse et est réservée aux laboratoires de recherche en particulier, pour la recherche fondamentale sur la mutation des gènes du parasite impliqués dans l'apparition des résistances aux antipaludiques de synthèse.

V-2- DIAGNOSTIC INDIRECT [31]

Il est basé sur la formation et la mise en évidence in vitro des complexes antigènes-anticorps.

Tests sérologiques [33]

Ce sont des tests de mise en évidence indirecte de la présence du *Plasmodium* dans un organisme. Ils permettent de faire le diagnostic du paludisme, non pas la recherche directe du parasite, mais par la mise en évidence des anticorps antipaludéens fabriqués par l'organisme infesté par le parasite.

Les anticorps, fabriqués par le corps humain contre les antigènes d'un *Plasmodium*, apparaissent à partir du 20^{ème} jour après l'infestation. Ils augmentent vers le 3^{ème} mois, puis diminuent progressivement jusqu'à disparaître en 1 an, si l'organisme n'est plus en contact avec le parasite.

Quand les accès palustres sont nombreux, les anticorps sont nombreux.

Pour ce qui concerne le paludisme, la présence d'anticorps ne signifie pas que la personne concernée est immunisée contre cette maladie.

Les tests sérologiques sont plus volontiers utilisés pour la sécurité transfusionnelle dans les pays non endémiques et dans le cadre d'études épidémiologiques, mais pas pour faire un diagnostic d'urgence.

VI- MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

Les antipaludiques sont des médicaments actifs vis-à-vis de l'infestation de l'organisme par *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*.

Classés selon leur site et leur mode d'action, les antipaludiques se distinguent en deux groupes :

- les schizontocides ;
- les gamétocytocides.

VI-1- SCHIZONTOCIDES

Ces médicaments sont actifs sur les formes endo-érythrocytaires du cycle schizogonique. Ils regroupent la majorité des médicaments antipaludiques.

VI-1-1- SCHIZONTOCIDES D'ORIGINE NATURELLE

➤ **La quinine**

Antipaludique naturel extrait d'un alcaloïde de l'écorce de *quinquina*, la quinine est un schizontocide intra-érythrocytaire d'action rapide, active sur toutes les espèces plasmodiales. Elle a une faible activité gamétocytocide et se présente sous forme de sels dans différentes spécialités : Quinimax[®] ; Arsiquinoforme[®] ; Surquina[®].

➤ **L'artémisinine ou Qinghaosu**

Le qinghaosu a été extrait des feuilles d'une armoise, *Artemisia annua L.*, en Chine en 1971. C'est un sesquiterpène lactone peroxyde. Il possède une activité schizontocide et est actif sur les stades intra-érythrocytaires. Les dérivés de l'artémisinine sont utilisés en association avec d'autres antipaludiques dans les Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés de l'Artémisinine (CTA). Ils sont également utilisés en monothérapie sous forme injectable (artéméter dans Paluther[®]) et suppositoire (artésunate dans Plasmotrim[®]) [34].

VI-1-2- SCHIZONTOCIDES SYNTHETIQUES

➤ **Les 4 amino quinoléines**

Ce sont des antipaludiques de synthèse. Ils constituent le groupe le plus largement utilisé du fait de leur bonne tolérance, de leur efficacité et de leur faible coût. Cependant, ils souffrent de l'existence de phénomènes de résistance.

Ce sont :

- **La chloroquine**

C'est un schizontocide d'action rapide et prolongée, actif sur les formes intra-érythrocytaires [15]. Il existe des souches de *Plasmodium* résistantes à la chloroquine. En Côte d'Ivoire, le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique ne recommande plus l'usage de ce médicament. La chloroquine existait sous

forme de sels dans les spécialités suivantes : Nivaquine[®] ; Resochine[®] ; Ciphaquine[®].

La chloroquine a été retirée du marché sur recommandation de l'OMS dans tous les pays où une résistance des parasites a été constatée. Sa seule utilisation aujourd'hui se justifie en association dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

- **L'amodiaquine**

C'est un schizontocide intra-érythrocytaire qui possède une bonne et rapide absorption digestive. L'amodiaquine est utilisée en association avec l'artésunate dans les CTA : Camoquin Plus[®] ; Co-Arsucam[®].

- **La Pipéraquline**

Sous forme de phosphate, la pipéraquline est utilisée en association avec la dihydroartémisinine dans la spécialité Duo-Cotexcin[®]. Cette association est active sur les schizontes et les gamétocytes.

- **Les arylaminoalcools**

Ce sont des antimalariques de synthèse dont la structure est proche de la quinine. Un grand nombre de molécules a été testé sur les souches résistantes, mais la méfloquine et la luméfantine sont les plus performantes et les mieux connues actuellement.

- **La méfloquine**

Elle est active sur *P. falciparum* chloroquinorésistant ou non, ainsi que sur les autres souches résistantes et autres antimalariques. On la trouve dans les spécialités suivantes : Lariam[®] ; Méphaquin[®].

La méfloquine est contre-indiquée chez la femme enceinte et chez l'enfant de moins de 3 mois (5 kg de poids corporel) [25].

- **L'halofantrine**

C'est un schizontocide puissant actif sur les quatre premières espèces plasmodiales et sur *P. falciparum*.

Comme spécialité, on peut citer Halfan® aujourd'hui retirée du marché.

- **La luméfantrine**

C'est un schizontocide utilisé en association avec les dérivés de l'artémisinine (l'artéméter) dans la spécialité Coartem®.

➤ **Les antifoliques**

Ils regroupent des sulfones et des sulfamides. Ce sont des schizontocides d'action lente. Ces médicaments empêchent l'hématozoaire de transformer l'acide para-aminobenzoïque en acide folique. Ils possèdent une activité antipaludique modeste et sont généralement utilisés en association avec d'autres molécules antipaludiques [17]. Comme antifoliques, on citera :

- **Les sulfamides**

- **La sulfadoxine**

La sulfadoxine seule n'est pas suffisamment efficace contre les parasites du paludisme. Elle est utilisée comme potentialisateur de la pyriméthamine dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistant [4].

- **La sulfaméthopyrazine**

Retrouvée dans la spécialité Sulfalène®.

- **Les sulfones**

Essentiellement représentés par la Diaminodiphénylsulfone (Dapsone®), les sulfones sont utilisés seuls comme anti lépreux.

Les antipaludiques issus de l'association des antifoliques et de la pyriméthamine sont : Fansidar® (sulfadoxine-pyriméthamine) ; Metakelfin® (sulfaméthopyrazine-pyriméthamine).

➤ **Les antifoliques**

Les antifoliques regroupent le proguanil et la pyriméthamine qui possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques et un mécanisme d'action identique. Ce sont des schizontocides intra-érythrocytaires.

Ils ont une action lente et déploient leur action par inhibition de la dihydrofolate réductase de l'hématozoaire [15].

• **La pyriméthamine**

C'est un schizontocide intra-érythrocytaire dérivé de la diamino-pyrimidine. Elle possède une action prolongée. On l'utilise en traitement curatif d'une prise dans des associations synergiques : Fansidar® ; Metakelfin®.

Certaines spécialités sont utilisées seules en traitement préventif à la posologie d'un comprimé par semaine.

• **Le proguanil**

Le proguanil est une prodrogue dont l'absorption digestive est importante et rapide. Sa métabolisation hépatique libère le cycloguanil qui est la forme active. Il est essentiellement utilisé en prophylaxie à la dose journalière de 200 mg chez l'adulte. On le retrouve dans la spécialité : Paludrine® ; Savarine® (en association avec la chloroquine).

➤ **Les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (CTA)**

En réponse à l'augmentation de la résistance aux antipaludiques, l'OMS recommande aux pays qui observent une résistance aux monothérapies classiques, telles la chloroquine, l'amodiaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine, l'utilisation des associations thérapeutiques, notamment celles qui contiennent des dérivés de l'artémisinine, contre le paludisme à *Plasmodium falciparum*. On peut citer comme association : artéméther/luméfantine

(Coartem[®]) ; artésunate /amodiaquine (Co-Arsucam[®]) ;
artésunate /sulfamethopyrazine/syriméthamine (Co-Arinate[®]) ;
artésunate/méfloquine (Artequin[®]) ; dihydroartémisinine/pipéraquine (Duo-
Cotecxin[®]).

VI-2- GAMETOCYTOCIDES

Ce sont les amino-8-quinoléines. Ils agissent en inhibant la transformation des gamétocytes du sang humain en gamètes chez le moustique. Ils entravent le cycle sporogonique et bloquent la transmission de l'espèce plasmodiale. Ces antipaludiques présentent de nombreux effets secondaires, d'où la restriction de leur usage. Comme molécules, nous avons : la Primaquine, la Tafénoquine. La Primaquine était retrouvée dans les spécialités : Primaquine[®] ; Rhodoquine[®] ; Quinocide[®].

Les dérivés de l'artémisinine possèdent également des propriétés gamétocytocides.

VII- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME [27]

Afin de mieux lutter contre le paludisme et compte tenu de l'importance de la chloroquino-résistance en Côte d'Ivoire, le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique à travers le PNLP (Programme National de Lutte contre le Paludisme) a mis sur pied un nouveau schéma thérapeutique pour la prise en charge du paludisme.

VII-1- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE S'APPLIQUANT À TOUS LES NIVEAUX DE LA PYRAMIDE SANITAIRE

VII-1-1-EN CAS DE PALUDISME SIMPLE

Le médicament antipaludique de première intention est l'association artésunate/amodiaquine à la posologie de 4 mg/kg/j d'artésunate et 10 mg/kg/j d'amodiaquine base pendant trois (3) jours consécutifs.

En cas de contre-indication de l'association artésunate /amodiaquine, il faut avoir recours à la combinaison artéméther /lumefantrine (6 doses) à la posologie de 4 mg/kg d'artéméther et 24 mg/kg de luméfántrine par jour pendant trois (3) jours consécutifs.

Cas particulier

Chez la femme enceinte, il faut utiliser la quinine base par voie orale à la posologie de 25 mg/kg/j en 3 prises pendant 5 à 7 jours.

VII-1-2- EN CAS DE PALUDISME GRAVE

L'antipaludique à utiliser est la quinine base à la posologie de :

- 8 mg/kg en perfusion 3 fois par jour à J₁ ;
- Poursuivre avec 2 perfusions au moins par jour pendant cinq (5) à sept (7) jours.

Dès que l'état du malade le permet après trois (3) jours de traitement, prendre le relais avec la quinine orale pour le reste de la durée du traitement. La posologie maximale journalière étant de 24 mg/kg de quinine base.

En cas de contre-indication à l'utilisation de la quinine par voie parentérale (hémoglobinurie ou anémie sévère), utiliser l'artéméther injectable à la posologie de 1,6 mg/kg en intramusculaire (IM) 2 fois le premier jour, puis en une fois par jour pendant les six (6) jours suivants.

Cas particulier

En cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique, l'antipaludique à utiliser est l'artéméther en injection intramusculaire à la posologie de 4 mg/kg par jour pendant trois (3) jours consécutifs.

VII-1-3- EN CAS DE FORMES CHRONIQUES DU PALUDISME

En cas de paludisme viscéral évolutif ou de splénomégalie palustre hyperactive, le traitement repose sur l'utilisation de la combinaison artésunate/amodiaquine en une cure, puis l'utilisation de la sulfadoxine/pyriméthamine en une dose tous les 15 jours pendant 6 mois.

VII-2- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE AU NIVEAU COMMUNAUTAIRE

L'antipaludique à utiliser est la combinaison artésunate/amodiaquine à la posologie de 4 mg/kg/j d'artésunate et 10 mg/kg/j d'amodiaquine pendant 3 jours.

En cas d'apparition de signes de gravité (hyperthermie, vomissements répétés, convulsions, troubles neurologiques), il faut référer au centre de santé le plus proche.

VII-3-POLITIQUE DE PREVENTION CHEZ LES GROUPES PARTICULIERS

VII-3-1- CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Le régime retenu est le Traitement Préventif Intermittent (TPI) à la Sulfadoxine/Pyriméthamine (SP) administrée par voie orale à raison de deux doses pendant la grossesse, aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse. La première dose sera donnée à partir de la 16^{ème} semaine de la grossesse, dès l'apparition des mouvements actifs fœtaux, et la deuxième dose, quatre (4) semaines au moins après la première dose.

Avant seize (16) semaines de grossesse, la femme sera encouragée à dormir sous la moustiquaire imprégnée d'insecticide, et ce, pendant la durée de la grossesse et après l'accouchement. De même, il sera conseillé de mettre des grillages ou rideaux aux portes et fenêtres de l'habitation.

Chez la séropositive (VIH) ne prenant pas de cotrimoxazole en régime de prophylaxie primaire des infections opportunistes, une 3^{ème} dose sera donnée un mois après la 2^{ème} dose.

VII-3-2-CHEZ LES PERSONNES TRANSFUSEES

Toute personne transfusée doit bénéficier d'un traitement antipaludique suivi d'un contrôle.

VII-3-3- CHEZ LES PERSONNES PROVENANT DES ZONES NON IMPALUDEES

Pour des séjours de moins de six mois en zone d'endémie palustre, il est recommandé d'administrer trois semaines avant de quitter le pays de résidence, un traitement préventif à base de méfloquine ou d'atovaquone /proguanil ou de doxycycline 100 mg.

Ce traitement sera conduit pendant toute la durée du séjour et poursuivi jusqu'à six semaines après le retour dans le pays de résidence.

La méfloquine sera administrée à la posologie de 5 mg/kg de méfloquine base de prise par semaine. Chez l'adulte, un comprimé de 250 mg de méfloquine base sera prescrit en prise unique par semaine.

VII-3-4- CHEZ TOUS LES ENFANTS

Aucun traitement préventif n'est admis chez les enfants âgés de moins de cinq (5) ans, tout comme chez l'adulte.

L'utilisation de la moustiquaire imprégnée d'insecticide, des grillages imprégnés aux portes et aux fenêtres doivent être préconisés à tous, en particulier à la

femme enceinte dès le premier contact, aux enfants et aux personnes provenant de zones non impaludées.

VIII- ACTUALITES SUR L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DES CTA : nécessité la surveillance de l'efficacité et de la tolérance des CTA utilisées à grande échelle

Le paludisme à *P. falciparum* est la forme la plus pathogène, responsable des cas mortels, représentant 80 % des paludismes humains dans les zones tropicales d'Afrique, d'Amérique latine et d'Asie. Depuis une dizaine d'années, l'artémisinine, substance d'extraction végétale (*Artemisia*), en est le traitement majeur, compte tenu des résistances rencontrées par les produits classiques, grâce à son activité sur toutes les espèces de *P. falciparum*, et a peu d'effets secondaires. L'associer à un autre antipaludique réduit considérablement le risque de résistance. Pour l'OMS, les associations médicamenteuses comportant de l'artémisinine ou CTA (Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine) constituent le traitement le plus efficace contre le paludisme, avec un taux de guérison de plus de 95 %.

En effet, cette efficacité de ces combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine a été évaluée à travers plusieurs études africaines et asiatiques.

Au Sénégal, l'utilisation des CTA a été initiée en 2006 dans le cadre du Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP), qui implique à la fois la prévention et le traitement rapide. Cette décision politique a été prise en charge par la constatation que l'ASAQ utilisé sur une période de six ans est restée très efficace dans une région du Sénégal où la résistance à la chloroquine a dépassé 60% [16]. Suite à cette décision, une réduction importante du nombre de cas confirmés de paludisme a été vue, et cette approche est considérée comme un facteur important dans la réduction de 30% de la mortalité toutes

causes qui ont eu lieu entre 2005 et 2009 au Sénégal chez les enfants de moins de cinq ans [85].

Une étude de juin à octobre 2006 a montré que la combinaison ASAQ est efficace pour une utilisation en tant que le traitement de première ligne dans la Guinée Equatoriale. Le taux de RCPA après correction PCR était de 97,3%. Ce résultat est similaire à ceux obtenus dans de nombreux pays africains. Une étude menée au Soudan en 2007, qui a comparé l'efficacité de l'ASAQ à celui de AS / SP, a indiqué un RCPA de 95,2% avec l'ASAQ [43]. De même, l'efficacité corrigée par PCR de l'ASAQ était de 100% dans une autre étude d'efficacité avec un suivi de 28 jours, qui a visé des enfants au Nigeria en 2005[88]. Enfin, une étude menée en Tanzanie en 2007 pour déterminer la résistance de référence de deux combinaisons différentes, à savoir le Coartem et ASAQ, a rapporté l'efficacité de celle-ci comme étant de 93,8% [51]. Si les CTA restent d'une grande efficacité clinique et parasitologique dans la plupart des régions, des taux élevés d'échec au traitement dans le cas de plusieurs CTA commencent à être rapportés, en particulier avec l'une des plus récentes, l'association dihydroartémisinine /pipéraquine, au Cambodge. La surveillance doit donc être maintenue en particulier sur les médicaments utilisés en combinaison avec les artémisinines.

Des études récentes, cependant, le long de la Thaïlande et le Myanmar [20] et le Cambodge et la Thaïlande [35], des régions frontalières, ont montré des signes de résistance modeste artésunate/méfloquine. Au cours d'un protocole de suivi de 42 jours, des taux d'environ 80% de guérison PCR ajustés ont également été signalés au Cambodge ouest et le sud après le traitement par artésunate/méfloquine [84, 32]. De plus, le K13-propeller, un marqueur de résistance à l'artémisinine, vient d'être mis en évidence au Cambodge en 2013[8]. Ces conclusions de résistance de paludisme à *Plasmodium falciparum* aux nouvelles CTA sont d'une immense préoccupation. En effet, la région de la

frontière entre le Cambodge et la Thaïlande a été l'épicentre de la résistance aux médicaments antipaludiques [102], qui s'est historiquement propagée vers l'ouest de l'Asie du sud à l'Afrique [97].

Une résistance aux dérivés d'artémisinine est déjà présente dans certaines zones, comme à la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande. D'autres foyers suspects ont été identifiés dans la sous-région du Grand Mékong, mais ne sont pas encore confirmés. Si ces traitements cessent d'être efficaces, de nombreux pays n'auront aucune solution de rechange.

Le monde doit se mobiliser immédiatement pour contenir la résistance à l'artémisinine dans ces points chauds et d'arrêter sa propagation à de nouveaux domaines. Ce plan global de lutte contre la résistance à l'artémisinine est un appel à l'action pour tous les Etats membres de l'OMS.

Il établit un plan d'attaque afin de protéger les CTA, en accroissant le contrôle et la surveillance de la résistance aux dérivés d'artémisinine.

**DEUXIEME
PARTIE : ETUDE
EXPERIMENTALE**

CHAPITRE I :

MATERIEL ET METHODES

I- ZONE D'ETUDE

I-1- LE DISTRICT SANITAIRE D'ABENGOUROU

I-2-1- SITUATION

Situé dans le moyen Comoé, ce département couvre 5 200 Km². Il est limité :

- au nord par le district sanitaire d'Agnibilékrou,
- au sud par le district sanitaire d'Aboisso et d'Akoupé,
- à l'ouest par la république du Ghana,
- à l'est par le district sanitaire de Bongouanou.

Il renferme huit cantons : Abengourou, Zaranou, Niablé, Béttié, Agnibilékrou, Ebilassokro, Aniassué et Yakassé-Feyassé. Il comprend six chefs-lieux de royaume ou canton : Zaranou, Niablé, Béttié, Amélékia, Aniassué et Yakassé-Feyassé.

I-2-2- POPULATION

Elle est estimée à 385 185 habitants selon le recensement général de la population et de l'habitat de 1998.

I-2-3- DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Abengourou est une ville cosmopolite qui brasse des populations de diverses régions du pays et de la sous-région. En plus des autochtones Agni, on y trouve les autres ethnies de la Côte d'Ivoire et les ressortissants des autres pays africains, surtout ceux de la sous-région (Maliens, Burkinabés, Guinéens, Ghanéens, Sénégalais, Nigériens,...) enfin une colonie de Libano-syriens, d'Européens, d'Asiatiques et d'Américains.

La population autochtone est estimée à 81 977 habitants, soit 28,46% de la population totale.

I-2-4- DONNEES GEOGRAPHIQUES

▲ Climat

La ville d'Abengourou présente un climat du type subéquatorial à quatre saisons dont la grande saison des pluies (mi-mars à mi-juillet), la petite saison sèche (mi-juillet à août), la petite saison des pluies (septembre à mi-novembre) et la grande saison sèche (mi-novembre à mi-mars) ;

▲ Relief

Le relief est fait de vallons associés à des bas-fonds et des interfleuves;

▲ Végétation

Typique du secteur mésophile du domaine guinéen caractérisée par deux types de formations denses semi-décidues où les feuilles des arbres tombent presque toutes simultanément.

▲ Hydrographie

Le fleuve Comoé avec ses affluents dont les plus importants sont le Béki et le Manzan.

I-2- PRESENTATION GENERALE DU CHR D'ABENGOUROU

Le CHR d'Abengourou a une capacité d'accueil de 147 lits à ce jour. Centre de référence du District Sanitaire et hôpital de référence de la région sanitaire du Moyen-Comoé, le CHR d'Abengourou est classé au niveau secondaire de la pyramide sanitaire nationale.

Il constitue, à cet égard, le centre de deuxième recours pour les centres de santé des districts sanitaires d'Agnibilékro, parfois d'Adzopé, de Bongouanou et de Daoukro.

Ainsi, sa population desservie est estimée à 365 016 habitants, correspondant à celle du département d'Abengourou voire beaucoup plus si l'on y inclut par extension celles du département d'Agnibilékro et des autres départements indiqués plus haut.

La région a une végétation de type forêt dense, le climat de type subéquatorial, chaud et humide, à faciès Attiéen. Son économie est essentiellement agropastorale avec une particularité pour l'industrie du bois, et le taux d'urbanisation est faible (33% de la population totale habitent les villes).

SITUATION GEOGRAPHIQUE

Le CHR d'Abengourou a une superficie de 15 hectares dont 8 réellement bâtis. Il est situé à l'extrémité du quartier Agnikro.

Cependant, Il est considéré appartenir au quartier commerce de la commune d'Abengourou.

Il est délimité :

- au Nord par l'ancien cimetière ;
- au Sud par le Dispensaire Urbain ;
- à l'Ouest par le collège Notre Dame ;
- à l'Est par les services publics du Contrôle Financier, du Budget, le domicile du Directeur.

D'accès facile, le CHR d'Abengourou est desservi par les taxis, les motos. Les patients peuvent y accéder à pied.

DESCRIPTION PHYSIQUE

La structure du CHR d'Abengourou est de type semi-pavillonnaire. Il est constitué d'un ensemble de bâtiments de niveau bas (10) et quatre (4) bâtiments à un étage.

Ces bâtiments sont repartis comme suit :

A gauche de l'entrée principale, on trouve :

- Le bloc de consultation (bureau des médecins) en maison basse

- Le laboratoire
- Le bureau des entrées
- Le service de tri
- La direction (en étage)
- Le service social
- Le magasin
- La pharmacie
- Le cabinet dentaire
- Les hospitalisations de catégorie de médecine
- Le service de médecine au rez-de-chaussée
- Le service de pédiatrie à l'étage

Du côté droit de l'entrée principale, on trouve :

- Le service de la maternité et les hospitalisations de Gynécologie Obstétriques (rez-de-chaussée et étage)
- Les services de radiologie, les blocs opératoires et de la chirurgie
- Les hospitalisations de chirurgie (maison basse)
- Le bâtiment des urgences (rez-de-chaussée)
- Les services d'ORL et d'ophtalmologie à l'étage
- La Buanderie et la cuisine

Ces deux (02) grands blocs sont limités à l'est par le CRIEM (Centre de Régional des Infrastructures, des équipements et de la Maintenance) et les logements administratifs.

I-3 PRESENTATION DU DISPENSAIRE DE DIOULAKRO

Le dispensaire urbain de Dioulakro est un établissement sanitaire de premier contact ouvert depuis 1966. Il est situé au quartier Dioulakro, en face de

l'antenne régional de l'Institut National d'Hygiène Publique et à environ 50 m de l'église Christ-Roi.

Sa vocation initiale était de dispenser des soins gratuits aux indigents et à la population par les religieuses. Par la suite, il a été rétrocédé à l'Etat.

De par son histoire et son accessibilité, le dispensaire continue d'attirer de nombreux patients. Il dispose de quatre (4) bâtiments renfermant :

- six (06) salles de consultation ;
- une (01) salle de mise en observation de cinq (5) lits ;
- une (01) salle d'injections;
- une (01) salle de pansements ;
- une (01) pharmacie ;
- un (01) laboratoire ;
- un (01) bureau pour la comptabilité.

Au titre de l'année 2012, sa population cible correspond à la population de la commune d'Abengourou, évaluée à 110 401 habitants.

Le personnel, quant à lui, est composé 11 agents de l'Etat (1 médecin-chef, 6 infirmiers, 1 technicien de laboratoire, 1 aide-soignant, 2 garçons de salle) et 3 agents contractuels.

Les services offerts sont :

- ❖ Les consultations curatives,
- ❖ La vaccination,
- ❖ Les examens de laboratoire,
- ❖ Les activités de prévention, soins et soutien aux PVVIH,

❖ La pharmacie.

II- MATERIEL ET METHODES

II-1- TYPE

Il s'agit d'une étude prospective à visée expérimentale, ouverte, randomisée et non comparative à un seul bras. Elle porte sur l'efficacité et la tolérance de l'association artésunate/amodiaquine.

Notre étude s'est déroulée dans la ville d'Abengourou, plus précisément au centre hospitalier régional (CHR) et au dispensaire de Dioulakro du 19 juin au 15 septembre 2012 sous la supervision du département de Parasitologie-Mycologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan-Cocody avec le financement du PNLP.

Le laboratoire d'analyses du CHR a servi de local pour le déroulement pratique de l'étude.

II-2- POPULATION

Notre échantillonnage était constitué de patients reçus en consultation au CHR d'Abengourou et dispensaire de Dioulakro, puis remplissant un certain nombre de conditions. La sélection des patients s'est effectuée suivant les critères d'inclusion et de non inclusion :

✓ Critères d'admission

Ont été inclus, les patients :

- âgés d'au moins 2 ans quel que soit le sexe,
- présentant un accès palustre fébrile simple à *P. falciparum*, confirmé au laboratoire, ou une histoire fébrile dans les 24 h précédant la consultation,
- ayant une infestation mono spécifique à *P. falciparum*,
- ayant une parasitémie comprise entre 2 000 et 200 000 éléments asexués/ μ l de sang,

- résidant dans la zone d'étude depuis au moins 1 mois et acceptant d'y rester pendant la durée de l'étude,
- capables de recevoir un traitement par voie orale,
- ayant donné leur consentement éclairé ou après consentement éclairé du représentant légal de l'enfant.

✓ **Critères d'exclusion**

Ce sont :

- les enfants âgés de moins de 2 ans,
- les signes de paludisme grave,
- les vomissements itératifs et/ou diarrhée,
- les patients présentant une affection concomitante aiguë et/ou une affection chronique grave, cliniquement patente,
- les allergies à l'un des médicaments des combinaisons à l'étude,
- la prise d'un médicament antipaludique dans les 7 jours précédents l'inclusion,
- le test de grossesse positif ou allaitement.

✓ **Critères de retrait de l'étude**

Etait retiré de l'étude tout enfant répondant au moins à l'un des éléments suivants :

- survenue d'effets indésirables graves ;
- violation du protocole ;
- retrait du consentement de la part des patients ; Pour les enfants, cette décision est prise par les parents ou tuteurs légaux ;
- l'apparition d'un ou plusieurs signes de paludisme grave, selon la définition de l'OMS.

✓ **Taille de l'échantillon**

Sur la base des études antérieures, la proportion d'échecs cliniques probables avec les CTA étudiées ne serait pas supérieure à 10% pour un intervalle de confiance de 95% et une taille de précision de 10%, un minimum de 50 patients

est requis dans chaque groupe de traitement par site. En considérant un taux de perdu de vue de 10 %, l'échantillon devrait être ramené à 60, soit un total de 60 patients à recruter [72]. Cependant, pour des contraintes budgétaires, l'effectif a été maintenu à 50 patients, mais avec l'obligation de limiter le nombre de perdus de vue.

II-3- MATERIELS

➤ Matériel technique

Notre matériel technique était constitué de :

- un microscope optique binoculaire ;
- des lames porte-objets ;
- des aiguilles à ailettes relais de prélèvements (23G).
- des tubes de prélèvements (tubes secs et tubes à EDTA)
- du méthanol ;
- de coton hydrophile ;
- une solution de Giemsa pure ;
- un sèche-cheveux ;
- l'huile à immersion ;
- une éprouvette graduée de 50 ml ;
- deux thermomètres à mercure ;
- un compteur manuel de cellules ;
- un cahier de table ;
- l'eau minérale et des gobelets jetables ;
- des rouleaux de papier essuie-tout ;
- l'eau de javel ;
- des gants;
- l'alcool à 90° ;
- papier buvard ;
- un pèse-personne ;

- cartons d'archives ;
- des lancettes stériles ;
- des coffrets de rangement des lames ;
- des tests de grossesse ;
- des desséchants ;
- des tubes de prélèvement d'urines ;
- des cartes DBS pour les confettis ;
- une pipette pasteur ;
- scotch.

➤ COMBINAISONS THERAPEUTIQUES EVALUES

Pour notre étude, nous avons utilisé comme formulation l'association artésunate/amodiaquine dont la composition se trouve dans le tableau ci-dessous.

Tableau I : Composition du médicament de l'étude

	Comprimé 50 mg/135 mg	Comprimé 100 mg/270 mg
Artésunate	50 mg	100 mg
Amodiaquine	135 mg	270 mg

II-4- METHODES

II-4-1- PROTOCOLE D'ETUDE ET SCHEMA THERAPEUTIQUE

Les patients retenus pour l'étude après inclusion ont été suivis selon le protocole standard de 28 jours défini par l'OMS et modifié en 2001 [72].

A J1, le patient qui est arrivé au CHR a été reçu par le service d'accueil. Ses constantes ont été enregistrées dans son carnet à savoir la température, la tension artérielle, le pouls, le poids, la taille ainsi que son âge. Puis il a été reçu

par le médecin en vue de diagnostiquer son mal en se basant sur ses symptômes. Il a été ensuite orienté au laboratoire du centre pour les différents examens sur présentation d'un bulletin d'analyses délivré par le médecin traitant. Concernant le paludisme, le premier signe évocateur a été la présence d'une fièvre. L'examen systématique a été la goutte épaisse et le frottis sanguin associé à un bilan biologique. Le prélèvement sanguin a été fait par ponction veineuse au pli du coude ou au dos du bras dans un tube EDTA pour l'examen parasitologique et hématologique et dans un tube sec pour l'examen biochimique. Le patient retenu pour l'étude a présenté une goutte épaisse à au moins 2 000 trophozoïtes par μl et une infection mono spécifique à *P. falciparum* sans signe de gravité. Par la suite, un confetti a été réalisé à l'inclusion et au jour d'échec afin de différencier une recrudescence d'une réinfestation (nouvelles infestations). Après signature de la fiche de consentement éclairé par le patient ou par l'accompagnateur, le médicament a été administré au patient par l'investigateur et ce, jusqu'à J3 selon son poids (voir tableau ci-dessous). Le sujet a été gardé en observation pendant 30 minutes afin de noter d'éventuels vomissements ; s'il vomissait ou rejetait le traitement dans cet intervalle de temps, la même dose lui était ré-administrée. En cas de vomissements répétés, un traitement de remplacement était instauré conformément aux recommandations du PNLP. Des examens parasitologiques de contrôle ont été réalisés de J1 à J4, puis à J7, J14, J21 et J28. Une PCR a été réalisée à partir de confettis en cas de positivité de la goutte épaisse à partir du 4^{ème} jour de suivi.

Tableau II : Posologie du médicament de l'étude

Poids	Posologie (nombre de comprimés)
9 à 17 kg	1 comprimé (50 mg/135 mg) par jour pendant trois jours
18 à 36 kg	1 comprimé (100 mg/270 mg) par jour pendant trois jours
Plus de 36 kg	2 comprimé (100 mg/270 mg) par jour pendant trois jours

II-4-2- PLANNING DES VISITES ET EXAMENS

EFFECTUES

Les patients retenus pour cette étude ont été suivis sur une période de 28 jours aussi bien sur le plan clinique que biologique, ceci conformément au tableau de timing des visites ci-dessous (Tableau III).

Tableau III: Timing de suivi

Jours	Suivi des patients							
	J1	J2	J3	J4	J7	J14	J21	J28
Inclusion	×							
Antécédents médicaux	×							
Test de grossesse	×							
Age/ Poids/ Taille/ Sexe	×							
Examen clinique (T°C)	×	×	×	×	×	×	×	×
Signes vitaux (TA / Pouls)	×	×	×	×	×	×	×	×
Examens parasitologiques	×	×	×	×	×	×	×	×
NFS	×			×				
Biochimie sanguine (TGO, TGP, Créat, Bili totale)	×			×				
Traitement	×	×	×					
Effets indésirables	×	×	×	×	×	×	×	×
PCR à l'inclusion et si GE positive	×			(×)	(×)	(×)	(×)	(×)

NB : Le consentement écrit doit être obtenu, à la première visite, avant le démarrage de toute activité concernant le protocole.

Il s'agissait en effet :

- d'une prise de la température corporelle,
- d'une prise du poids,

- d'une prise de la tension artérielle et du pouls,
- de la réalisation d'une goutte épaisse et d'un frottis sanguin,
- d'une administration du médicament de l'étude jusqu'à J3,
- d'un examen physique suivi d'un interrogatoire du patient ou représentant légal sur les éventuels effets secondaires observés,
- d'un prélèvement sanguin au pli du coude à J1 et J4,
- de la réalisation d'un confetti pour le test de PCR à J1, puis en cas de rechute jusqu'à J28.

▪ **L'enregistrement des patients**

Pour les patients retenus pour l'étude, l'enregistrement se fait dans un cahier d'observation (document confidentiel) tenu par l'investigateur sous un code anonyme et individuel. Ce code est composé des deux premières lettres du nom et de la première lettre du prénom de l'enfant, suivi du numéro d'inclusion. Dans ce cahier également sont reportés les renseignements cliniques, les résultats parasitologiques, hématologiques et biologiques obtenus et les observations notées tout au long de l'étude.

L'interrogatoire du malade a été réalisé par le médecin consultant le jour de l'inclusion afin de savoir si le patient remplit les conditions d'inclusion.

Cet interrogatoire se poursuit à chaque rendez-vous et porte sur la tolérance du médicament, l'apparition d'effets indésirables.

▪ **Le frottis mixte (goutte épaisse et frottis sanguin)**

Il est réalisé de J1, J4, J7 et J28 conformément au calendrier des visites.

La parasitémie est déterminée en dénombrant les trophozoïtes (**X**) par champ microscopique pour 200 leucocytes comptés (**Y**).

Pour estimer la parasitémie, nous avons utilisé le taux de leucocytes (**Z**) obtenu à l'examen hématologique du sujet à J1 (numération globulaire).

Soit **P**, la parasitémie,

$$P = \frac{X.Z}{Y}$$

▪ **La température et le poids corporel**

La température a été prise au niveau du pli axillaire tous les jours de suivi ajusté de 0,5°C. Quant au poids corporel, il a été pris uniquement à J1 lors de l'inclusion.

▪ **La tension artérielle et le pouls**

La tension artérielle a été vérifiée à l'aide d'un tensiomètre manuel et le pouls de façon manuelle au niveau de la face interne du poignet ou du cou sur une minute.

▪ **L'examen clinique**

Cet examen a été réalisé par le médecin traitant le jour de l'inclusion et tous les autres jours de rendez-vous. Il consistait en l'appréciation de l'état général du sujet.

▪ **Le bilan biologique**

Il s'est fait par prélèvement de sang veineux au pli du coude le jour de l'inclusion avant l'administration du traitement puis à J4 suivi de la réalisation de l'examen. Deux tubes de prélèvement étaient utilisés :

- un tube violet (contenant l'EDTA comme anticoagulant) pour les examens hématologiques (hémogramme) réalisés sur place ;
- un tube sec (sans anticoagulant) pour les examens biochimiques (transaminases, créatininémie, glycémie, bilirubinémie totale) réalisés au CHR.

▪ **L'administration du médicament**

La prise du médicament par le patient était supervisée par l'investigateur.

Il a été administré selon la posologie correspondant au poids du patient.

▪ **Le test de PCR**

Il a été effectué sur des confettis réalisés avec le sang parasité à J1 avant l'administration du médicament et les éventuels jours de rechutes.

Le test se réalise sur du papier buvard découpé. Les languettes de papier buvard identifiées par patient sont plongées dans le tube EDTA. Le sang migre par capillarité, et le tout est séché dans un carton bien approprié et rangé après séchage. L'examen proprement dit n'est pas réalisé sur le site, mais les prélèvements sont acheminés au CeDReS pour leur analyse.

**II-4-3- TEST DE RESISTANCE IN VIVO DE 28 JOURS
(CLASSIFICATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT
SELON LE PROTOCOLE OMS DE 2002) [65]**

Ce test consiste à administrer à un sujet porteur de *P. falciparum* ; la dose ordinairement recommandée de l'antipaludique à tester.

II-4-3-1- Echec thérapeutique précoce (ETP)

La réponse au traitement est classée comme ETP, si le malade présente au moins l'une des conditions suivantes :

- parasitémie à J2 supérieure à celle de J1, quelle que soit la température axillaire ;
- parasitémie à J3 avec température axillaire $\geq 37,5^{\circ}$ C ;
- parasitémie à J2 supérieure ou égale à 25 % de celle à J1.

II-4-3-2- Echec thérapeutique tardif (ETT)

Il regroupe l'échec clinique tardif (ECT) et l'échec parasitologique tardif (EPT).

➤ **Echec clinique tardif (ECT)**

La réponse au traitement est classée comme ECT, si le malade présente au moins l'une des conditions suivantes :

- apparition de signes de danger ou de paludisme grave après J4, en présence d'une parasitémie et en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce ;
- présence d'une parasitémie avec température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (ou antécédent de fièvre) un jour quelconque entre J4 et J28, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce.

➤ **Echec parasitologique tardif (EPT)**

La réponse au traitement est classée comme EPT, si le malade présente une parasitémie à un jour quelconque entre J7 et J28 avec une température axillaire $< 37,5^{\circ}\text{C}$ en l'absence de tout critère d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif.

II-4-3-3- Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA)

La réponse au traitement est classée comme RCPA, si le malade présente au moins l'une des conditions suivantes :

- absence de parasitémie à J28, quelle que soit la température axillaire,
- absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif.

II-4-4- EVALUATION DE L'EFFICACITE

L'efficacité a été évaluée selon les paramètres suivants :

▪ **Paramètres primaires d'efficacité**

- **Taux de guérison à J14** : il est défini comme étant la proportion de patients pour lesquels une élimination de la parasitémie est obtenue dans les 7 jours de l'étude sans recrudescence dans les 14 jours suivant le début de l'étude, la recrudescence étant une nouvelle manifestation clinique de l'infection après élimination initiale des parasites dans le sang périphérique.

▪ **Paramètres secondaires d'efficacité**

- **Taux de guérison à J28** : il est défini comme étant la proportion de patients pour lesquels une élimination de la parasitémie est obtenue dans les 7 jours sans recrudescence dans les 28 jours suivant le début de l'étude.

- **Temps de clairance parasitaire (TCP)** : temps écoulé entre la première administration et la première disparition totale et continue des formes asexuées du parasite et persistant au moins pendant 24 heures supplémentaires.

- **Temps de clairance thermique (TCT)** : temps écoulé entre la première dose et le moment où la température descend en dessous de 37° C pendant au moins 24 heures supplémentaires.

Nous avons également déterminé l'évolution de la température et de la parasitémie moyennes ainsi que la classification de la réponse au traitement suivant les critères de l'OMS 2001.

II-4-5- EVALUATION DE LA TOLERANCE

Il a débuté à J1 et s'est poursuivi jusqu'à la fin de la période de suivi. L'interrogatoire a été réalisé par l'investigateur et le médecin traitant. Il visait à amener le patient ou avec l'aide du parent ou du tuteur à relever les différents effets gênants qui sont survenus entre deux visites.

La relation entre ces effets indésirables et le médicament de l'étude a été établie de la manière suivante :

- **le lien était net** si cet effet figurait parmi les effets indésirables de l'artésunate et/ou de l'amodiaquine répertoriés dans la littérature ;
- **le lien était enfin peu probable** dans les autres cas.

En somme, elle a consisté en la surveillance et à l'enregistrement de tout événement indésirable, la surveillance biologique (hématologique, biochimique) ainsi que l'appréciation de l'état clinique du sujet (signes vitaux, examens physiques) au cours du suivi.

- Paramètres hématologiques : globules rouges, globules blancs, taux d'hémoglobine, taux de plaquettes.
- Paramètres biochimiques : créatinine, transaminases (TGO, TGP), glycémie, bilirubine.
- Signes vitaux : pouls, la tension artérielle, température axillaire.
- Examen physique : (cardio-vasculaire, digestif et nerveux).

La tolérance a été :

- **Très bonne**, si aucun effet indésirable n'a été signalé par le patient ou le parent ou constaté par le praticien, aussi bien sur le plan clinique que biologique ;
- **Bonne**, en présence de résultats d'analyse biologique peu perturbés sans manifestations cliniques perceptibles ;
- **Modérée**, en présence de résultats d'analyse biologique anormaux avec une répercussion au niveau clinique ne nécessitant pas un traitement et cédant seul ;
- **Mauvaise**, en présence d'effets indésirables graves nécessitant un arrêt du médicament de l'étude.

❖ Considérations éthiques et réglementaires

Notre étude est conduite conformément au texte de la Déclaration d'Helsinki adopté par la 18^{ème} Assemblée Médicale Mondiale en 1964 et à ses amendements, aux recommandations ICH concernant les études cliniques et aux lois et réglementations nationales de la Côte d'Ivoire. Pour ce faire, cette étude est soumise au comité d'éthique national par l'investigateur, puis a obtenu l'accord écrit du comité éthique. Par ailleurs, les deux documents suivants sont confectionnés par l'investigateur: le formulaire d'information aux patients et le consentement éclairé.

✓ Formulaire d'Information aux patients

Le patient adulte, le parent d'enfant ou son représentant légal a reçu des explications sur le but et les modalités de l'étude. Pour les sujets incapables de lire et de comprendre la langue française ou la langue locale, la notice d'information est lue et expliquée, si possible devant un témoin.

✓ Formulaire de consentement éclairé des patients

Le patient adulte, le parent ou le représentant légal de l'enfant a donné son consentement par écrit (date et signature) sur le formulaire de consentement éclairé. Dans le cas où l'une de ces personnes ne pouvait signer, elle apposait son empreinte digitale sur le formulaire de consentement.

L'investigateur ou son collaborateur ont également signé et daté le formulaire de consentement.

Il est à noter que le patient est tout à fait libre de se retirer à tout moment de l'étude, sans être sanctionné d'une quelconque façon et continuera à bénéficier de la même attention médicale pendant l'intervalle de l'essai. Pour les enfants, cette décision est prise par le parent ou le tuteur légal.

III- GESTION DES DONNEES

Le recueil des données a été fait avec le plus grand soin dans le cahier d'observation du patient qui était un document confidentiel. La saisie des données des patients s'est faite à l'aide du logiciel Epi data version 3.1 de Lauritsen JM et al. et sur Microsoft Excel 2000.

L'analyse statistique a été effectuée sur le logiciel SPSS 16.0 et EPIINFO 6 pour Windows. L'analyse descriptive a consisté à décrire les données recueillies sous forme d'effectifs, de pourcentages, de moyennes et au moyen de tableaux et de graphiques. Les caractéristiques cliniques et biologiques d'efficacité et de tolérance ont été décrites à l'aide de proportions et moyennes accompagnées d'écarts types. Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à 0,05.

Le test exact utilisé est celui de Fisher.

CHAPITRE II :

RESULTATS

I- RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS DE L'ETUDE

Nous récapitulons les caractéristiques sociodémographiques dans le tableau IV.

Tableau IV : Récapitulatif des caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion

Caractères sociodémographiques	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Nombres de patients	51	100
Sexe M	26	51
F	25	49
Sex-ratio (M/F)	1,04	
Age moyen (écart-type) an	7,41(10,6)	
Min-Max	2 – 63	
[2-5[33	64,7
[5-15[14	27,5
[15-43[4	7,8
Température moyenne (écart-type) °C	39,0 (0,94)	
Min-Max	37,5 – 41	
[37,5-38,5[17	33, 3
[38,5-40,5[34	66,6
Parasitémie moyenne (écart-type) tpz/µl	78 700 (61 402)	
Min – Max	2 920-200 000	
Taux de portage gamétocytaire	1	1,96

II- DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Au cours de notre étude, nous avons inclus 51 patients ayant une densité parasitaire (supérieure à 2 000/ μ l) dont 24 à Dioulakro et 27 au CHR, avec 2 perdus de vue et un retrait de consentement à J1. Nous avons donc suivi jusqu'à J28, 48 patients.

II-1- AGE DES PATIENTS A L'INCLUSION

La figure 10 ci-dessous montre la répartition des patients inclus selon l'âge.

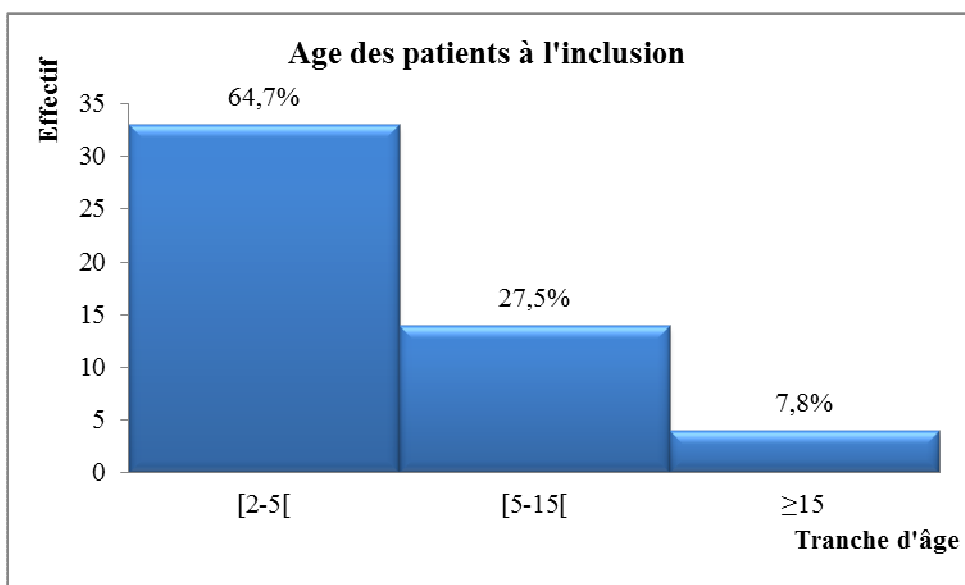


Figure 10: Répartition des patients inclus selon l'âge

Les patients d'âge compris entre 2 et 5 ans étaient les plus représentés (64,6%), avec une moyenne de $7,41 \pm 1,06$ ans et des extrêmes de 2 à 63 ans.

II-2- SEXE DES PATIENTS A L'INCLUSION

Le diagramme ci-après retrace la répartition selon le sexe des sujets inclus.

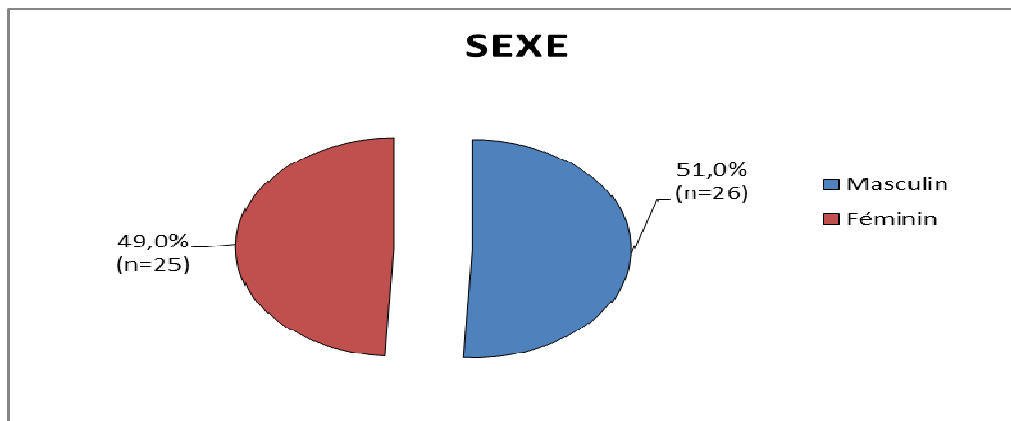


Figure 11: Répartition des sujets inclus selon le sexe

Les sujets de sexe masculin représentaient 51%, soit un sex-ratio de 1,04.

III- DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS

III-1- LA TEMPERATURE A L'INCLUSION

L'histogramme (figure 12) présente la répartition des sujets inclus selon la température à l'inclusion.

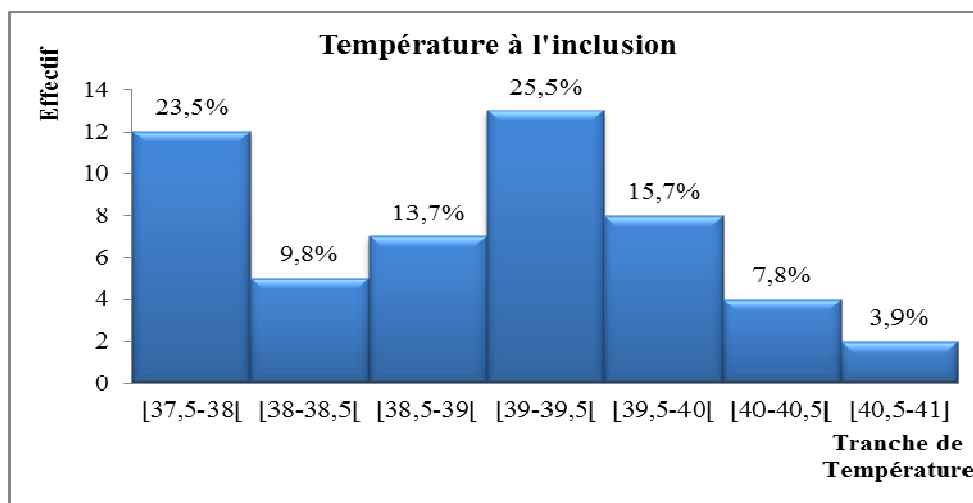


Figure 12: Répartition des sujets inclus selon la température à l'inclusion

La température axillaire était comprise entre 37,5°C et 41,0°C, avec une température moyenne de 39,0 ± 0,94°C.

III-2- LA TEMPERATURE A L'INCLUSION EN FONCTION DE L'AGE

La répartition des patients suivis selon la température à l'inclusion et l'âge est illustrée dans le tableau V.

Tableau V : Répartition des patients suivis selon la température à l'inclusion et l'âge

Age	[2-5[[5-15[≥15	Total
Température				
[37,5-38[8	1	3	12
[38-38,5[3	2	0	5
[38,5-39[5	2	0	7
[39-39,5[7	5	1	13
[39,5-40[5	3	0	8
[40-40,5[3	1	0	4
[40,5-41]	2	0	0	2
Total	33	14	4	51

p= 0,56

La différence observée n'est pas statistiquement significative. Il n'existe aucun lien entre les tranches d'âge et la température corporelle des patients.

III-3- LA DENSITE PARASITAIRE A L'INCLUSION

La répartition des patients inclus selon la densité parasitaire à l'inclusion est présentée par la figure 13.

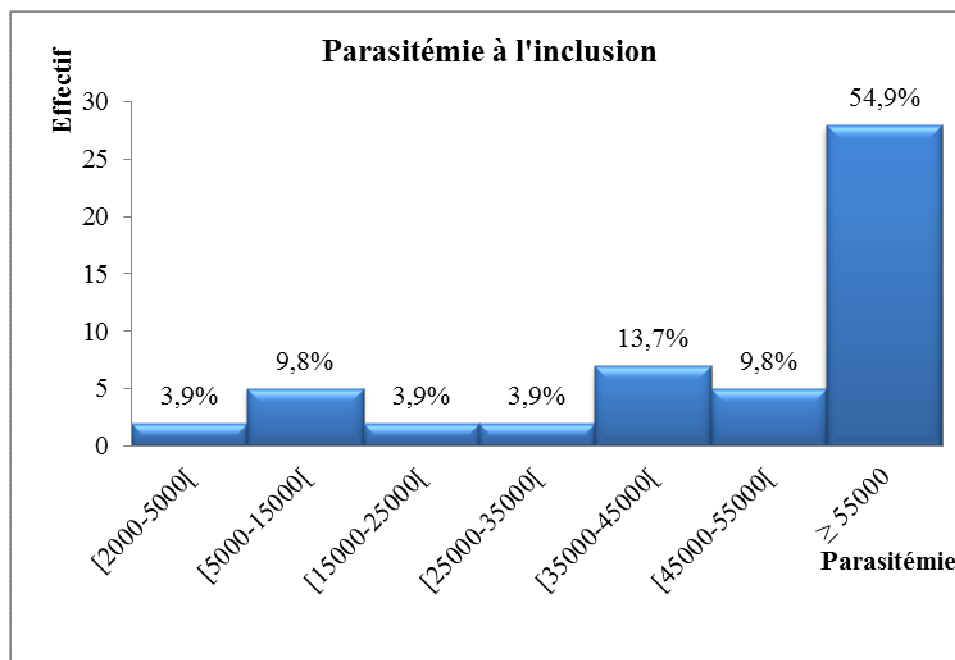


Figure 13 : Répartition des patients inclus selon densité parasitaire à l'inclusion

La densité parasitaire moyenne à J1 est de $78\,700 \pm 61\,402$ trophozoïtes/ μl de sang, avec un maximum de 200 000 trophozoïtes/ μl de sang et un minimum de 2 920 trophozoïtes/ μl . Plus de la moitié (54,9%) des patients ont une parasitémie supérieure ou égale à 55 000 trophozoïtes / μl de sang.

III-4- LA DENSITE PARASITAIRE A L'INCLUSION EN FONCTION DE L'AGE

La répartition des patients suivis selon la parasitémie à l'inclusion est reportée dans le tableau VI.

Tableau VI : Répartition des patients suivis selon la parasitémie à l'inclusion et l'âge

Age	[2-5[[5-15[≥ 15	Total
Parasitémie (Tpz/μL)				
[2000-5000[1	0	1	2
[5000-15000[2	2	1	5
[15000-25000[1	1	0	2
[25000-35000[1	1	0	2
[35000-45000[4	3	0	7
[45000-55000[3	2	0	5
≥ 55000	21	5	2	28
Total	33	14	4	51

Les patients inclus d'âge compris entre 2 et 5 ans avaient une densité parasitaire supérieure à 55 000 trophozoïtes/μl de sang.

III-5- SIGNES CLINIQUES DES PATIENTS SUIVIS A L'INCLUSION

L'incidence des effets indésirables événements indésirables pendant la durée de toute l'étude est résumée dans le tableau VII.

Tableau VII : Répartition des signes cliniques des patients suivis à l'inclusion

Signes	Effectif	Pourcentage (%)
Fièvre	51	100
Frisson	27	52,9
Arthralgie	6	11,8
Céphalée	29	56,9
Pâleur	7	13,7
Splénomégalie	11	21,6
Anorexie	31	60,8
Vomissements	13	25,5
Asthénie	17	33,3
Diarrhée	1	1,9
Douleurs abdominales	13	25,5
Rhume	1	1,9
Toux	3	5,9
Vertige	1	1,9
Eruption cutanée	2	3,9
Nausées	2	3,9

La fièvre a été le signe clinique majoritairement observé à l'inclusion (100%) ; ensuite l'anorexie (60,8%), les céphalées (56,9%) et les frissons (52,9%).

IV- EVALUATION DE L'EFFICACITE

IV-1- EFFICACITE CLINIQUE

III-1-1- EVOLUTION DE LA TEMPERATURE MOYENNE AUX DIFFERENTS CONTROLES

La courbe ci-dessous retrace l'évolution de la température aux différents contrôles.

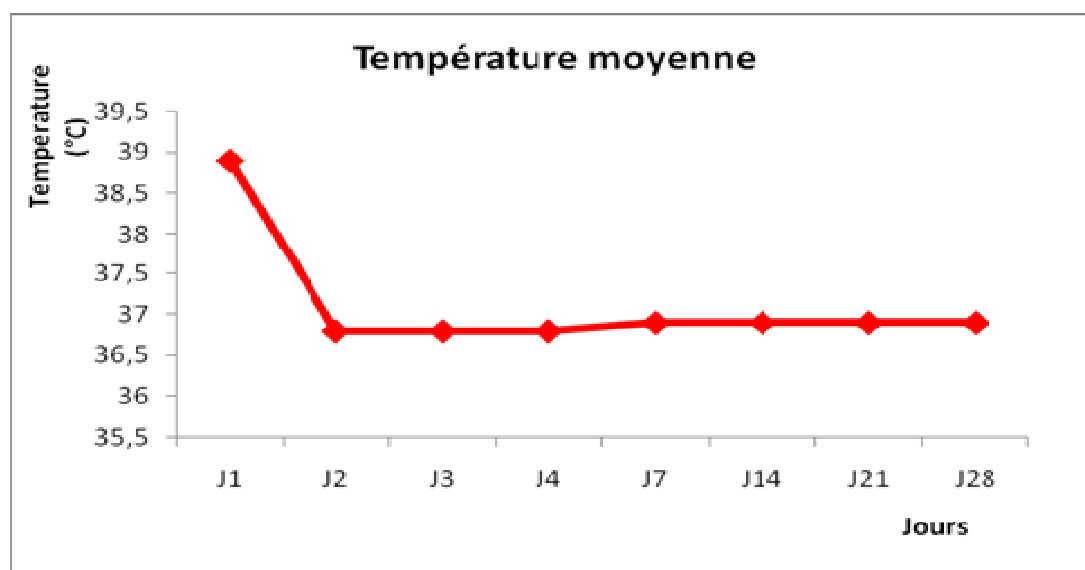


Figure 14 : Evolution de la température moyenne

La température moyenne chute dès le deuxième jour de traitement, puis se stabilise jusqu'à J28.

IV-1-2- EVOLUTION DU NOMBRE DE SUJETS APYRETIQUES

L'évolution du nombre de sujets apyrétiques est représentée par la figure 15.

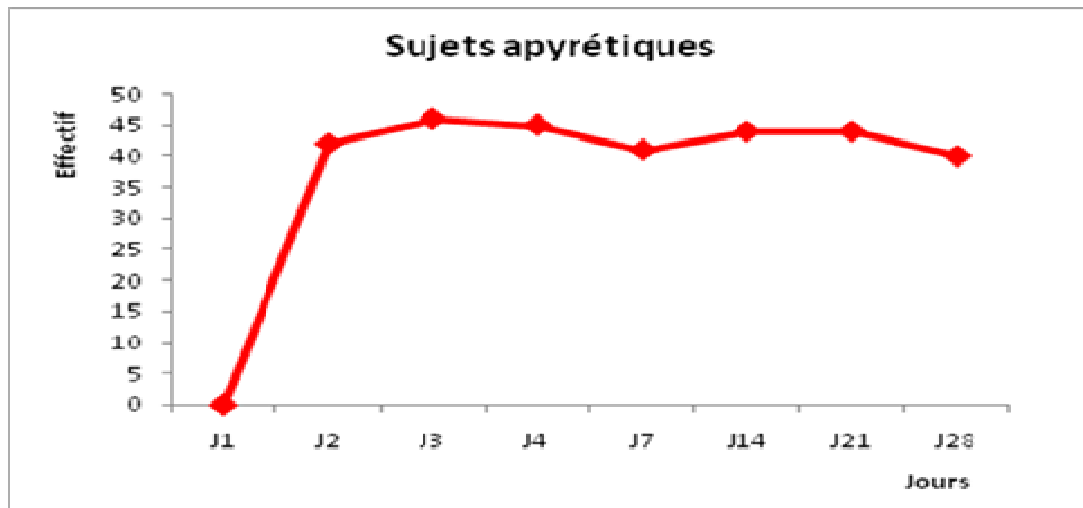


Figure 15 : Evolution du nombre de sujets apyrétiques

24 heures après l'administration du médicament, 42 patients sont apyrétiques et 45 patients le sont après 72 heures.

IV-1-3- CLAIRANCE THERMIQUE

La répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique est représentée par le diagramme à bande ci-après (figure 16).

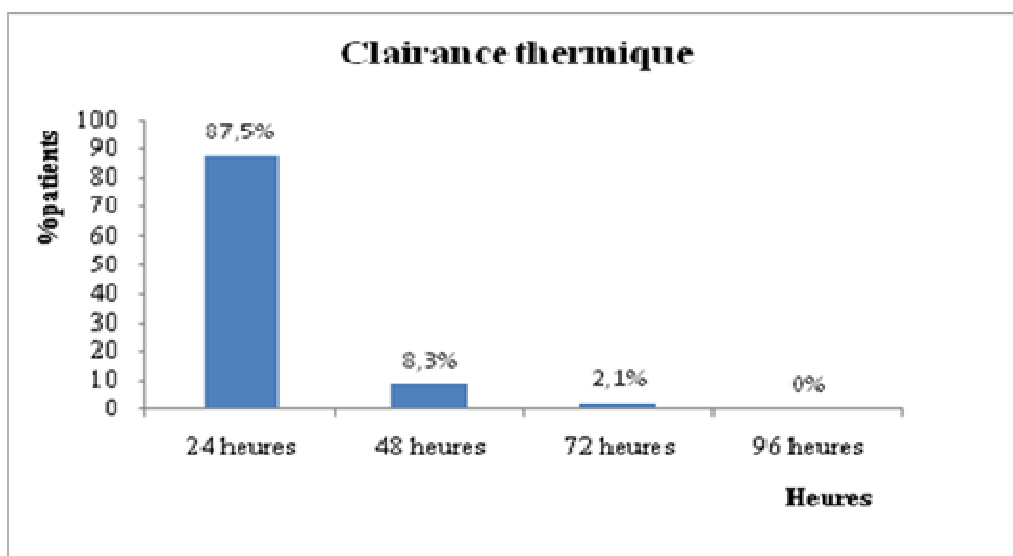


Figure 16 : Répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique

24 heures après l'administration du médicament, 87,5% des patients sont apyrétiques. Le temps de clairance de la température est de 24 heures.

IV-2- EFFICACITE PARASITOLOGIQUE

IV-2-1- EVOLUTION DE LA DENSITE PARASITAIRE MOYENNE

La figure 17 montre l'évolution de la densité parasitaire moyenne.

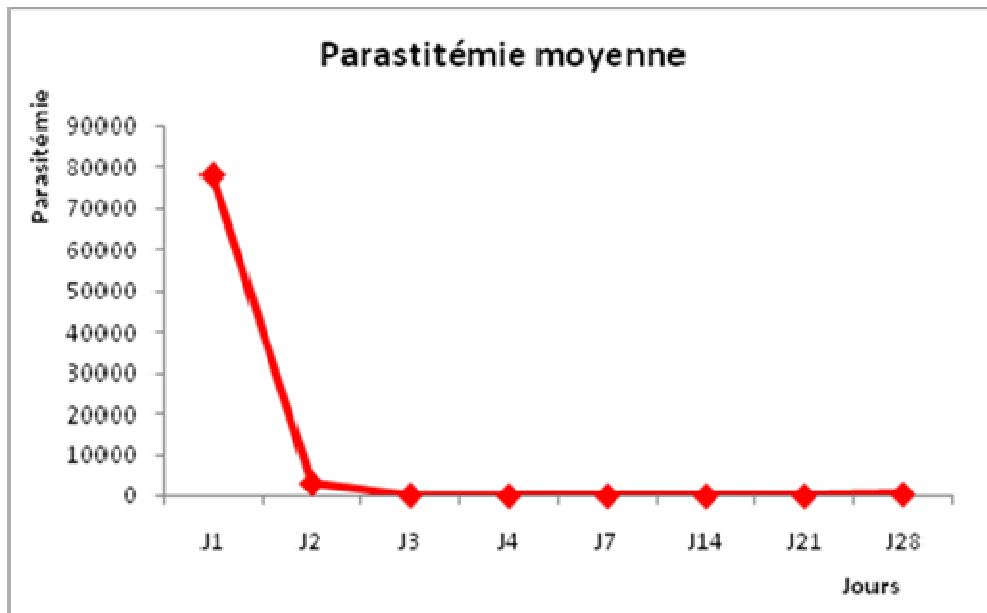


Figure 17 : Evolution de la densité parasitaire moyenne

La densité parasitaire moyenne à J1 est de $78\,200 \pm 62\,695$ tpz/ μ l, avec un minimum de 2 920 tpz/ μ l et un maximum de 200 000 tpz / μ l. On observe également une diminution rapide de la densité parasitaire de J1 à J2, suivie d'une annulation à J3.

VI-2-2- CLAIRANCE PARASITAIRE

La répartition des sujets suivant le temps de clairance parasitaire est représentée par la figure 18.

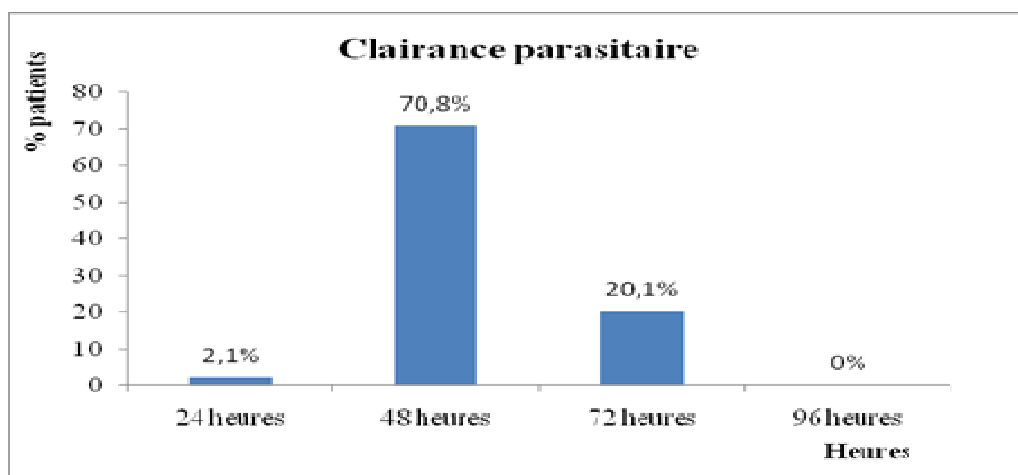


Figure 18: Répartition des sujets suivant le temps de clairance parasitaire

70,8% des parasites sont éliminés après 48 heures. Le temps de clairance parasitaire moyen (TCP) est de 48 heures.

IV-2-3- TAUX DE GUERISON PARASITOLOGIQUE A J14 ET J28

Le taux de guérison parasitologique à J14 et J28 est reparti selon le tableau ci-dessous.

Tableau VIII : Taux de guérison parasitologique à J14 et J28

Jours	Effectif	% de guérison
J14	48	100
J28	47	97,9

p= 0,45

Le taux de guérison est de 100% à J14 et de 97,9% à J28. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le taux guérison à J14 et à J28 au cours de l'étude.

IV-2-4- PORTAGE GAMETOCYTAIRE

La figure 19 montre l'évolution du nombre de porteurs de gamétocytes.

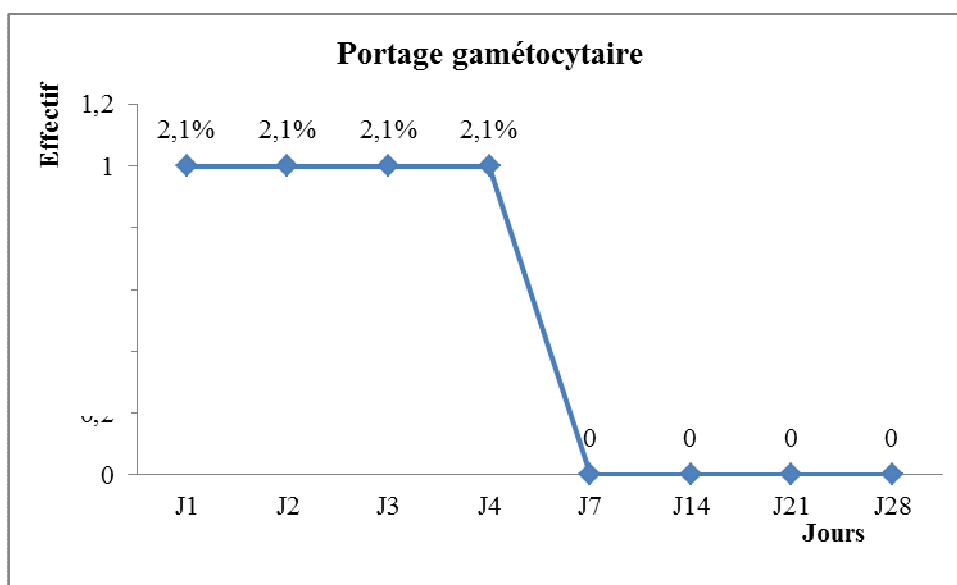


Figure 19 : Evolution du nombre de porteurs de gamétocytes

Une disparition des gamétocytes est observée à partir du 7^{ème} jour de suivi.

VI-2-5- REPONSE AU TRAITEMENT

Les taux de réponse au traitement avant et après la correction par la PCR sont résumés respectivement dans les tableaux IX et X.

Tableau IX : Réponse au traitement avant correction par PCR

Réponse	Effectif	Pourcentage (%)
RCPA	47	97,9
ETP	0	0
ECT	1	2,1
EPT	0	0
Total	48	100

Nous avons 47 cas de Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (97,9%) contre 1 cas d'Echec Clinique Tardif (2,1%) à J28.

Tableau X : Réponse au traitement après correction par PCR

Réponse	Effectif	Pourcentage (%)
RCPA	47	97,9
ETP	0	0
ECT	1	2,1
EPT	0	0
Total	48	100

Un cas d'échec clinique tardif constaté à J28 a fait l'objet d'un examen par PCR réalisé à J1 et J28 sur le prélèvement sanguin du patient recueilli sur papier filtre. Les résultats de la PCR nous ont permis de conclure que les souches plasmodiales retrouvées à J28 étaient identiques de celles diagnostiquées à l'inclusion. L'échec a donc bien été confirmé. Il s'agit bien d'une recrudescence parasitologique.

V- EVALUATION DE LA TOLERANCE

V-1- TOLERANCE GLOBALE

La répartition de la tolérance globale est représentée par le tableau XI. Elle a été estimée par l'investigateur à partir des données cliniques et biologiques des patients.

Tableau XI : Répartition de la tolérance globale

Tolérance	Effectif	Pourcentage (%)
Très bonne	19	39,6
Bonne	16	33,3
Modérée	13	27,1
Total	48	100

De façon générale, la combinaison thérapeutique a été bien tolérée chez 72,9% des patients.

V-2- TOLERANCE CLINIQUE

Le tableau XII donne la fréquence des effets indésirables observés au cours de l'étude. Elle a été estimée par l'investigateur.

Tableau XII : Fréquence des effets indésirables observés

		Effectif	Pourcentage (%)
Troubles digestifs	Vomissement	6	12,4
	Diarrhée	1	2,1
	Douleur abdominale	6	12,4
	Eruption cutanée	2	4,2
Troubles métaboliques	Asthénie	4	8,4
Troubles neurologiques	Somnolence	2	4,2
	Vertige	1	2,1
Troubles respiratoires	Toux	3	6,2
	Congestion nasale	4	8,4
	Total	26	60,4

Au cours de notre étude, 60,4% des patients suivis ont présenté des effets indésirables parmi lesquels les troubles digestifs étaient les plus représentés (26,9%) avec douleurs abdominales, vomissements et diarrhées.

V-3- TOLERANCE BIOLOGIQUE

V-3-1- EVOLUTION DES VALEURS MOYENNES DES PARAMETRES BIOCHIMIQUES DE J1 A J4

Le tableau XIII fournit les valeurs moyennes des paramètres biochimiques de J1 à J4.

Tableau XIII : Valeurs moyennes des paramètres biochimiques de J1 à J4

Paramètres	Effectif	J1	J4	J1-J4	Stat (p)
ASAT (écart-type) UI/l	48	34,05 (17,08)	37,53 (26,18)	-3,48 (-9,1)	0,44
ALAT (écart-type) UI/l	48	19,32 (11,92)	24,24 (19,10)	-4,92 (-7,18)	0,13
Créatinine (écart-type) mg/l	48	8,07 (2,70)	8,06 (3,24)	0,01 (-0,53)	0,98
Bilirubine (écart-type) mg/l	48	5,15 (3,94)	3,61 (1,97)	1,54 (1,97)	0,02

Une différence statistiquement significative ($p=0,02$) a été observée entre les valeurs de la bilirubine totale de J1 et J4. La combinaison étudiée a entraîné une diminution des valeurs moyennes de bilirubine de J1 à J4.

V-3-2- EVOLUTION DES VALEURS MOYENNES DES PARAMETRES DE L'HEMOGRAMME DE J1 A J4

Les valeurs moyennes des paramètres hématologiques de J1 à J4 sont représentées dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Valeurs moyennes des paramètres hématologiques de J1 à J4

Paramètres	Effectif	J1	J4	J1-J4	Stat (p)
Globules blancs (écart-type) $10^3/\text{mm}^3$	48	7,76 (2,86)	6,52 (2,14)	1,24 (0,72)	0,018
Globules rouges (écart-type) $10^6/\text{mm}^3$	48	4,04 (0,73)	3,82 (0,78)	0,22 (-0,05)	0,16
Hémoglobine (écart-type) g/dl	48	9,75 (1,80)	9,13 (1,90)	0,62 (-0,1)	0,10
Hématocrite (écart-type) %	48	29,74 (4,96)	28,02 (5,74)	1,72 (0,78)	0,12
Plaquettes (écart-type) $10^3/\text{mm}^3$	48	141000 (75357)	202000 (78837)	-61000 (-3480)	10^{-5}

Les paramètres hématologiques ont subi une variation après l'administration du médicament. Ainsi, une différence statistiquement significative ($p < 0,01$) a été observée entre les nombres de globules blancs et de plaquettes de J1 à J4. En effet, l'utilisation de cette combinaison chez les patients suivis faisant le paludisme simple à *P. falciparum* a permis, en général, une normalisation de la thrombopénie.

IV-4- ACCEPTABILITE

L'acceptabilité du traitement par les malades est un élément essentiel de la réussite de notre étude. Elle dépend à la fois de facteurs comportementaux et de facteurs économiques et est conditionnée par :

- la durée du traitement,
- le nombre de prises quotidiennes,
- la rapidité de la réaction clinique, et en particulier de l'action antipyrétique,
- la présence éventuelle d'effets indésirables mineurs,
- la présentation, l'emballage, le goût, la couleur et les dimensions du comprimé,
- la réputation du médicament.

Cette observance du traitement par le patient a été appréciée par le praticien et classée de manière suivante :

- **Très bonne**, si aucun des critères sus mentionnés n'ait été constaté ;
- **Bonne**, en présence d'un critère observé;
- **Modérée**, en présence de deux critères notifiés;
- **Mauvaise**, en présence d'au moins trois critères ou davantage observés.

La répartition des patients suivis selon l'observance est représentée dans le tableau XV.

Tableau XV : Répartition des patients suivis selon l'observance

Observance	Effectif	Pourcentage (%)
Très bonne	42	87,5
Bonne	6	12,5
Total	48	100

Dans 87,5% des cas, l'observance a été très bonne. Cela s'explique par le fait que le médicament s'administre en une seule prise par jour. Par contre, la proportion de patients dont l'observance est bonne pourrait être due au goût du médicament qui était désagréable.

CHAPITRE III : DISCUSSION

I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

I-1- REPARTITION SELON LE SEXE ET L'AGE

I-2-1- SELON LE SEXE

Le sex-ratio des patients est de 1,04. Nos résultats sont similaires à ceux **NOGBOU [73]** en 2002, et **KOUADIO** en 2006 [57] qui ont montré des sex-ratio respectifs de 1,14 et 1,15 ainsi que ceux d' **EFFO** en 2005 [37], **KOKO** en 2007 [54] et **TOURE A.** en 2001 [92] qui ont trouvé respectivement 1,8 ; 1,9 et 1,7.

Par contre, il est différent de ceux de **GNANGBO [46]**, de **TRAORE [96]** en 2004 qui ont trouvé respectivement des sex-ratios de 0,7 et 0,8 à Abidjan. Au vu de ces résultats, nous pouvons affirmer que le paludisme touche aussi bien l'homme que la femme.

I-2-2- SELON LA TRANCHE D'AGE

La tranche d'âge la plus touchée était de 2 à 5 ans, avec un pourcentage de 64,6 %. Ces résultats sont différents de ceux d'**AMETCHI [5]** en 2004 à Ayamé, de **KOKO [54]** en 2005 à Abobo et de **KOUABENAN [56]** en 2007 à TANDA qui ont trouvé que la tranche d'âge de 12 à 35 mois était la plus touchée, avec des taux respectifs de 43,93 %, 36% et 44,12 %.

Par contre, ces résultats sont en accord avec la littérature qui indique que c'est aux alentours de 4 à 6 mois que le nourrisson perd l'immunité acquise de par sa mère. A partir de cette période, il va commencer à construire sa propre immunité, et par conséquent, il reste plus vulnérable aux maladies [6].

II- ASPECTS PARASITOLOGIQUES ET CLINIQUES

II-1- REPARTITION DE LA DENSITE PARASITAIRE MOYENNE A L'INCLUSION PAR TRANCHE D'AGE

La densité parasitaire minimale est de 2 920 trophozoïtes/ μ l de sang et la maximale de 200 000 tpz/ μ l, avec une moyenne de 78 200 tpz / μ l de sang.

Nos résultats sont proches de ceux de **BOSSE [9]** en 2008 et **GENDREL et coll.** en 1992 [41] qui rapportent des densités parasitaires plus élevées, respectivement de 68 138 Tpz/ μ l et de 65 266 Tpz/ μ l de sang.

Cette densité parasitaire relativement élevée pourrait s'expliquer par la perte progressive de l'immunité aux alentours de six mois après la naissance.

Par contre, **EFFO [37]** en 2005 à ABIDJAN a noté une densité parasitaire de 6 079 tpz/ μ l.

La tranche d'âge de 2 à 5 ans obtient la parasitémie moyenne la plus élevée, avec 20 enfants ayant une densité parasitaire supérieure ou égale à 55 000 tpz/ μ l, ce qui confirme que cette tranche d'âge est la plus vulnérable face au paludisme. Cela s'explique par l'acquisition lente et progressive par enfant de son propre mécanisme de défense au prix de plusieurs réinfestations. Car en zone d'endémie palustre, les enfants de 0 à 4 ans sont très exposés aux accès palustres. Ils ne possèdent plus d'anticorps maternels, et leur prémunition est très fragile du fait de l'immaturation de leurs organes [6].

II-2- REPARTITION DES SUJETS SELON LES SIGNES CLINIQUES A L'INCLUSION

La fièvre a été le signe clinique majoritaire observé à J1 (100 %). Viennent ensuite l'anorexie (60,4%), les céphalées (56,2 %), frissons (52,1%).

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par **GNANGBO [46]** en 2005 qui a une fièvre dans 95,7 % des cas. Le paludisme reste en zone tropicale la

première cause de fièvre et d'hospitalisation. Ceci est confirmé par le programme national de lutte contre le paludisme [83] qui rapporte que chez les enfants de moins de 5 ans, 42 % des motifs de consultation sont dus au paludisme.

II-3- REPARTITION DE LA TEMPERATURE MOYENNE A L'INCLUSION

La température moyenne initiale de nos patients (39,0°C) est comparable à celle de **GBANGBO** [40] en 2004 et **KOUAKOU** en 2000 [59] qui observent respectivement une température initiale de 38,5° et 38,6° C.

III- EVALUATION DE L'EFFICACITE

III-1- EFFICACITE PARASITOLOGIQUE

La densité parasitaire moyenne initiale connaît une régression importante. Ainsi, dès J3, le taux de régression de la parasitémie est de 70,8%. Ce taux va atteindre 100% à J4 et va se maintenir jusqu'à J21. Cette évolution est semblable à celle de **KAUFFY** [52] en 2002 et **KOUAKOU** [58] en 1999 qui ont rapporté respectivement des taux de régression à J4 de 81,5% et de 99%.

De même, **KOUADIO** a rapporté en 2006 des taux de régression à J2 ; J3 ; J4 et J14 respectifs de 78% ; 86% ; 96,5% et 99,5% avec l'association sulfadoxine/pyriméthamine.

Cette diminution notable de la densité parasitaire moyenne au cours de notre étude traduit l'efficacité antiplasmodiale importante de l'association artésunate/amodiaquine.

Le temps de clairance parasitaire est de 48 heures.

SOWUMNI et *al.* [88] en 2005, au cours d'une étude comparative de l'artésunate/amodiaquine versus chloroquine/pyriméthamine/sulfadoxine au

NIGERIA, ont trouvé un temps de clairance parasitaire proche à la nôtre, 40h8mn.

Par contre, **BARENNES** et *al.* [10] en 2004, avec l'association artésunate/amodiaquine au BURKINA FASO, ont trouvé un temps de clairance de 27h12 mn.

III-2- EFFICACITE CLINIQUE

Le temps de clairance thermique est de 24 heures. Ce temps est proche de celui de **BARENNES** et *al.* [10] en 2004 qui enregistraient au Burkina Faso 28,56 heures. Quant à **IBRAHIUM** et *al.* [49], ils affirmaient que tous les enfants étaient apyrétiques le 3^e jour de suivi lors d'une étude en novembre 2007 au SOUDAN.

Cependant, **EFFO** [37] en 2005, avec l'artésunate en monothérapie, a enregistré un temps de clairance clinique de 54,32 heures.

L'usage de cette association réduit le temps de clairance thermique de moitié. En somme, l'association artésunate/amodiaquine améliore de façon significative la régression de la fièvre.

III-3- TAUX DE GUERISON A J14 ET J28

Nous avons observé un cas d'échec, et la PCR a permis de conclure qu'il s'agissait cas de recrudescence. Le taux de guérison des patients suivis a donc été de 100 % à J14 et 97,9 % à J28.

KOKO [54] à Abobo en 2008 a enregistré un taux de 100% à J28. **SWARTHOUT** et *al.* [89] en 2006 ont trouvé, lors d'une étude en République Démocratique du Congo, un taux de guérison à J28 après correction à la PCR de 93,3% de l'association artésunate /amodiaquine. Cette étude a permis de montrer que toutes les combinaisons ne sont pas aussi efficaces que celle de l'artésunate/amodiaquine. En effet c'est le cas de l'association artésunate/sulfadoxine/pyriméthamine dont le taux de guérison à J28 était de

80,3%. Ces recherches menées chez les enfants de 6 à 59 mois ont contribué au changement dans ce pays de thérapeutique au profit de l'association artésunate/amodiaquine.

De même, **ADJUIK** et *al.* [2] en 2002 rapportaient, lors d'études comparatives amodiaquine/artésunate vs amodiaquine menées au KENYA, au SENEGAL et au GABON, des taux respectifs de guérison pour l'association artésunate/amodiaquine aux jours 14 et 28 de 91% et 68% au KENYA, de 93% et 85% au GABON. Ces données de l'étude comparative de l'association artésunate/amodiaquine versus amodiaquine ont démontré l'efficacité de la combinaison artésunate/amodiaquine.

Cela démontre encore une fois l'efficacité de cette combinaison et même dans les zones où la résistance à l'amodiaquine n'est pas encore marquée. Cette combinaison doit être préconisée pour protéger ces différentes molécules contre une résistance plus prononcée.

SOWUNMI et *al.* [88] en 2005 rapportaient eux aussi un taux de guérison de 100 % à J14 et J28 au NIGERIA. De même, **KORAM** et *al.* [55] en 2005 observaient un taux de guérison de 100 % à J28 après correction à la PCR lors d'une étude menée sur les enfants de 6 à 59 mois en 2003.

Les CTA (nouvelles combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine) demeurent actuellement les seules alternatives pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

BARENNEs et *al.* [10] en 2004 ont montré en plus que la combinaison de l'artésunate aux antipaludiques existants améliore non seulement le taux de guérison, mais aussi retarde l'apparition de résistance et réduit le temps de clairance parasitaire.

IV- EVALUATION DE LA TOLERANCE

IV-1- TOLERANCE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE

L'usage d'artésunate/amodiaquine sur 3 jours a entraîné une légère perturbation significative des paramètres biologiques dans les limites de la normale. De nombreux effets secondaires à type de vomissement ont été notés chez 12,4% et de douleurs abdominales (12,4%) ; asthénie (8,4%) des patients traités. **KOKO [54]** en 2007 à Abidjan **SOWUNMI et al. [88]** en 2005 au NIGERIA ont obtenu des résultats similaires. Aucun effet secondaire et aucune modification biologique n'ont été notés. **ADJUIK et al. [2]** en 2002 ont relevé chez 1,35 % des patients des effets secondaires à titre de vomissement.

IBRAHIUM et al. [49] en 2007, au SOUDAN, ont eux aussi noté l'apparition d'effets secondaires graves sous forme de nausée, de vomissement, de douleur abdominale et de vertige. Cependant, ces effets secondaires graves n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

On note une variation du nombre de plaquettes au cours du traitement car au cours du traitement, on a une diminution physiologique du nombre de plaquettes consécutif au paludisme. Ainsi après traitement, celui-ci a tendance à évoluer vers sa valeur normale, d'où sa variation.

IV-2- TOLERANCE GLOBALE

La tolérance globale estimée par le praticien a été très bonne dans 39,6% des cas, bonne dans 33,3% des cas et modérée dans 27,1% des cas.

ADJUIK et al. [2] en 2002, **KOKO [54]** en 2007, **STAEDKE et al. [102]** en 2004, au cours de leur étude, ont trouvé également une bonne tolérance de cette association. Les événements défavorables étaient rares.

IV-3- L'ACCEPTABILITE GLOBALE

87,5 % des patients ont très bien accepté le traitement contre 12,5% d'acceptabilité bonne.

Dans l'ensemble, les patients ont très bien ou bien accepté le traitement.

KOKO [54] en 2007 a enregistré au cours de son étude que 62% des enfants ont très bien accepté le traitement.

Par contre, la proportion de patients dont l'acceptabilité est bonne est due au goût. Malgré les effets indésirables rencontrés, la tolérance à l'association artésunate /amodiaquine demeure bonne si elle est administrée concomitamment avec des médicaments pouvant atténuer ou remédier complètement ces effets.

CONCLUSION

La résistance de *P. falciparum* constitue un obstacle majeur à une prise en charge efficiente des cas de paludisme. L'émergence de la résistance aux dérivés de l'artémisinine en Asie du Sud-est constitue une menace sérieuse pour les autres zones d'endémie palustre. Des mesures urgentes doivent être prises pour éviter une propagation de cette résistance. La surveillance régulière de l'efficacité des CTA devient indispensable afin de prévenir l'émergence de cette résistance dans nos pays. Le présent travail sponsorisé par le PNLP s'inscrit dans cette stratégie. L'essai clinique conduit dans la ville d'Abengourou a montré une très bonne efficacité et une bonne tolérance de l'association artésunate/amodiaquine (ASAQ) utilisée en première intention dans notre pays.

La RCPA à J28 était de 97,9% et 2,1 d'ECT.

La clairance thermique était de 24 heures et le taux de clairance parasitaire de 48 heures. Un cas de recrudescence à J28 a été noté. De nombreux effets indésirables ont été signalés, mais n'ont pas entraîné une interruption du traitement.

En outre, les résultats sur l'efficacité, la tolérance et l'observance montrent que l'association est efficace et bien tolérée.

Au vu de tous ces résultats, nous pouvons confirmer que l'association artésunate/amodiaquine est toujours efficace et peut être maintenue dans le schéma thérapeutique. Cependant, ses effets secondaires sont à surveiller.

RECOMMANDATIONS

Nous formulons quelques recommandations, à l'issue de cette étude, pour une meilleure prise en charge du paludisme chez les enfants :

- **Aux populations**

- Acheminer sans délai les enfants dans les établissements sanitaires en cas de fièvre,
- Respecter la prescription médicale.

- **Au personnel de santé**

- Respecter les directives de l'autorité de tutelle concernant la prise en charge du paludisme.

- **Autorités sanitaires**

- Surveiller systématiquement par des études sur le territoire de l'émergence de souches résistantes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-ADIMI. Laboratoire de Biomathématiques, Statistiques Médicales et Epidémiologiques, Informatique.

Paludisme et OMS : risque de Paludisme (selon l'OMS). (Consulté le 02/06/2010)

< <http://edisan.timone.univ-mrs.fr/edisanlGuide/CarteOMS.html> >

2-Adjuik M., Agnamey P., Babiker A. et al. Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002 April 20; 359(9315):1372.

3-Allabi A. Kanmadazo D, Massougboji A. Pharmacovigilance des Combinaisons thérapeutiques à Base d'artémisinine au Bénin

J. sci. pharm. biol., 2011 (2) , 31-39.

4-Ambroise, Thomas P. Physiopathologie, réceptivité, résistance innée du paludisme. *Paludisme*. 1991: 60-62.

5-Ametchi k. J. O. Evaluation de l'efficacité de la chloroquine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois à l'hôpital général d'Ayamé (protocole OMS de 14 jours) 164p.

Th. Méd : Abidjan, 2004, 3665.

6-Assi Adou J., Cabannes R. Assale G. et al. Paludisme et pédiatrie en Afrique subsaharienne. *Pub Med Af*.1989 ; 22 (100):37-41

7- Aubry P. Test de diagnostic rapide en contexte épidémique : actualités 2009. *Méd. Trop*. 2009, 69 : 107-207.

8-Ariey F., Witkowski B., Amaratunga C. et al. A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* (2013)

9-Barder Be, William T, Griqq mg et al. Limitations of microscopy to differentiate plasmodium species in a region co-endemic for *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi*. *Malar J*. 2013; 12:8.

10-Barenes H., Nagot N., Koussoube-Balima T. et al randomized trial of amodiaquine and artésunate alone and in combination for the treatment of uncomplicated *falciparum malaria* in children from Burkina Faso. *Trop Med. Int Heath*. 2004 Apr; 9(4): 4344.

11-Beauvais B., Derouin F., Lariviere M. Parasitologie Médicale. Paris : Ellipses 1987.P.18, 20, 23-30, 34

12-Bergal S., Nores J.M., Rosenheim M. Paludisme. Paris: Edition Spéciale, 1987. P 11-42

13-Bosse-Kehin D. Evaluation du « BERI COS PHARM MALARIA pLDH » test rapide pour le diagnostic biologique du paludisme à Abidjan. 133p. Th. Pharm: Abidjan. Univ Cocody, 2008, 1309

14-Bouree P., Taugoudeau PH., Vanng-anh. Le paludisme. Paris: Ed. Dopamine, 1993. 40p.

15-Bouvenout., Devulder B.L. Maladies infectieuses, parasitologie pathologie Médicale. Path Med. 1995 ; 2 : 333-336.

16-Brasseur P, Agnamey P, Gaye O et al.: Efficacy and safety of artesunate plus amodiaquine in routine use for the treatment of uncomplicated malaria in Casamance, southern Senegal. *Malar J* 2007, 6:150.

17-Bricaire F., Danis M., Gentilini M. Paludisme et grossesse. Cahier Santé; 1993 ; 3 (4): 289-292.

18-Bronner U. et Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* after visiting Malaysian Borneo. *Malaria Journal*. 2009: 8: 15

19-Bryskier A, Labro Mt. Paludisme et médicaments. Paris : Arnette, 1988. 272 p.

20-Carrara VI, Zwang J, Ashley EA et al.: Changes in the treatment responses to artesunate-mefloquine on the northwestern border of Thailand during 13 years of continuous deployment. *PLoS One* 2009, 4:e4551.

21-Center For Disease Control And Prévention. Atlanta. Cycle évolutif du *Plasmodium*, (consulté le 13/05/2010)
< <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx> >

22-Chakour M. et al. Diagnostic biologique rapide en contexte épidémiologique: état des lieux et perspectives. Médecine et Maladies Infectieuses.2003 ; 33 : 396-412.

23-Charmot G. Physiopathologie du paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Cahier Santé*. 1991 ; 1 :117-123

24-Charmot G., Coulaud J.P. Paludisme. *Cahier Santé*. 1993 ; 3: 211-238.

25-Charmot G., Rhodihain F. La chimiothérapie à *Plasmodium falciparum* : analyse des facteurs d'apparition et d'extension. *Méd trop*. 1982 ; 42 (4):417- 426

26-Côte d'Ivoire. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme. Abidjan Rapport d'activités 2004. Abidjan : PNLP, 2004.

27-Cote d'Ivoire Ministère de la Santé Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte D'Ivoire. Abidjan Directives de prise en charge du paludisme : Février 2008. Abidjan : PNLP, 2008. P 14-15

28-Cox F. History of human parasitology. *Clin.Microbial Rev*. 2001 ; 15, (4): 594-612

29-Danis M. Symptomatology. In: Danis M., Mouchet J. Paludisme Paris: Ellipses: 1991. P 87-99

30-Danis M., Mouchet J Médicaments antipaludiques. Paludisme. Paris, Ellipse, 1991 :131-167

31- Deluol A. M., Levillayer H. et al.

Diagnostic du paludisme, hôpital Saint Antoine, Paris. (Consulté le 02/06/2010).

< <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10811.htm> >

32-Denis MB, Tsuyuoka R, Poravuth Y. et al.: Surveillance of the efficacy of artesunate and mefloquine combination for the treatment of uncomplicated *falciparum malaria* in Cambodia. *Trop Med Int Health* 2006,11:1360–1366.

33-Diagnostic du paludisme. (Consulté le 30/05/10)

< <http://www.royal.perth.hospitalpalu.fr/> >

34-Diawara B., De Muyncka, Coulibaly A. et al. Evaluation du système ivoirien de surveillance sentinelle de la chimiosensibilité des antipaludiques. *Med Trop.*1996 ; 56 : 352-356.

35-Dondorp AM, Nosten F, Yi P. et al.: Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2009, 361:455–467.

36-Dondorp AM, Yeung S, White L. et al: Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment. *Nat Rev Microbiol* 2010, 8:272-280.

37-Effo K. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'Artésunate 200 mg® transporté par microsphères chez l'adulte dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* à Abidjan.119p. Th. Pharm: Abidjan, 2005, 1046.

38-Enserink M. Malaria's drug miracle in danger. *Science* 2010, 328: 844-846.

39-Faye B, Ndiaye JL, Ndiaye D et al.: Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Malar J* 2007, 6:80

40-Gbangbo E. Efficacité thérapeutique de l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de moins de 5 ans (protocole OMS de 14 jours) dans le district d'Abidjan (Abobo).88p. Th. Pharm.: Abidjan; 2006,88.

41-Gendrel D., Kombila M., Martz M. Parasitémie au cours des accès palustres chez l'enfant. *Presse Med.* 1992 ; 21 (38) :1805-1808

42-Gentilini M., Duflo B. Maladies parasitaires : paludisme. 4è éd. Paris: Flammarion Méd. Sciences, 1986. P 81-144.

43-Gentilini M. Maladies parasitaires: Paludisme. 5è éd., 2è tir actualisé. Paris: Flammarion Med Science, 1995. P 91-122

44-Gentilini M., NOZAIS J-P. Historique du paludisme. In: Danis M. Paludisme. Paris: Ellipses, 1991. P 17-21.

45-Gentilini M. Généralités. In : Danis M., Mouchet J. Paludisme Paris : Ellipses, 1991. P 13-16.

46-Gnangbo U. Evaluation de la sensibilité in vivo de *Plasmodium falciparum* à de 6 à 59 mois dans la commune d'Adzopé (Côte d'Ivoire protocole OMS 1996). 114p.

Th. Pharm., Abidjan, 2004, 265.

47-Golvan Y. J. Paludisme. 4^e éd. Paris : Flammarion Médecine Science, 1993. P 239-275.

48-Hance P., Garnotel E., De Pina J., et al. Tests immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, principe et stratégie d'utilisation. Med Trop. 2005; 65: 389-393.

49-Ibrahium A. M., Khier M. M., Osman M. E. et al. Efficacies of artesunate plus either sulfadoxine-pyrimethamine or amodiaquine, for the treatment of uncomplicated, *Plasmodium falciparum* malaria in eastern Sudan. Ann. Trop Med. Parasitol. 2007 Jan; 101(1):15-21.

50-Janssens P.G. Le procès du paludisme. J Trop Med Hyg. 1974; 77s: 39-46.

51-Kabanywany AM, Mwita A, Sumari D et al. 2007. Efficacy and safety of artemisinin-based antimalarial in the treatment of uncomplicated malaria in children in southern Tanzania. *Malar J* 6: 46.

52-Kauffy C. P. Evaluation in vivo de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'association sulfadoxine – pyriméthamine, dans le traitement du paludisme non compliqué à la formation sanitaire de Yopougon toit rouge.113p. Th. Pharm. : Abidjan, 2002, 822.

53-Kettle D.S. Medical and veterinary entomology. 2^e éd. Wallingford: CAB International, 1995. 725p.

54- Koko A L.

Efficacité et tolérance de l'association amodiaquine-artésunate(Arteidiam) dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* à Abidjan (protocole OMS 2001). 150 p.

Th. Pharm: Abidjan, Université de Cocody, 2007, 1268.

55-Koram K., Abuaku B., Duah N., et al. Comparative efficacy of antimalarial drugs including ACTs in the treatment of uncomplicated malaria among children under 5 years in Ghana.

Acta. Trop. 2005 Sep; 95 (5): 194-203.

56-Kouabenan A. Evaluation in vivo de l'efficacité de la chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois à l'hôpital général de Tanda (protocole OMS de 14 jours).145p.

Th : Méd., Abidjan, 2002, 3306.

57-Kouadio. D. Evaluation in vivo de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'association sulfadoxine-pyriméthamine chez les enfants de moins de 5ans dans le district d'Abidjan (Koumassi) (Protocole OMS de 14 jours).108p.

Th. Pharma : Abidjan 2006, 1022.

58-Kouakou B. W. Evaluation de l'efficacité de la chloroquine et de la sulfadoxine pyriméthamine dans le traitement des accès palustres à *Plasmodium falciparum* chez les enfants dans le département de Danané (protocole OMS de 14 jours. Th. Med.: Abidjan, 1999, 2404, 129 p

59-Kouakou K. B. W. Evaluation de l'efficacité de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine dans des accès palustre simples à *Plasmodium falciparum* chez les enfants dans le département de Danané (protocole de 28 juin OMS 1996). 128p.

Th. Méd: Abidjan, 2000, 2404.

60-Kremsner P, Krishna S, 2004. Antimalarial combinations. Lancet 2004, 364:285-294.

61-Krudsod et al. Artesunate and mefloquine given simultaneously for three days via a prepacked blister is equally effective and tolerated as a standard sequential treatment of uncomplicated acute *Plasmodium malariae*: randomized, double blind study in Thailand. Am J Trop Med Hyg.2002; 67(5):465- 472.

62-Link L, Bart A, Verhaar N et al. Molecular detection of *Plasmodium knowlesi* in a dutch traveler by real-time PCR. J Clin Microb. 2012; 50(7): 2523-2524.

63- Malaria: Historique

Royal Perth Hospital. Malaria: Historique (Consulté le 25/05/10)

< www.rph.wa.gov.au/malaria/french/historique.html >.

64-Malvy D., Djossou F., Lebra M. et al. Plasmodies-malaria. Ency Méd. Chir infect. 1990, 8(4): 1-14.

65-Malvy D., Djossouf, Thiebaut R. et al. Plasmodies –Malaria forme clinique, diagnostic. Encycl. Med. Chir, maladies infectieuses 8-507-A 20, 2000 p16.

66-Martinez-Salazar E, Tobon-Castano A, Blair S. Malaria en humanos por infección natural con *Plasmodium knowlesi*. Boimédica. 2012 ; 32(Suppl. 1): 121-130.

67-Menan H, Faye O, Same-Ekobo A. et al. Comparative study of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin - piperazine - trimethoprim versus artemether - lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Cameroon, Ivory Coast and Senegal. *Malaria Journal* 2011, 10:185

68- Menard D., Barnadas C., Bouchier C. Et Al.

Plasmodium vivax clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people.

PNAS. 2010, March 30, 107 (13): 5967–5971.

69- Ministère de la Santé et de la Lutte Contre le Sida (2013). Revue des performances du Programme National de Lutte contre le Paludisme. Abidjan: MSP/PNLP, 2013. 78p.

70-Mohanty A., Rath B., Mohanty R. et al. Randomized control trial of quinine and artésunate in complicated malaria. *Indian J. Pediatric*. 2004 ; 71(4): 291-295.

71-Mouchet J, Robert V, Carvev et al. Le défi de la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale : place et limite de la lutte antivectorielle. *Cahier Santé* 1991 ; 1 :227-288.

72-Noedl *et al.*, 2008. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia. *N Engl J Med* 2008; 359:2619-2620

73-Nogbou A. C. Evaluation de la sensibilité in vivo de l'amodiaquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois dans la commune de Grand-Lahou (protocole de 14 jours).112p. *Th. Pharm.* : Abidjan, 2002, 718.

74- OMS (2012). Résumé et points essentiels. World Health Organization: 6 p.

75-Organisation Mondiale de la Santé. Genève. Le rapport sur le paludisme en Afrique. Genève : OMS, 2003. 38p.

76-Organisation Mondiale de la Santé. Genève. Planches pour le diagnostic du paludisme chez l'homme. Programmes d'action antipaludique. Genève : OMS, 1985. P 1-4.

77-Organisation Mondiale de la Santé. Genève. Classification de la réponse thérapeutique ; Test in vivo de 28 jours.WHO/CDS/EPH/2002.17. WHO/CDS/RBM/2002.39. Genève: OMS, 2002.

78-Organisation Mondiale de la Santé. Comité d'Experts du Paludisme. Genève. 20ème rapport. Genève : OMS, 2000.P1-82.

79-Paludisme.<http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme> août 2007

80-Peters W. Les antimalariques : Situation actuelle et perspectives. Cahiers santé. 1993; 3 : 302-307

81-Price RN, Nosten F, Luxemburger C et al.: Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet* 1996, 347:1654-1658.

82-Phyo AP, Nkhoma S, Stepniewska K. et al. : Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study.

83-Programme National de Lutte contre le Paludisme. Abidjan. Directives de prise en charge du paludisme. Abidjan (Côte d'Ivoire) : PNL, 2005. P5-10

84-Rogers WO, Sem R, Tero T. et al.: Failure of artesunate-mefloquine combination therapy for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in southern Cambodia. *Malar J* 2009, 8:10.

85-Roll Back Malaria Partnership: Roll Back Malaria. Progress and impact series: focus on Senegal. [<http://www.rbm.who.int/ProgressImpactSeries/report4>].

86-Simon L, Hay et al. The global distribution and population at risque of malaria: past, present and future. *Lancet Infectious Diseases*. 2004, 4(6): 327-336.

87-Schramm *et al.* Efficacy of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine fixed-dose combinations for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria among children aged six to 59 months in Nimba County, Liberia: an open-label randomized non-inferiority trial. *Malaria Journal* 2013, 12:251

88-Sowumni A., Fehintola F. A., Adedeji A. A. et al. Open randomized study of artesunate-amodiaquine vs. chloroquine-pyrimethamine-sulfadoxine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Nigeria children.

Trop Med. Int Health. 2005 Nov; 10(11):1170.

89-Swarthout T., Tan Den Broek I., Kayembe G. et al. Artesunate + Amodiaquine and Artesunate + sulphadoxine-pyrimethamine for treatment of uncomplicated malaria in democratic republic of Congo: a clinical trial with determination of sulphadoxine and pyrimethamine-resistant haplotypes. *Trop.Med.Int.Health.*2006; 11:1511.

90-Subbarao Sk. *Plasmodium knowlesi*: from macaque monkeys to humans in south-east Asia and the risk of its spread in India.

J Parasit Dis. 2011; 35(2): 87-93.

91-Staedke Sg, Mpimbaza A, Kanya M.R. et al. Combination treatments for uncomplicated *falciparum malaria* in Kampala, Uganda: randomised clinical trial. 2004 Nov 27-Dec 3; 364 (9449):1950-7.

92- Toure A. O. Etude de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois dans la commune d'Abobo (Abidjan). (Protocole OMS de 14 jours).143p. Th. Méd., Abidjan, 2001, 2965. Touré AO, Koné LP, Jambou R, et al. 2008. Sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* à la quinine, l'artésunate et la chloroquine à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Cahiers Santé*, 18:43-47.

93-Touré AO, Koné LP, Jambou R, et al. 2008. Sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* à la quinine, l'artésunate et la chloroquine à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Cahiers Santé*, 18:43-47.

94-Touré Offianan A, Serge B Assi, Aristide MA C. et al. Assessment of the efficacy of first-line antimalarial drugs after 5 years of deployment by the National Malaria Control Programme in Côte d'Ivoire.

Open Access Journal of Clinical Trials 2011;3 67–76

95-Touze J. E., Charmot G. Le paludisme à *Plasmodium falciparum*: situation actuelle et perspectives.
Cahier Santé. 1993 ; 3 (4): 217-219.

96-Traoré F. Efficacité et tolérance de l'Artéquin® dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les sujets de plus de 55 kg. 93p.
Th. Pharma : Abidjan, 2004, 979.

97-Valecha N, Phyo AP, Mayxay M. et al.: An open-label, randomised study of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine for *falciparum malaria* in Asia. *PLoS One* 2010, 5:e11880

98-White NJ, 2010. Artemisinin resistance - the clock is ticking. *Lancet*, 376: 2051.

99-White NJ, Olliaro PL: Strategies for the prevention of antimalarial drug resistance: rationale for combination chemotherapy for malaria.
Parasitol Today 1996, 12:399-401.

100-WHO: *Methods for Surveillance of antimalarial drug efficacy*. Geneva: World Health Organization; 2009.

101-William Yavo, Babacar Faye, Thomas Kuete, et al . Multicentric assessment of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine compared to artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa
Malaria Journal 2011, 10:198.

102-Wongsrichanalai C, Meshnick SR: Declining artesunate-mefloquine efficacy against *falciparum malaria* on the Cambodia-Thailand border.
Emerg Infect Dis 2008, 14:716–719.

103-World Health Organization: Antimalarial drug combination therapy: Report of a WHO Technical Consultation WHO Press: Geneva; 2001.

104-World Health Organization: Guidelines for the treatment of malaria WHO Press: Geneva; 2006.

105-World Health Organization: Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. WHO Press, Geneva; 2010.

106-World Health Organization (WHO). Global Plan for Artemisinin Resistance Containment (GPARC); WHO: Geneva, Switzerland, 2011; http://www.who.int/malaria/publications/atoz/artemisinin_resistance_containment_2011.pdf.

107-yavo w. Menan eih,touré oa, kiki-barro p.c. et al . efficacité et tolérance de l'association artésunate-méfloquine dans le traitement du paludisme simple à abidjan. *J. sci. pharm. biol.*, Vol.10, n°1 - 2009, pp.50-57

108-Yavo W, Bla KB, Djaman AJ, et al. 2010. In vitro susceptibility of *Plasmodium falciparum* to monodesethylamodiaquine, quinine, mefloquine and halofantrine in Abidjan (Côte d'Ivoire). *Afr Health Sci*.10:111–116.

ANNEXES

Annexe 1 : Valeurs normales de l'hémogramme (Laboratoire du CeDReS)

PARAMETRES	UNITES	VALEURS NORMALES
Erythrocytes	millions/mm ³	4,5 à 6
Leucocytes	milliers/mm ³	4 à 10
Hémoglobine	g/dl	13 à 18
Hématocrite	%	40 à 54
VGM	μ ³	85 à 95
CCMH	%	32à 36
TCMH	Pg	27 à 31
Plaquettes	/mm ³	150 à 400

Annexe 2: Valeurs normales biochimie (CeDReS)

PARAMETRES	Valeurs normales	
	système traditionnel	système international
TGO/ASAT	H : < 38 UI/l (à 37° C) F : < 32 UI/l (à 37° C)	H : < 38 UI/l (à 37° C) F : < 32 UI/l (à 37° C)
TGP/ALAT	H : < 41 UI/l (à 37° C) F : < 31 UI/l (à 37° C)	H : < 41 UI/l (à 37° C) F : < 31 UI/l (à 37° C)
Bilirubinémie totale		
Créatinine	6 à 12 mg/l	53,1 à 106,2 µmol/l

RESUME

Justification : La poly chimiorésistance simultanée ou croisée des souches de *P. falciparum* aux antipaludiques courants demeure un problème de santé publique majeur dans les pays tropicaux en général et en Côte d'Ivoire en particulier. Pour y remédier, le programme national de lutte contre le paludisme de la Côte d'Ivoire a adopté l'association artésunate /amodiaquine en traitement de première intention du paludisme simple en 2005. Pour une mise à jour de l'efficacité de cette association, une étude transversale à visée expérimentale a été réalisée dans la ville d'Abengourou.

Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association artésunate /amodiaquine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les patients de plus de deux ans.

Matériel et méthodes : Cette étude s'est déroulée du 19 juin au 15 septembre 2012 à l'hôpital général d'Abengourou et a concerné 51 patients ayant une goutte épaisse positive ; et un frottis montrait une seule espèce *plasmodium falciparum*.

Des contrôles cliniques et parasitologiques ont été réalisés à J1, J2, J3, J4, J7, J14, J21 et J28 afin d'apprécier l'efficacité clinique et parasitologique ainsi que la tolérance du médicament.

Résultats : Au cours de l'étude, on a un sex-ratio de 1,04, avec une prédominance du sexe masculin (51%) et un âge moyen de $7,41 \pm 1,06$ ans.

Sur le plan efficacité parasitologique et clinique, on note un temps de clairance parasitaire (TCP) moyen de 24 heures, avec 70,8% de régression parasitologique à J3 et 100% à J4 ; le taux de guérison parasitologique est 100% à J14 et 97,9% à J28. Le temps de clairance thermique (TCT) est de 24 heures, avec 87,5% de patients apyrétiques à J2 et 95,8% à J4.

Sur le plan de l'observance et de la tolérance biologique et clinique, on observe une très bonne observance de 87,5% et une bonne observance de 12,5%. Aucune perturbation significative de l'hémogramme et des paramètres biochimiques, à l'exception d'une thrombopénie qui s'est améliorée ; 60,4% d'effets indésirables ont été enregistrés. On note une très bonne tolérance de 39,6% ; 33,3% de bonne tolérance et 27,1% de tolérance modérée.

Conclusion : Nos résultats montrent que l'association artésunate /amodiaquine administrée une fois par jour pendant 3 jours consécutifs à la posologie adaptée au poids, est efficace et en général bien tolérée par les patients traités et suivis pendant 28 jours.

Mots-clés : artésunate/amodiaquine, efficacité, tolérance, *Plasmodium falciparum*