

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**
UNIVERSITE FELIX HOUPHOUËT BOIGNY



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2013 – 2014

THESE

N°1667/14

Présentée en vue de l'obtention du
**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

N'DIAKA N'GUESSAN AUGUSTE

**Efficacité et tolérance des associations
Artésunate + Amodiaquine *versus* Artéméther + Luméfantrine
chez les patients souffrant de paludisme non compliqué à
Plasmodium falciparum à San Pedro (Côte d'Ivoire).**

Soutenue publiquement le 30 juin 2014

Composition du jury

Président : Monsieur **MENAN Eby Hervé Ignace**, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Monsieur **YAVO William**, Maître de conférences Agrégé
Assesseurs : Monsieur **OGA Agbaya Stéphane**, Maître de conférences Agrégé
Monsieur **ABROGOUA Danho Pascal**, Maître de conférences Agrégé

**Administration et personnel
enseignant de l'UFR des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques**

HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :

Professeur RAMBAUD André
Professeur FOURASTE Isabelle
Professeur BAMBA Moriféré
Professeur YAPO Abbé †
Professeur MALAN KlaAnglade
Professeur KONE Moussa †

I. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Monsieur BLAY Koffi
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

II. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mmes ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L	Biochimie et Biologie Moléculaire
KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
MALAN KlaAnglade	Chimie Analytique, Contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacologie
AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
DANODjédjé Sébastien	Toxicologie
Mme AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM INWOLEY Kokou André	Immunologie
KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU SIRANSY N.	Pharmacologie
MM KOUASSI Dinard	Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
OUATTARA Mahama	Chimie thérapeutique
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
MM YAPI Ange Désiré	Chimie organique, Chimie thérapeutique
YAVO William	Parasitologie - Mycologie
ZINZENDORF NangaYessé	Bactériologie-Virologie

3.MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

4.MAITRES ASSISTANTS

MM AMARI Antoine Serge G. Législation
AMIN N'Cho Christophe Chimie analytique
Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie
MM BONY François Nicaise Chimie Analytique
CLAON Jean Stéphane Santé Publique
DEMBELEBamory Immunologie
DJOHAN Vincent Parasitologie -Mycologie
EZOULIN Miezhan Jean Marc Toxicologie
GBASSI K. Gildas Chimie Minérale
Mme KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie
MM MANDA Pierre Toxicologie
OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie
Mme SACKOU KOUAKOU Julie Santé Publique
SANGARE Mahawa Biologie Générale
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

5.ASSISTANTS

MM ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie
ADJAMBRI AdiaEusebé Hématologie
Mmes AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie
AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua Pharmacie Galénique
MM AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie
ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie
Mme AYE YAYO Mireille Hématologie
MM BROU Amani Germain Chimie Analytique
CABLAN Mian N'DedeyAsher Bactériologie-Virologie
DALLY Laba Galénique
Mlle DIAKITE Aïssata Toxicologie
M DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Pharmacologie
Mlle DOTIA Tiepordan Agathe Bactériologie-Virologie
M EFFO Kouakou Etienne Pharmacologie
Mlle FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie
Mmes HOUNSA Annita Emeline Epse A. Santé Publique
IRIE N'GUESSAN Amenan Pharmacologie
MM KABRAN Tano Kouadio Mathieu Immunologie
KAMENAN Boua Alexis Thierry Pharmacologie
KACOU Alain Chimie Thérapeutique
KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie
Mlle KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie
M KONAN Konan Jean Louis Biochimie et Biologie moléculaire
Mme KONE Fatoumata Biochimie et Biologie moléculaire
MM KOUAKOU Sylvain Landry Pharmacologie

	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
Mme	LEKADOU KORE Sylvie	Santé Publique
M	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amon R.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKOUBET A.	Pharmacognosie
Mme	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques Biophysique
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

6. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

III. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DIANE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie

3. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

Composition des départements de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume

Maître de Conférences Agrégé

Professeur	ZINZENDORF NangaYessé	Chef de Département
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître de Conférences Agrégé
	OUASSA Timothée	Maître Assistante
	CABLAN MianN'DédeyAsher	Maître Assistant
	DOTIA TiepordanAgathe	Assistant
	LATHRO Joseph Serge	Assistante
		Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégée
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Maître de Conférences Agrégée
		Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DEMBELE Bamory	Maître -Assistant
	SANGARE Mahawa	Maître -Assistant
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Assistante
	ADJAMBRI AdiaEusebé	Assistant
	AYE YAYO Mireille	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN KlaAnglade AKE Michèle YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire
Docteurs	AMIN N'cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI K. Gildas BROU Amani Germain KPAIBE SawaAndre Philippe TRE Eric Serge	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie DJOHAN Vincent ANGORA Kpongbo Etienne KASSI Kondo Fulgence KONATE Abibatou VANGA ABO Henriette	Maître Assistante Maître Assistant Assistant Assistant Assistante Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteurs	AMARI Antoine Serge G. AKA-ANY Grah Armelle A.S. DALLY Laba Ismaël N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant Assistante Assistant Assistant

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE,

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistant Assistante Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeur	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégée
Docteurs	AMICHIA Attoumou M. DJADJI Ayoman Thierry Lenoir EFFO Kouakou Etienne IRIE N'GUESSAN Amenan G. KAMENAN Boua Alexis KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant Assistant Assistant Assistante Assistant Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Assistante

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane EZOULIN Miézan Jean Marc MANDA Pierre SANGARE TIGORI B. SACKOU KOUAKOU J. DIAKITE Aïssata HOUNSA-ALLA Annita Emeline LEKADOU KORE Sylvie YAO ATTIA Akissi Régine	Maître Assistant Maître Assistant Maître Assistant Maître Assistante Maître Assistante Assistante Assistante Assistante Assistante

Dédicaces

A mon Seigneur et mon DIEU

Créateur du visible et de l'invisible qui a voulu et permis que ce jour arrive ; gloire à toi qui est tout- puissant. «Je t'aime Eternel car tu entends ma voix, mes supplications ; car tu as penché ton oreille vers moi ; et je t'invoquerai toute ma vie» (Psaume 116, 1-2). Je te loue et je te rends grâce car à travers ton fils JÉSUS-CHRIST tu m'as montré le chemin qui mène à toi. Tu m'as guidé tout au long de ma vie, tu m'as donné la force, le courage et la persévérance dans toutes mes entreprises. Tu as permis que cette œuvre se fasse. Daigne achever en moi ce que tu as commencé, et que ta volonté s'accomplisse toujours.

A maman Marie

O mère de toutes grâces, toi qui m'as toujours aidé à décharger mes fardeaux, sache que je te rendrai toujours grâces. Prends ma main et conduis moi Sainte mère car je ne sais comment marcher à la suite de ton fils, notre Seigneur Jésus-Christ. Assiste-moi davantage dans cette nouvelle vie qui commence pour moi et aide-moi à demeurer dans la lumière de notre Seigneur.

A mon père, Assoumou N'Diaka Joseph

Merci pour tes conseils qui m'ont ouvert la voie de la réussite dans mes études. Tu es absent aujourd'hui, mais saches que tu as joué ton rôle de père. Que notre Seigneur miséricordieux t'accueille dans son royaume et me donne la force de t'honorer selon ses recommandations.

A ma mère, Diby Adjoba Hélène

Mère affectueuse, tu étais prête à te séparer de tout pour me permettre de continuer mes études. Accepte ce travail comme le fruit de tous tes sacrifices et reçois ici l'expression de mon affection chère maman. Que l'Eternel Dieu qui t'a rappelé t'accorde sa grâce.

A mes frères et sœurs

Daniel, Paul, Célestin, Désire, Eustache, Giscard, Jean-Phillipe, Thiery, Jean, Mariham, Yrobo, Kock, Mamou, Owon, Affoué, Wotto et Wottaye.

Je vous dédie ce travail pour que notre fraternité s'affirme davantage et que le ciment sanguin en soit consolidé.

Que Dieu vous garde.

A mademoiselle N'Guessan Affoué Pauline

Nous avons connu de bons moments ensemble. Nous en vivrons encore selon la volonté de Dieu.

Reçois ce travail comme le fruit de nos peines.

.

A mes enfants Emmanuel-Angelbert et Marie-Lysiane

Tout mon souhait est de vous voir me surclasser dignement.

A ma cousine, Niangoran Sidonie et son mari

Recevez ici l'expression de mon estime et de ma reconnaissance pour votre apport à la réalisation de ce travail.

A mes cousins, docteurs Kondji Yédé Stéphane et Assoumou Michel-Angelbert

Vous avez été toujours prêts à me venir en aide et me reconforter durant les moments difficiles que j'ai traversés. C'est aussi ce grand soutien qui a permis aujourd'hui à cette œuvre d'aboutir. Je vous en suis infiniment reconnaissant.

A mes neveux et nièces

Recevez ce travail comme le fruit de la persévérance, du courage et de la détermination. La satisfaction, le bonheur, se trouvent au bout de l'effort. Surtout n'abandonnez jamais votre but dans la vie, quelle que soit la difficulté.

Vous avez encore beaucoup de chemin à faire et j'espère être présent pour vous au même titre que vos parents l'ont été pour moi.

A mes amis,

docteurs Evi Jean-Bedel, Kra Attougré, Koko Amon, Kouadio Kouassi, Ogoumon Chimène, Aké Sombo, Guéi Arthur, Bah Jeffrey, Oura Monney, Abachi Ohouo, Kassi Kondo et Kroua Sem.

Cette thèse est la vôtre, merci pour votre soutien indéfectible.

A docteur Affolaby Anne-Couassi Blé

Vous avez été pour moi non seulement une aînée mais aussi un soutien pour la production de ce travail. Que le seigneur vous garde toujours dans son amour et apporte sa grâce dans votre famille et votre entreprise.

A mon maître, docteur Angora Kpongbo E.

Vous avez été pour moi un guide et un encadreur. Je vous en suis infiniment reconnaissant, merci pour votre disponibilité.

A tous ceux que je n'ai pu citer

Veillez bien me pardonner et m'accorder toujours votre estime. Que le Seigneur Dieu de miséricorde qui voit dans le secret vous bénisse et vous récompense dans sa grande bonté.

Remerciements

***A tous les enseignants de l'UFR des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques***

*Merci de toujours instruire avec amour et demeurer aux côtés
de vos jeunes postulants et successeurs, aussi bien
académiquement que moralement.*

Au personnel du département de parasitologie-mycologie

*Merci pour votre disponibilité, votre encadrement et votre
soutien, sans oublier votre accueil très chaleureux qui ont
permis la réalisation de ce travail.*

Que Dieu vous le rende au centuple.

A nos maîtres et juges

A NOTRE MAITRE ETPRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur **MENAN EBY Ignace Hervé**,

- Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan
- Chef du département de Parasitologie – Mycologie – Zoologie – Biologie Animale
- Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Montpellier I
- Directeur du Centre de Diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS)
- Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire
- Officier supérieur des Forces Armées Terrestres de Côte d'Ivoire
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993)
- Lauréat du prix PASRES-CSRS des trois meilleurs chercheurs ivoiriens 2011
- Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM)
- Secrétaire Général adjoint de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP)
- Vice-Président du Groupe scientifique d'Appui au PNL
- Membre du groupe français des « Experts de Biologie du VIH » ESTHER
- Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire
- Membre du conseil scientifique de l'Université FHB

Cher maître,

Nous sommes marqués par votre grande modestie et très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

En effet, heureux d'avoir bénéficié de vos qualités d'enseignant méticuleux, rigoureux et avisé durant notre parcours universitaire; vous avez toujours suscité notre admiration.

Nous vous prions de trouver ici Cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur **YAVO William**,

- Maître de conférences agrégé de Parasitologie-Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie et Mycologie,
- Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody,
- Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie,
- Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Biochimie clinique et Hématologie),
- Titulaire d'une maîtrise en Santé Publique,
- Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP,
- Pharmacien-biologiste au laboratoire de Microbiologie de l'INSP d'Adjamé,
- Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Lauréat du Concours d'Internat de 1997),
- Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France),
- Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie,
- Secrétaire général de la Société Ivoirienne de Parasitologie et Mycologie.

Cher maître,

Vous avez su orienter nos recherches au cours de ce travail et vos critiques pertinentes et constructives nous ont permis d'en améliorer la qualité. En outre, tout au long de cette thèse, vos conseils précieux et votre constante disponibilité nous ont aidés à atteindre ce niveau. Nous retenons de vous un maître dont les qualités scientifiques, professionnelles et morales suscitent le respect et l'admiration.

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Cher maître, l'occasion est opportune pour nous de vous témoigner l'expression de notre infinie reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur **OGA AGbaya Stéphane**

- ✓ Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody
- ✓ Maître de conférences agrégé d'épidémiologie, d'économie de la santé et du médicament
- ✓ Sous-Directeur chargé de la recherche et de l'équipement à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan
- ✓ Pharmacien de santé publique au service d'épidémiologie et de statistique de l'INSP
- ✓ Ancien interne des hôpitaux
- ✓ Membre du secrétariat des rédactions de la revue CAHIER SANTE PUBLIQUE
- ✓ Membre de l'association des épidémiologistes de langue française (ADELF)
- ✓ Membre du collège des économistes de la santé

Cher maître,

C'est un grand honneur et un immense plaisir que vous nous faites en acceptant spontanément de juger ce travail de thèse et cela malgré votre emploi du temps bien chargé.

Votre approche facile, votre simplicité et votre humilité sont pour nous un exemple.

Puisse ce travail satisfaire vos attentes Cher maître.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur **ABROGOUA Danho Pascal**

- Maître de Conférences Agrégé de Pharmacie Clinique et Thérapeutique
(UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)
- Docteur de l'Université de Lyon en Pharmacie Clinique (France)
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan
- Pharmacien des hôpitaux *(service de Pharmacologie Clinique du CHU de Cocody)*
- Titulaire du Master en Pharmaco-économie de *l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon (France)*
- Titulaire des DESS de Toxicologie et de Contrôle qualité des médicaments *(UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- Membre de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC).
- Membre de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT).
- Membre associé de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique de France (ANEPC).
- Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX).

Cher maître,

Nous vous remercions très sincèrement pour votre spontanéité et pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger au sein de ce jury de thèse. Cela montre votre disponibilité à l'égard de vos étudiants, mais aussi l'intérêt que vous accordez à la recherche scientifique.

Soyez assuré Cher maître, de notre profonde reconnaissance.

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION -----	1
PREMIERE PARTIE: GENERALITES SUR LE PALUDISME -----	5
I-DEFINITION-----	6
II-HISTORIQUE-----	6
III-EPIDEMIOLOGIE-----	10
IV-IMMUNITE DANS LE PALUDISME-----	28
V-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME-----	29
VI-DIAGNOSTIC CLINIQUE-----	31
VII-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME-----	34
VIII-TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES-----	41
IX-CHIMIORESISTANCE-----	45
DEUXIEME PARTIE: NOTRE ETUDE -----	62
I-MATERIEL ET METHODES-----	63
II-RESULTATS-----	78
III-DISCUSSION-----	96
CONCLUSION -----	116
RECOMMANDATIONS -----	119
REFERENCES -----	121
ANNEXES -----	139

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I: Médicaments antipaludiques-----	43
Tableau II: Classification des réponses au traitement-----	59
Tableau III: Posologie de l'association Artésunate-Amodiaquine-----	69
Tableau IV: Posologie de l'association Artéméther-Luméfantrine-----	70
Tableau V: Planning des différentes visites-----	72
Tableau VI: Comparaison des deux groupes thérapeutiques à l'inclusion--	80
Tableau VII: Comparaison des signes cliniques à l'inclusion-----	81
Tableau VIII: Répartition du taux de guérison parasitologique global à J14 et J28 avant correction PCR-----	87
Tableau IX: Répartition du taux de guérison parasitologique global à J14 et J28 après correction PCR-----	88
Tableau X: Fréquence des effets indésirables observés-----	91
Tableau XI: Evolution des valeurs moyennes des paramètres biologiques d'appréciation de la tolérance dans les deux groupes thérapeutiques de J1 à J4-----	92
Tableau XII: Répartition des patients suivis selon la tolérance globale estimée par le praticien-----	94

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1: <i>Plasmodium</i> à divers stades, aspects sur frottis mince-----	15
Figure 2: <i>Plasmodium knowlesi</i> à divers stades de développement-----	17
Figure 3: Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> -----	21
Figure 4: Anophèle femelle prenant son repas sanguin-----	23
Figure 5: Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2010-----	27
Figure 6: Confection pratique du frottis sanguin et de la goutte épaisse----	39
Figure 7: Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de <i>Plasmodium falciparum</i> -----	48
Figure 8: Profil de l'essai-----	78
Figure 9: Evolution de la température moyenne par groupe thérapeutique-	82
Figure 10: Evolution du nombre de sujets apyrétiques-----	83
Figure 11: Répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique-	84
Figure 12: Evolution de la densité parasitaire moyenne-----	85
Figure 13: Répartition des sujets selon le temps de clairance parasitaire----	86
Figure 14: Répartition selon la réponse thérapeutique dans chaque groupe de traitement avant correction PCR-----	89
Figure 15: Répartition selon la réponse thérapeutique dans chaque groupe de traitement après correction par PCR-----	90
Figure 16: Evolution du nombre de porteurs de gamétocytes-----	90

SIGLES ET ABREVIATIONS

Ac:	Anticorps
ADN:	Acide Désoxyribonucléique
Ag:	Antigène
AL:	Artéméther+Luméfantrine
Ala:	Alanine
ALAT:	Alanine Amino Transférase
Arg:	Arginine
ASAQ:	Artésunate+Amodiaquine
ASAT:	Aspartate Amino Transférase
Asn:	Asparagine
CeDRoS:	Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les maladies opportunistes
CI:	Concentration Inhibitrice
CLHP :	Chromatographie Liquide de Haute Performance
CMI:	Concentration Minimale Inhibitrice
Cp:	Comprimé
CTA:	Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine
Cys:	Cystine
DHFR:	Dihydrofolate réductase
DHPS:	Dihydroptéroate synthétase
ECT:	Echec Clinique Tardif
EDTA:	Ethylène Diamine Tétra-Acétique
EPT:	Echec Parasitologique Tardif
ETP:	Echec Thérapeutique Précoc
ETT:	Echec Thérapeutique Tardif
FMI :	Fonds Monétaire International
FS:	Frottis Sanguin

g:	Gramme
GE:	Goutte Epaisse
Glu:	Glutamine
Gly:	Glycine
His:	Histamine
HRP 2:	<i>Histidine Rich Protein 2</i>
IFN-g:	Interferon gamma
Ig:	Immunoglobuline
IL:	Interleukine
Ile:	Isoleucine
IM:	Intramusculaire
INSP:	Institut National de Santé Publique
IP :	Indice Plasmodique
IS:	Indice Splénique
kg:	Kilogramme
l:	Litre
LDH:	Lactate Déshydrogénase
Leu:	Leucine
Lys:	Lysine
mg:	Milligramme
MGG:	May-Grünwald-Giemsa
mm³:	Millimètre cube
mmHg:	Millimètre de mercure
<i>m</i>sp:	<i>merozoïte surface protein gene</i>
NO:	Oxyde Nitrique
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
<i>P</i> :	<i>Plasmodium</i>
PCR:	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<i>Pf</i>ert :	<i>Plasmodium falciparum chloroquine-resistance transporter gene</i>

PfCRT:	Protéine de transport de la membrane de la vacuole digestive codée par <i>pfert</i>
Pfcytb:	<i>Plasmodium falciparum</i> cytochrome <i>b</i> gene
Pfdhfr:	<i>Plasmodium falciparum</i> dihydrofolate reductase gene
Pfdhsp:	<i>Plasmodium falciparum</i> dihydropteroate synthetase gene
Pfmdr:	<i>Plasmodium falciparum</i> multidrug-resistance
Pfmdt:	<i>Plasmodium falciparum</i> multidrug transporter gene
Pfmrp:	<i>Plasmodium falciparum</i> multidrug resistance associated protein gene
Pfnhe:	<i>Plasmodium falciparum</i> sodium/hydrogen exchanger gene
Pfserca:	<i>Plasmodium falciparum</i> sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase6
PftetQ:	<i>Plasmodium falciparum</i> tetracycline resistance TetQ gene
Phe:	Phénylalanine
PNLP:	Programme National de Lutte contre le Paludisme
QBC:	<i>Quantitative Buffy Coat</i>
R:	Résistance
RCPA:	Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate
Ser:	Sérotonine
TDR:	Test de Diagnostic Rapide
Thr:	Thréonine
TNF:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
tpz :	Trophozoïte
Tyr:	Tyrosine
UI :	Unité International
Val:	Valine
VIH:	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO:	<i>World Health Organisation</i>
%:	Pourcentage

°C: Degré Celsius

µl: Microlitre.

INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria reste une endémie parasitaire mondiale qui constitue un réel problème de santé publique de part son ampleur et sa gravité dans les pays tropicaux et principalement en Afrique sub-saharienne. Les estimations selon le rapport annuel 2013 de l’OMS faisaient état de 207 millions de cas de paludisme en 2012, dont 80% se sont produits dans la zone Afrique de l’OMS, soit 165 millions avec un nombre de décès estimé à environ 627 000 [119].

Situé en Afrique occidentale, dans la zone subéquatoriale, entre le 10^{ème} degré de latitude Nord, le 4^{ème} degré et le 8^{ème} degré de latitude Ouest, la Côte d’Ivoire constitue une zone de transmission permanente du paludisme avec des pics pendant la saison de pluie. Toute la population estimée à environ 21 millions de personnes est ainsi exposée au risque de transmission et la principale espèce parasitaire reste le *Plasmodium falciparum*. Cette espèce est en effet présente dans plus de 90% des cas du paludisme constituant 33% des causes de tous les décès survenant dans les hôpitaux [78 ; 90 ; 92]. De plus, cette parasitose constitue au plan clinique le premier motif de consultation dans les établissements sanitaires du pays et également la première cause de morbidité (40%) et de mortalité (10%) dans la population générale. La frange la plus vulnérable demeure les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes et les personnes vivant avec le VIH [26].

Ce profil sombre montre la difficulté dans la lutte contre cette parasitose du fait non seulement de l’absence de vaccin utilisable bénéficiant d’une autorisation de mise sur le marché d’une part [93] et d’autre part de la résistance des moustiques aux insecticides et surtout celle du parasite aux médicaments antipaludiques [80].

En effet, la grande majorité des antipaludiques disponibles actuellement se heurte à la résistance à *Plasmodium falciparum* [19 ; 116]. Les dérivés de l’artémisinine ont jusqu’ici présenté une bonne activité antiplasmodiale et avec

une demi- vie très courte, de l'ordre de 30 minutes à deux heures [66 ; 115]. Pour protéger ces molécules contre la pharmacorésistance, les chercheurs et praticiens, en accord avec l'OMS ont préconisé l'usage des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (CTA), au détriment des monothérapies, pour le traitement des accès palustres non compliqués [116]. 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 palustre avec pour corollaire une réduction de la propagation de la résistance [54].

Depuis 2007, le ministère de la santé de Côte d'Ivoire recommande officiellement l'utilisation de l'association Artésunate+Amodiaquine en première intention et l'association Artéméther+luméfantrine en deuxième intention pour le traitement du paludisme simple [69]. Ces différentes combinaisons ont fait l'objet de plusieurs études dans le monde et en Côte d'Ivoire et se sont révélées très efficaces et bien tolérées [2 ; 4 ; 59 ; 66]. Depuis 2010, il a été mis en place un système de délivrance gratuite des CTA dans la plupart des centres de santé publiques de Côte d'Ivoire avec un risque de sélection d'isolats chimiorésistants du fait de la pression de sélection.

Ainsi après deux années d'utilisation à large échelle, il a paru nécessaire de contrôler l'efficacité et la tolérance de ces deux CTA recommandés en Côte d'Ivoire. En effet, il a été récemment signalé des cas de résistance à l'artémisinine et à ses dérivés en Asie du sud-est. L'extension de ce phénomène notamment en Afrique pourrait ruiner tous les efforts et espoirs d'éliminer voire éradiquer le paludisme [33 ; 87 ; 118].

L'objectif général de cette étude était donc de contrôler l'efficacité thérapeutique et la tolérance des associations Artésunate+Amodiaquine et

Artéméther+luméfantrine chez les patients souffrant du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans un site sentinelle, la ville de San Pedro.

Les objectifs spécifiques étaient les suivants:

- mesurer les clairances thermique et parasitaire de ces deux combinaisons au cours du suivi des patients;
- comparer les proportions d'échecs thérapeutiques et de réponses adéquates dans les 2 groupes thérapeutiques;
- déterminer la réduction du portage gamétocytaire des deux groupes de traitement au cours du suivi;
- comparer la tolérance des deux combinaisons dans la population étudiée.

Notre travail ainsi précisé s'articulera autour de deux axes:

- la première partie consacrée aux généralités sur l'endémie palustre;
- la deuxième partie concerne notre étude expérimentale où nous exposerons la méthodologie, les principaux résultats, la discussion, la conclusion et les recommandations qui en résultent.

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR LE PALUDISME

I-DEFINITION

Le paludisme (du latin palus = marais) ou malaria (de l'italien mal'aria = mauvais air) est une parasitose due à un protozoaire hématozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis par la piqûre de la femelle d'un moustique infesté, l'anophèle, qui représente le seul vecteur de la maladie [27].

II-HISTORIQUE

L'origine du paludisme a été longtemps admise comme pouvant correspondre à celle de la lignée des hominidés africains constituée de deux branches, celle de l'Homme et celle des grands singes: gorille, chimpanzé, orang-outang, bonobos. Toutefois, la découverte de l'agent du paludisme, *Plasmodium falciparum* chez le cercopithèque (*Cercopithecus nictitans*), un petit singe africain issu d'une lignée antérieure à celle des hominidés, signerait une origine bien avant l'apparition de l'Homme [91].

Mais les premières traces écrites de la maladie remontent à l'antiquité:

- en Chine, 2700 ans avant Jésus Christ avec le Nei Ching (canon de la littérature chinoise) où l'empereur Huang Ti symbolise le paludisme par un dragon à 3 têtes: la première est le marteau pour les maux de tête, la deuxième est le seau d'eau glacée pour le frisson et la troisième est le diadème de fer porté au rouge pour la fièvre;
- en Egypte, autour de 1600 ans avant Jésus Christ avec le papyrus d'Ebers qui mentionne des fièvres associées à une splénomégalie, descriptions confirmées par l'analyse des rates de momies qui sont hypertrophiées;
- en Inde, les Veda (textes de la connaissance) font état des fièvres paludiques et les médecins Charaka et Sushruta, probablement autour du V^e siècle avant Jésus Christ, en font une description et lui associent la pique de moustique [30].

Autour du V^{ème} siècle avant Jésus Christ, Hippocrate réalise les premières descriptions cliniques des symptômes des fièvres intermittentes palustres avec la

triade classique “frissons-sueur-fièvre” selon des séquences (périodicité) quotidiennes, tierces ou quartes et les lie à certaines conditions climatiques et environnementales.

Au II^{ème} siècle avant Jésus Christ, les Grecs et les Romains ont révélé une corrélation étiologique entre les fièvres intermittentes et la proximité des marécages [30].

Au cours de notre ère (après Jésus-Christ), des découvertes scientifiques importantes sur le paludisme vont apparaître au niveau biologique et thérapeutique.

- Au niveau biologique

En 1878, l’hématozoaire du paludisme fut découvert par Charles-Louis-Alphonse Laveran (1^{er} prix Nobel français de médecine en 1907), médecin militaire français en Algérie. Cette découverte fut confirmée par ce dernier à Constantine (Algérie) en 1880 par l’observation d’une exflagellation. Il démontre la nature parasitaire de l’affection en détectant l’agent pathogène (des éléments pigmentés sous formes de croissants, de sphères, de flagelles dans les globules rouges) dans le sang des patients atteints de fièvre intermittente: le *Plasmodium*, qu’il appellera «*Oscillaria malariae* » [5 ; 57].

De 1885 à 1897, en Italie, les travaux de Marchiafava, Celli, Golgi, Grassi, Welch et Fatelli confirment l’origine parasitaire de la maladie et l’identité spécifique des parasites. Ils découvrent les trois premières espèces:

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

En 1897, Ronald Ross (prix Nobel de médecine 1902), médecin de l’armée britannique travaillant en Inde, prouve le rôle des moustiques dans la transmission du paludisme.

En 1898, les italiens Grassi et Bignami confirment la thèse de Ross et démontrent que l’anophèle femelle est le vecteur de la maladie [5 ; 30 ; 57].

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

En 1948, Short et Garnham découvrent l’étape intra-hépatique du développement du parasite dans l’organisme humain.

En 1976, TRAGER et JENSEN réussissent la culture *in vitro* de *Plasmodium falciparum*.

En 1980, Krotoski publie la mise en évidence par immunfluorescence d’hypnozoïte, forme intermédiaire latente entre sporozoïte et schizonte intra-hépatique, responsable des rechutes tardives observées dans le paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* [57 ; 83].

Une cinquième espèce plasmodiale, *Plasmodium knowlesi* a été découverte en 1930 chez un macaque par Knowless et Das Gupta à Calcuta en Inde. C’est seulement autour des années 1960 que seront décrits des cas de transmission humaine. Après plusieurs observations d’infestation naturelle de l’Homme dans certains pays d’Asie du Sud-est, *P. knowlesi* sera admis comme 5^{ème} espèce humaine en 2004 [61 ; 104].

• Au niveau thérapeutique

En 1630, au Pérou, Don Francisco Lopez, prêtre jésuite découvre les vertus de l’écorce du quinquina appelé « l’arbre à fièvre » grâce aux indiens incas qui l’utilisaient pour des vertus antipyrétiques avant que le paludisme et le parasite qui le provoque ne soient clairement identifiés [100].

En 1820, les pharmaciens Pierre Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou isolent et identifient chimiquement l’alcaloïde actif du quinquina: la quinine. Ils ne font pas breveter leur procédé et cette générosité leur vaudra le titre de “bienfaiteurs de l’humanité”.

Vers 1932, François Clément Maillot codifie son emploi dans les fièvres intermittentes en précisant les modalités du traitement curatif et son usage à titre prophylactique lors de l'exploration et la conquête de l'Afrique notamment la campagne d'Algérie [30 ; 100].

En 1891, Erlich et Guttman observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène.

En 1926, le premier antipaludique de synthèse est obtenu: la Primaquine, une 8-amino-quinoléine.

En 1934, Andersa synthétisa des dérivés 4-amino-quinoléines dont la sentoquine et la chloroquine. En cette même année l'Amodiaquine fut synthétisée et constitua, avec la chloroquine, la base de la thérapeutique antipalustre.

En 1944 Curd et al. mettent en évidence l'activité antimalarique de certains biguanides dont le proguanil.

En 1939 Paul Hermann Müller (prix Nobel de médecine 1948) établit les propriétés insecticides du DDT (dichloro diphenyl trichloro-éthane).

En 1961, on assiste à l'émergence simultanée de résistance des souches de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et des souches d'anophèles aux insecticides.

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

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

En 1972, à Pékin le pharmacologue Youyou Tu et son équipe mettent en évidence l'activité antiplasmodiale d'un extrait d'*Artemisia annua* L., l'artémisinine ou qinghaosu [30 ; 57 ; 113].

III-EPIDEMIOLOGIE

III-1 Agents pathogènes

III-1-1 Taxonomie

Les plasmodies sont des parasites unicellulaires, polymorphes qui appartiennent:

- au règne des Protistes;
- au sous-règne des Protozoaires (*Protozoa*);
- au phylum des *Apicomplexa*;
- à la classe des Sporozoaires (*Sporozoa*);
- à la sous-classe des *Coccidia*;
- à l'ordre des *Eucoccidiidia*;
- au sous-ordre des *Haemosporina*;
- à la famille des *Plasmodiidae*;
- au genre *Plasmodium* [56].

Dans ce genre, Cinq (5) espèces parasitent l'homme. Il s'agit de:

- *Plasmodium falciparum*;
- *Plasmodium vivax*;
- *Plasmodium ovale*;
- *Plasmodium malariae*;
- *Plasmodium knowlesi* [56 ; 104].

Récemment, un cas de transmission humaine par *Plasmodium cynomolgi*, parasite d'origine simienne, a été rapporté en Malaisie [105].

III-1-2 Particularité des espèces plasmodiales du paludisme humain

III-1-2-1 *Plasmodium falciparum*

Plasmodium falciparum est l'espèce la plus redoutable puisque responsable de l'accès palustre grave potentiellement mortel et la plus intensément implantée, notamment dans les régions tropicales. Elle est responsable d'une fièvre tierce maligne.

Son cycle exo-érythrocytaire dure 7 à 15 jours. La schizogonie érythrocytaire dure habituellement 48 heures, parfois moins, et s'effectue presque exclusivement dans les capillaires viscéraux et principalement encéphaliques.

Sa longévité est de 2 mois en moyenne, mais peut atteindre 6 mois voire 1 an.

Cette espèce évolue en une seule tenue sans rechutes à distance. Sa complication principale est le neuropaludisme [22 ; 112].

Les critères de diagnostic sont les suivants (figure 1):

- il parasite toutes les hématies quel que soit l'âge, la taille ou la forme;
- les hématies parasitées ne sont pas hypertrophiées;
- les trophozoïtes en forme d'anneaux apparaissent fins et graciles et il peut y en avoir plusieurs à l'intérieur d'une cellule (polyparasitisme);
- certains trophozoïtes peuvent avoir deux noyaux (binucléés);
- 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, croissant ou faucilles, d'où le nom de cette espèce plasmodiale;
- des taches de Maurer peuvent être présentes dans les hématies parasitées [29 ; 112].

III-1-2-2 *Plasmodium malariae*

Sa distribution géographique est clairsemée. On le retrouve en Afrique et en Asie, et il est à l'origine d'une fièvre quarte bénigne à recrudescence tardive.

Son cycle exo-érythrocytaire dure 18 à 40 jours.

La schizogonie érythrocytaire dure 72 heures.

Sa longévité est grande de 10 à 20 ans, et est due à la réactivation de formes érythrocytaires latentes (pas d'hypnozoïtes) qui s'exprimeraient à l'issue d'une intervention abdominale telle qu'une splénectomie. Sa complication principale est une néphropathie quartane pouvant entraîner une insuffisance rénale grave [22 ; 112].

Ses critères diagnostiques sont les suivants (figure 1):

- les hématies parasitées sont, en général, de vieilles hématies et elles sont de petite taille, de forme normale présentant parfois de fines granulations de Ziemann;
- le trophozoïte est de forme annulaire et peut paraître ovale, avec un pigment malarique abondant et précoce, de coloration jaune-brun;
- les formes en bandes longitudinales 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 [29 ; 112].

III-1-2-3 *Plasmodium ovale*

Il sévit seulement en Afrique intertropicale et provoque une fièvre tierce bénigne. L'incubation est en moyenne de 15 jours, mais peut durer 4 ans. On peut observer des rechutes à distance (ou les incubations longues) avec la présence d'hypnozoïtes [22 ; 112].

Ses critères diagnostiques sont les suivants (figure 1):

- le trophozoïte jeune est de couleur bleu foncé avec un gros noyau rouge après coloration au MGG et en vieillissant, il grossit et se déforme sans toutefois prendre l'aspect amiboïde. Agé, il ressemble à des trophozoïtes de *P. malariae*, mais est nettement plus grand;
- le schizonte est ovale, situé au centre de l'hématie et possède 8 à 12 noyaux en moyenne;
- le gamétocyte est ovoïde avec un gros noyau et de nombreuses granulations de Schüffner;
- les hématies parasitées sont hypertrophiées, frangées et ovalisées contenant de nombreuses granulations de Schüffner [29 ; 112].

III-1-2-4 *Plasmodium vivax*

Moins répandu, *Plasmodium vivax* est responsable d'un paludisme généralement bénin, avec rechutes à distance. Il est à l'origine d'une fièvre tierce bénigne [22 ; 112]. Mais des formes létales ont été récemment décrites dans des proportions non négligeables [43].

Son cycle exo-érythrocytaire dure 10 à 20 jours et peut atteindre 9 à 10 mois.

Sa schizogonie érythrocytaire dure 48 heures.

Sa longévité est de 3 à 4 ans et est due aux hypnozoïtes.

Plasmodium vivax était précédemment inféodé uniquement aux sujets Duffy positif: l'antigène Duffy sur la paroi de l'érythrocyte était nécessaire à la pénétration du mérozoïte *P. vivax*. Il était considéré comme exceptionnel chez

les sujets mélanodermes [22 ; 112]. Mais récemment *P. vivax* a émergé chez les individus Duffy négatif dans certains pays africains allant de Madagascar à la Mauritanie et également en Amérique du Sud. Ainsi le groupe Duffy ne pourrait conférer une protection absolue contre *P. vivax* [67 ; 121]. C'est l'espèce la plus fréquente en Afrique du nord, en Asie du sud-est et en Amérique du sud [22 ; 112].

Les critères diagnostiques sont les suivants (figure 1):

- les hématies parasitées sont habituellement hypertrophiées;
- les granulations de Schüffner sont fréquemment observées dans les hématies;
- les trophozoïtes matures, de forme ovulaire, 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 [29 ; 112].

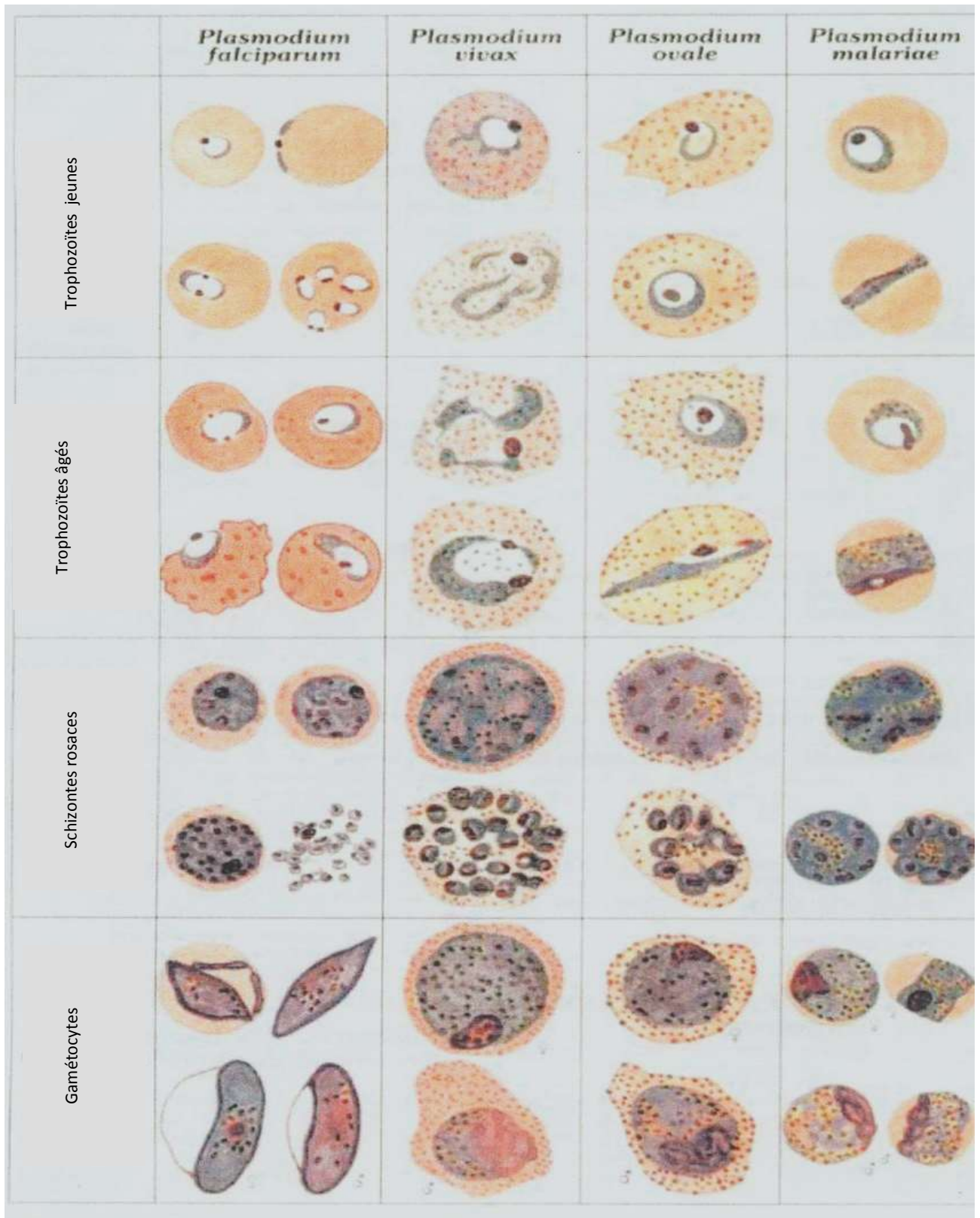


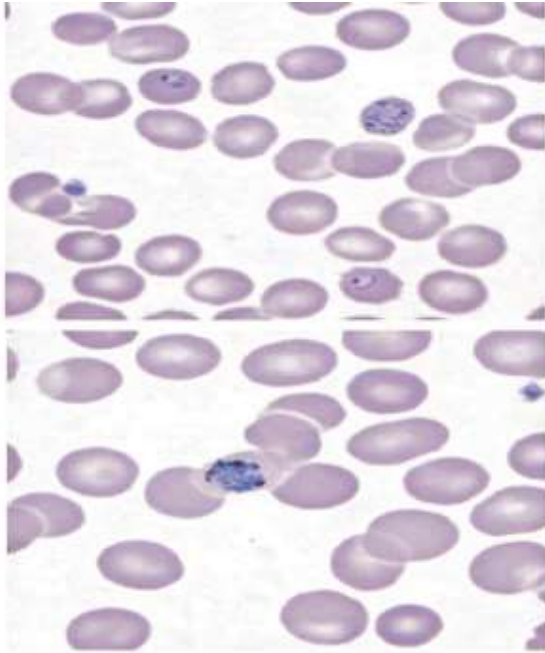
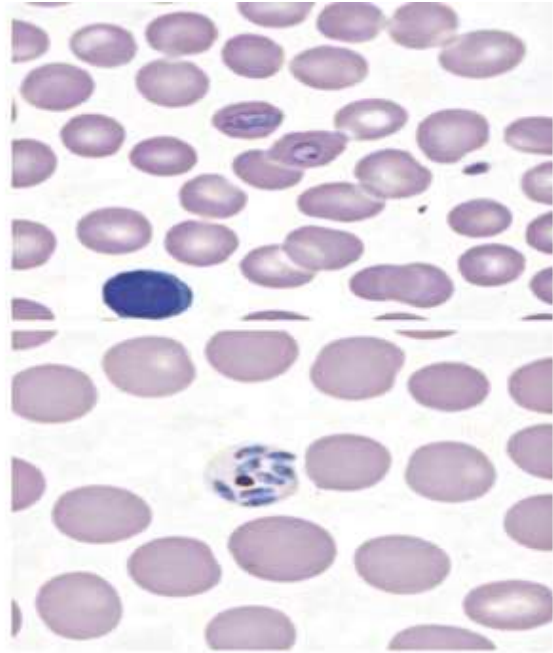
Figure 1: *Plasmodium* à divers stades, aspects sur frottis minces [29].

III-1-2-5 *Plasmodium knowlesi*

Il a une localisation circonscrite en Asie du sud-est et provoque une fièvre quotidienne. Cette espèce ne développe pas d'hypnozoïtes dans le foie, ni de récurrences et rechutes à distances. Des formes létales sont observées avec cette espèce [61 ; 104]. Les sujets Duffy négatif 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 tels que *P. vivax* et *P. knowlesi* [45].

Les critères diagnostiques 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 [104].

A**B****(C)** Gamétocyte. **(D)** Schizonte [61].

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 quasiment semblables à ceux de *P. malariae*; ce qui a occasionné des erreurs diagnostics notamment dans les régions endémiques où coexistent *P. knowlesi* et les autres espèces [11 ; 61 ; 104].

Au microscope *P. knowlesi* est facilement confondu avec *P. malariae*, ce qui est gravissime car, contrairement à ce dernier, il peut être létal pour l'homme [11]; mais heureusement il est sensible aux simples médicaments usuels utilisés dans le paludisme à *P. malariae*, notamment la chloroquine [61]. Actuellement la méthode de choix permettant de réaliser un diagnostic sûr de *Plasmodium knowlesi* est la PCR (Polymerase Chain Reaction) [11].

III-1-3 Cycle évolutif de l'agent pathogène

Le cycle de développement de tous les *Plasmodium* humains est essentiellement le même. Il comprend une phase asexuée (ou schizogonique) qui se déroule chez l'Homme et une phase sexuée (ou sporogonique) qui se développe chez l'anophèle femelle [122]. La phase asexuée comprend une phase pré ou exo-érythrocytaire ou hépatique ou tissulaire et une phase érythrocytaire ou endo-érythrocytaire (figure 3).

III-1-3-1 Cycle asexué ou schizogonique chez l'homme

Le cycle du parasite fait suite à l'inoculation par l'anophèle femelle de formes infestantes (sporozoïtes) lors de son repas sanguin [21].

• La phase exo-érythrocytaire

Cette phase a lieu dans le foie et est asymptomatique. Elle débute après la piqûre de l'anophèle femelle infestée qui inocule, à l'Homme sain, des sporozoïtes fusiformes, au cours d'un repas sanguin. Les sporozoïtes inoculés à l'Homme par l'anophèle femelle ne restent dans la circulation sanguine qu'une demi-heure au plus. Certains sont détruits par les phagocytes mais d'autres rejoignent les hépatocytes, les pénètrent et prennent le nom de cryptozoïtes. Ces cryptozoïtes se multiplient par division nucléaire pour former des schizontes pré-érythrocytaires qui se développent en quelques jours (*P. knowlesi*: 4 jours; *P. falciparum*: 5,5-7 jours; *P. vivax*: 6-8 jours; *P. ovale*: 9 jours; *P. malariae*: 14-16 jours). Après des divisions nucléaires successives, chaque noyau s'individualise en s'entourant d'un fragment de cytoplasme pour donner un mérozoïte. Le schizonte mûr éclate et libère des milliers de mérozoïtes dans le sang. La période pré-patente est la période entre l'infection et la détection d'une parasitémie sanguine. Elle dure au minimum moins de 5 jours pour *P. knowlesi*, 9 à 10 jours pour *P. falciparum*, 11 à 13 jours pour *P. vivax*, 10 à 14 jours pour

P. ovale et 15 à 16 jours pour *P. malariae*. Certains sporozoïtes n'évoluent pas directement en schizonte pré-érythrocytaire; ils entrent dans une phase dormante (hypnozoïte) qui peut durer plusieurs mois. Ils sont responsables des rechutes tardives. *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. knowlesi* ne forment pas d'hypnozoïtes [21 ; 61 ; 122].

- La phase érythrocytaire

Les mérozoïtes pénètrent les hématies par invagination de la membrane cellulaire en une vacuole parasitophore et s'y transforment en trophozoïtes. Les trophozoïtes absorbent l'hémoglobine et libèrent un pigment, l'hémozoïne, substance pyrogène à l'origine de la fièvre du paludisme [21 ; 122]. Après une période de croissance, le trophozoïte âgé entre en division, c'est la schizogonie érythrocytaire. Lorsque les schizontes sont matures et sont sous forme de rosaces, les érythrocytes éclatent et libèrent les mérozoïtes, ce qui est à l'origine de la fièvre palustre caractérisant le paroxysme de l'accès. Cette schizogonie érythrocytaire dure 24 heures pour *P. knowlesi*, 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et 72 heures pour *P. malariae*; rythmant ainsi les accès thermiques. Ces mérozoïtes vont parasiter d'autres hématies saines entraînant une augmentation progressive de la densité parasitaire dans le sang. Après plusieurs cycles schizogoniques, certains mérozoïtes vont former des gamétocytes. Ces derniers ne vont continuer leur développement que s'ils sont ingérés par un anophèle femelle. Le délai entre l'infection et l'apparition des signes cliniques est la période d'incubation. Elle dure moins de 6 jours pour *P. knowlesi*, 12 jours pour *P. falciparum*, 15 jours à 6-12 mois pour *P. vivax*, 17 jours ou plus pour *P. ovale* et 28 jours ou plus pour *P. malariae* [21 ; 61 ; 122].

III-1-3-2 Cycle sexué ou sporogonique chez l'anophèle

L'anophèle femelle ingère des trophozoïtes, des schizontes, des rosaces et des gamétocytes lors de son repas sanguin chez un paludéen. Seuls les gamétocytes (forme sexuée du *Plasmodium*) 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 se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyste, dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. Libérés par l'éclatement de l'oocyste mature encore appelé sporocyste, les sporozoïtes gagnent préférentiellement les glandes salivaires de l'anophèle. Lors d'un repas sanguin ultérieur, l'anophèle régurgite quelques dizaines de sporozoïtes dans la peau de l'individu piqué et le cycle recommence [21 ; 122].

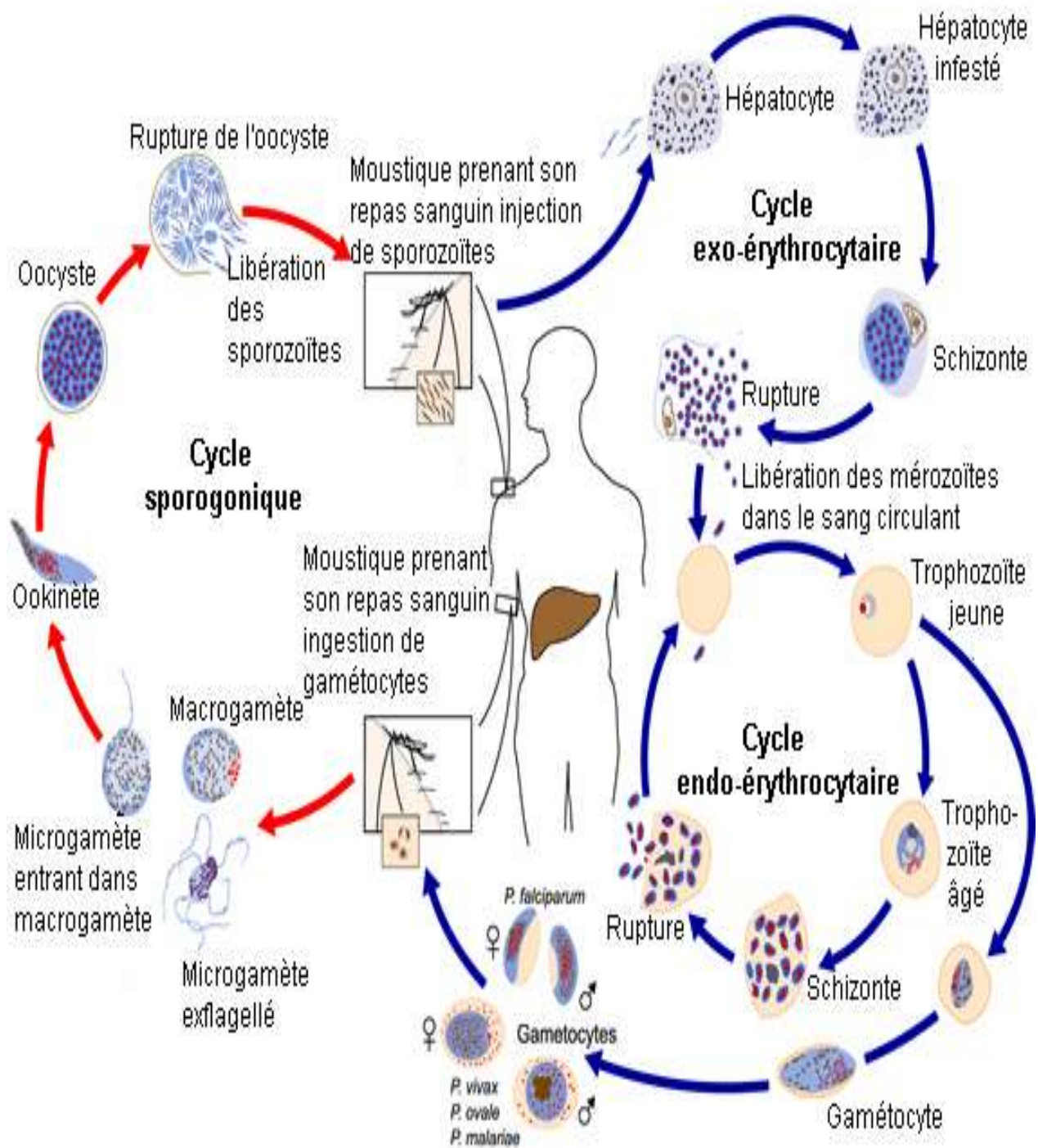


Figure 3: Cycle évolutif du *Plasmodium* [21].

III-2 Agents vecteurs et modes de transmission

III-2-1 Agents vecteurs

L'agent vecteur du paludisme est l'anophèle femelle qui appartient:

- au règne Animal;
- au sous-règne des Métazoaires;
- au phylum des *Arthropoda* (Arthropodes);
- au sous-phylum des *Tracheata*;
- à la classe des Insectes;
- à la sous-classe des Ptérygotes;
- à l'ordre des *Diptera* (Diptères);
- au sous-ordre des Nématocères;
- à la famille des *Culicidae*;
- à la sous-famille des *Anophelinae*;
- au genre *Anopheles* [16 ; 86].

En Afrique subsaharienne, les principaux vecteurs sont:

- *Anopheles funestus*;
- *Anopheles gambiae*;
- *Anopheles arabiensis* [1 ; 86].

En Côte d'Ivoire, la diversité bioclimatique du sud forestier au nord savanicole induit des faciès de transmission variés. Plusieurs travaux réalisés par le passé dans le pays ont montré l'implication d'*Anopheles gambiae* principalement dans la transmission du paludisme. Ce profil ne se détache pas de celui reconnu en zone de forêt et de savane humide d'Afrique tropicale où *Anopheles gambiae* est le vecteur majeur du paludisme [1].



Figure 4: Anophèle femelle prenant son repas sanguin [16].

III-2-2 Modes de transmission

Dans les conditions naturelles, la transmission du paludisme se fait principalement du sujet infesté, avec ou sans signe clinique, au sujet réceptif par la piqûre infectante indolore de l'anophèle femelle le soir et surtout la nuit (figure 4).

Les autres modes de transmission à savoir l'inoculation lors d'une transfusion ou lors d'une injection avec du matériel souillé par du sang contenant les parasites et la transmission de la mère à l'enfant (congénitale) restent mineurs et n'influencent pas l'épidémiologie.

Dans une zone donnée, le niveau de transmission nécessite des conditions climatiques, telles que le régime des précipitations, la température et l'humidité (température > 18°C pour *P. falciparum* et > 16°C pour *P. vivax*) et d'altitude (< 1500 m en Afrique); d'où la notion de stabilité du paludisme [8 ; 14].

Le paludisme instable est caractérisé par une transmission brève et épisodique, une vie de l'anophèle brève, peu de prémunition et une forte mortalité à tout âge. Quant au paludisme stable, il est caractérisé par une transmission prolongée, une circulation anophélienne pérenne, un anophèle anthropophile et à espérance de vie longue, une prémunition rapide, mais une mortalité infantile importante [8].

III-3 Surveillance épidémiologique

Certains indices permettent de suivre l'évolution épidémiologique du paludisme et de réaliser une classification. Ce sont:

- l'indice splénique (IS): pourcentage de sujets examinés porteurs d'une splénomégalie notamment la proportion d'enfants de 2 à 9 ans ayant une splénomégalie;
- l'indice plasmodique (IP): pourcentage de sujets examinés présentant des plasmodiums. Il est mesuré chez les enfants de moins 2 à 9 ans.

Ces deux premiers indices permettent une classification des zones d'endémie:

- zone hypo-endémique: IS < 10%, IP < 10%;
- zone méso-endémique: IS = 11% - 50%, IP = 10% - 50%;
- zone hyper-endémique: IS = 51% - 75%, IP = 51% - 75%;
- zone holo-endémique: IS > 75%, IP > 75% [93].

D'autres indices sont également recensés:

- l'indice gamétoctique qui mesure le pourcentage de personnes examinées ayant des gamétoctes dans le sang et permet de connaître le potentiel infestant d'une population vis-à-vis du vecteur;
- l'indice sporozoïtique qui donne la proportion d'anophèles femelles examinés ayant des sporozoïtes dans les glandes salivaires et l'indice oocystique qui donne le pourcentage des anophèles femelles présentant des oocystes;

- l'indice d'inoculation entomologique (I.I.E) qui mesure l'intensité de la transmission (nombre de piqûres infectantes reçues par personne et par unité de temps) [14 ; 93 ; 99].

Le poids du paludisme sera également estimé par:

- la prévalence des infections plasmodiales (nombre d'individus infectés),
- l'incidence des infections (nombre de nouvelles infections par unité de temps),
- la densité parasitaire moyenne et la multiplicité moyenne des infections (nombre de populations plasmodiales distinguées par géotypage dans un échantillon de sang) [93].

III-4 Répartition géographique

La transmission du paludisme est élevée dans toute la zone intertropicale entre le 30^e degré de latitude nord et le 30^e degré de latitude sud [120]:

- en Afrique intertropicale, chaude et humide, abondent les anophèles capables d'assurer en permanence la transmission des hématozoaires dans tous les pays dont la Côte d'Ivoire, sauf le Lesotho. Le paludisme est dû à *P. falciparum* (où il est majoritaire souvent à plus de 90%) et à *P. ovale*, ou plus rarement à *P. malariae*;

- dans l'océan Indien: Madagascar, Archipel des Comores. L'île du Zanzibar connaît une quasi-élimination du parasite;

- en Amérique latine, il y a une diminution globale des cas, sauf au Honduras, en Colombie, en Guyane française et au Surinam. Il y a une forte proportion d'infection à *P. vivax*;

- en Asie: dans tous les pays de l'Asie du sud-est, sauf à Brunei; dans la plupart des pays d'Asie du centre-sud, en particulier Inde, Sri Lanka, Pakistan, Afghanistan, Bangladesh;

- au Proche et au Moyen Orient: dans les pays de la zone, sauf à Bahreïn et au Qatar;

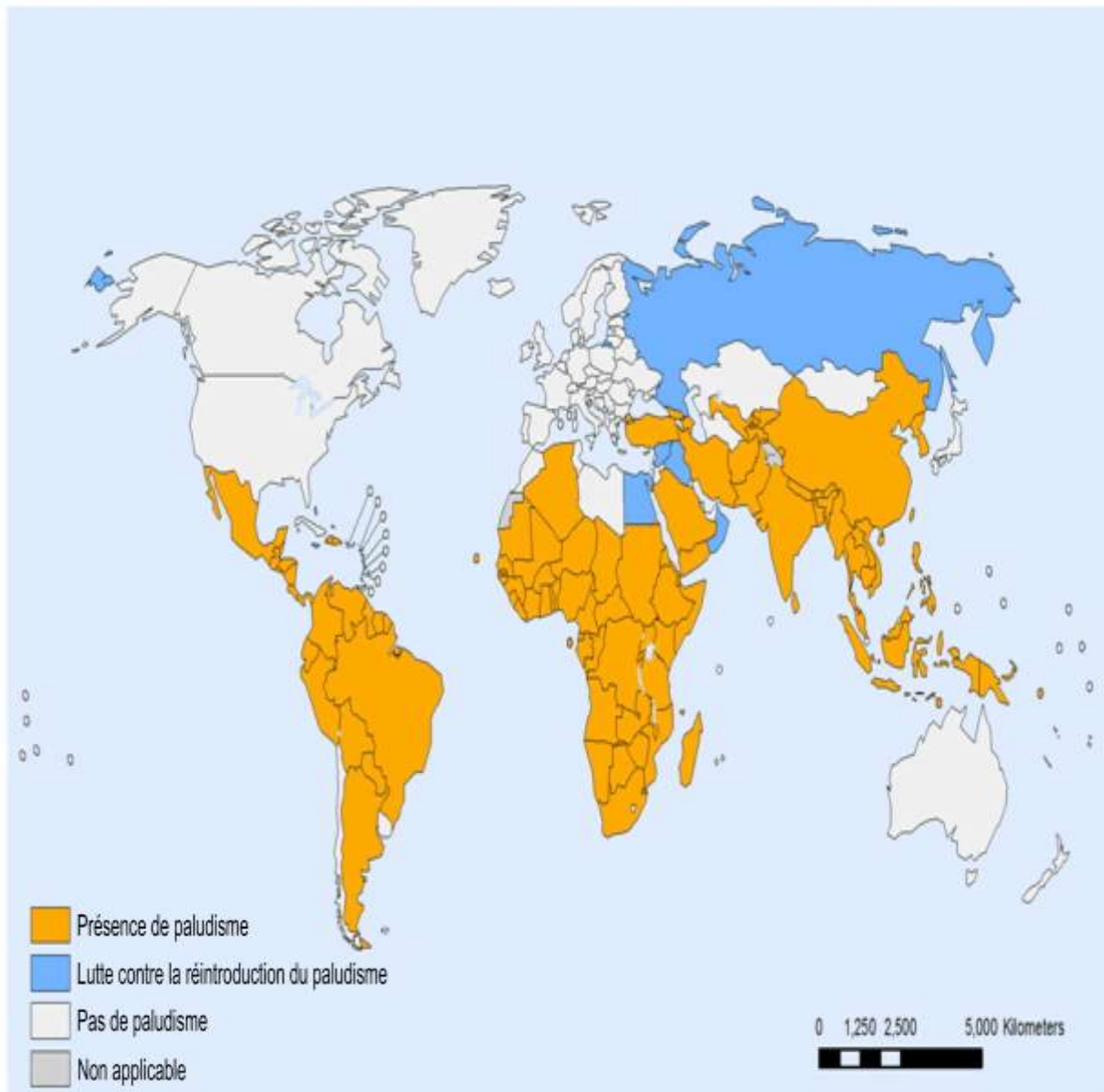
- dans les Caraïbes: en Haïti et en République Dominicaine;
- en Océanie: aux Iles Salomon, au Vanuatu, en Papouasie Nouvelle Guinée.

Les Départements et Territoires français d'outre-mer sont des pays sans transmission de paludisme (Martinique, Guadeloupe, La Réunion, Nouvelle Calédonie, Polynésie), sauf la Guyane et Mayotte [8 ; 93 ; 120].

En Guyane, *P. falciparum* et *P. vivax* se répartissaient à part égale, mais il y a actuellement une augmentation du nombre de cas à *P. vivax*. A Mayotte, où les cas de *P. vivax* ne représentent que 3%, le paludisme est sous contrôle dans la commune de Bandraboua.

En Europe le paludisme a été éradiqué et aujourd'hui, on ne parle que du paludisme d'importation et du paludisme des aéroports.

Le nord de l'Amérique est indemne de paludisme [120].



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
 Map Production: Public Health Information
 and Geographic Information Systems (GIS)
 World Health Organization



© WHO 2012. All rights reserved.

Figure 5: Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2010 [120].

IV-IMMUNITÉ DANS LE PALUDISME

L'immunité dans le paludisme se définit comme la capacité à résister à l'infection résultant de tous les processus qui contribuent à détruire les plasmodies ou à en limiter la multiplication.

Deux types d'immunité sont observés dans le paludisme: l'immunité naturelle ou innée et l'immunité acquise [45].

Immunité naturelle ou innée

Elle correspond à l'état réfractaire d'un hôte vis-à-vis d'un parasite relevant de la constitution génétique de l'hôte. Certaines espèces plasmodiales ne se développent que chez des hôtes particuliers qui possèdent des conditions biologiques optimales pour leur développement avec, par exemple:

- le type d'hémoglobine du globule rouge (GR);
- l'équipement enzymatique intraérythrocytaire;
- et la nature des récepteurs membranaires du GR [45 ; 18].

Certains types hémoglobiniques peuvent en effet inhiber la croissance intracellulaire de *P. falciparum*: l'hémoglobine S semble protéger les paludéens contre les fortes parasitémies. L'hémoglobine F inhiberait la croissance de *P. falciparum*, ce qui expliquerait en partie le faible taux d'accès palustres chez le nourrisson. Les désordres quantitatifs portant sur une chaîne hémoglobinique (thalassémie) peuvent aussi ralentir la croissance du *Plasmodium*.

Des déficits enzymatiques, notamment en glucose-6-phosphate déshydrogénase, aurait aussi un rôle protecteur.

Les récepteurs membranaires du GR interviennent dans la protection contre le paludisme. Des GR humains dépourvus du groupe Duffy semblent réfractaires à l'invasion par *P. knowlesi* et *P. vivax* [18].

Cependant, le parasite peut éviter la plupart des mécanismes de défense et assurer sa survie chez cet hôte immunologiquement hostile, en changeant la

composition antigénique de sa membrane, en se réfugiant dans certaines cellules ou en dérégulant le système immunitaire de l'hôte [18 ; 45].

Immunité acquise ou prémunition

Elle est soit active, soit passive.

L'immunité acquise active est un état immunitaire (permanent en zone endémique) conférant une protection relative acquise progressivement (2 à 6 mois), provoqué et entretenu par la présence du parasite dans l'organisme de l'hôte. Elle est labile et s'estompe après le départ de la zone endémique (12 à 24 mois), donc disparaît en l'absence de contacts fréquents entre l'hôte et le parasite; on parle alors de prémunition. L'effet protecteur est spécifique pour l'espèce plasmodiale à l'origine de l'infection antérieure et non envers toutes les espèces plasmodiales [45].

L'immunité acquise passive correspond à la transmission à l'enfant in utéro, par passage transplacentaire, d'immunoglobulines G (IgG) synthétisées par la mère prémunie. Le nouveau-né sera ainsi protégé pendant environ les six premiers mois de la vie contre les accès graves [8].

V-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME

V-1 Paludisme simple ou non compliqué

La fièvre est causée par l'action au niveau des cellules hôtes (monocytes, macrophages en particulier) de molécules parasitaires (hémozoïne issu de l'éclatement des schizontes) qui induisent la sécrétion de "pyrogènes endogènes" (TNF- α surtout) qui à leur tour agissent au niveau de l'hypothalamus (centre de la thermorégulation) pour augmenter la température [55]. Ainsi l'éclatement des schizontes est responsable de la fièvre observée au cours du paludisme.

Lorsque cet éclatement est asynchrone, il détermine une fièvre irrégulière ou apparemment continue. Mais, s'il est synchrone, la fièvre est intermittente (tierce ou quarte).

L'anémie palustre d'installation progressive résulte de la destruction des érythrocytes (parasités ou non) et de la diminution de la production. L'hémolyse fait intervenir plusieurs mécanismes:

- la lyse des globules rouges parasités (circulants ou séquestrés dans les micro-vaisseaux);
- la phagocytose des globules rouges parasités et des globules rouges non parasités, sensibilisés par des antigènes plasmodiaux solubles ou modifiés par des enzymes relarguées par le parasite, pourrait être responsable de la persistance ou de l'aggravation de l'hémolyse observée dans les semaines qui suivent l'élimination du parasite. Elle pourrait aussi expliquer certaines discordances entre la parasitémie et la gravité de l'anémie;
- l'hypersplénisme: la rate est le site principal de destruction des globules rouges parasités et contribue de manière importante à l'anémie des accès palustres.

La diminution de la production des globules rouges fait intervenir également plusieurs mécanismes:

- l'érythroblastopénie par suppression de la libération d'érythropoïétine sous l'action des cytokines comme le TNF;
- le déséquilibre entre cytokines: le rapport entre cytokines pro et anti-inflammatoires joue un rôle important dans la genèse des anémies sévères [85].

Les cytokines de type Th1 (TNF- α , IFN-g) favorisent l'insuffisance médullaire, la dysérythropoïèse et l'érythrophagocytose, tandis que les cytokines de type Th2 (IL-10 et IL-12) semblent prévenir le développement des anémies palustres graves [23 ; 85].

La splénomégalie et l'hépatomégalie sont le reflet de l'hyperactivité et de la congestion de ces organes (la rate par le système monocyte-macrophage et le foie par les cellules de Küpffer) [55].

V-2 Paludisme grave ou compliqué

Les cytokines pro-inflammatoires régulent l'expression de la forme inductible de l'oxyde nitrique (NO) synthétase, et sont donc susceptibles d'entraîner la production soutenue et abondante de NO dans des tissus où sa concentration est habituellement faible et contrôlée par la forme non inductible. L'augmentation de NO dans certaines régions critiques du cerveau pourrait rendre compte de manifestations neurologiques réversibles. Le coma observé dans certaines formes graves du paludisme, globalement diagnostiquées comme neuropaludisme, serait donc un élément d'un syndrome général dû à une libération excessive de cytokines et de NO, plutôt qu'un phénomène local secondaire à l'obstruction des vaisseaux cérébraux [85]. En cela, il serait plus proche de certaines encéphalopathies métaboliques qu'une simple hypoxie suite à la réduction du flux cérébral générée par la cytoadhérence des hématies parasitées par les formes âgées de *P. falciparum*. Ces derniers développent à la surface des érythrocytes infestés, des protubérances ou "knobs", protéines malariques à potentiel antigénique. Ils constituent de véritables ponts cellulaires qui entraînent la liaison des globules rouges parasités aux hématies non parasitées formant des "rosettes" et aux récepteurs spécifiques des endothélocytes [55]. Cependant, l'hypoxie conserve clairement un rôle important car elle a un effet synergique avec les cytokines inflammatoires dans l'induction de la NO-synthétase. En ce sens, le rôle décisif de la séquestration des globules rouges parasités serait, via l'hypoxie secondaire, d'amplifier l'effet des cytokines inflammatoires au point de compromettre la survie de l'hôte [85].

VI-DIAGNOSTIC CLINIQUE

VI-1 Accès palustre simple ou non compliqué

L'accès palustre simple est caractérisé par des accès fébriles, avec une fièvre supérieure à 39 °C, des frissons, suivis d'une chute de température accompagnée de sueurs abondantes et d'une sensation de froid [8]. A côté de cette triade (fièvre, frissons, sueur) on peut observer également des céphalées, myalgies, anorexie, malaise général et troubles digestifs.

VI-2 Accès palustre grave ou compliqué ou perniciosus

Le paludisme grave est défini par la présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum* dans le sang, associée à au moins un des critères de gravité édités en 2000 par l'OMS [8 ; 117].

Les critères définissant le paludisme grave sont:

1. neuropaludisme (Score de Glasgow < 9 ou Score de Blantyre < 2);
2. trouble de la conscience (Score de Glasgow < 15 et > 9, ou Score de Blantyre < 5 et > 2);
3. convulsions répétées (> 1/24 heures);
4. prostration;
5. syndrome de détresse respiratoire;
6. ictère;
7. acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l);
8. anémie sévère (Hémoglobine (Hb) < 5 g/dl ou Hématocrite (Hte) < 15%);
9. hyper parasitémie (> 4% chez le sujet non immun, ou > 20% chez le sujet immun);
10. hypoglycémie (< 2,2 mmol/l ou 0,4 g/l);
11. insuffisance rénale (diurèse < 12 ml/kg/24 h ou créatininémie élevée pour l'âge);

12. collapsus circulatoire (TAS < 50 mm Hg avant 5 ans, TAS < 80 mm Hg après 5 ans);
13. hémorragie (digestive, saignements spontanés);
14. hémoglobininurie massive;
15. œdème pulmonaire [8 ; 117].

Cependant ces critères établis sur la base des travaux effectués dans des zones d'endémies ne pourraient s'appliquer dans les zones de paludisme d'importation chez des voyageurs non immuns notamment en Europe. En effet de nouveaux critères (comprenant des critères de dysfonctions d'organes et de dysfonctions métaboliques) basés sur le modèle de la définition du sepsis sévère et du choc septique, rendent mieux compte du fait que le paludisme grave de réanimation peut être assimilé à un sepsis sévère à *P. falciparum* [72].

VI-3 Autres formes cliniques du paludisme

VI-3-1 Paludisme viscéral évolutif

L'apparition de la chloroquino-résistance, l'inobservance fréquente de la prophylaxie et l'automédication en zone d'endémie sont responsables de l'apparition du paludisme viscéral évolutif, anciennement appelé cachexie palustre [71]. La population la plus concernées reste les enfants de 2 à 5 ans (pendant la période d'acquisition de l'immunité) dans les zones d'endémies et soumis à des infestations massives et répétées [8].

Les signes cliniques sont généralement frustrés et la gravité tient au retard diagnostic.

Les symptômes sont limités à une anémie, une asthénie, fièvre modérée et une splénomégalie. La sérologie donne un titre en anticorps très élevé (IgG) [70]. On observe une leucopénie. En cas de diagnostic précoce, le traitement permet une sédation des symptômes et une normalisation des paramètres biologiques

sans séquelles. Rarement, le paludisme viscéral évolutif peut être responsable d'une situation clinique plus précaire; mais non traitée, cette forme peut évoluer vers un accès pernicieux s'il s'agit de *P. falciparum* [27 ; 71].

VI-3-2 Fièvre bilieuse hémoglobinurique

La fièvre bilieuse hémoglobinurique également appelée “blackwater fever” par les anglo-saxons est une réaction immuno-allergique grave caractérisée par une hémolyse intra-vasculaire aiguë survenant classiquement après la reprise de quinine par un sujet résidant de longue date en zone d'endémie à *Plasmodium falciparum*, et prenant itérativement et irrégulièrement ce médicament [20 ; 28]. Aujourd'hui des études récentes montrent que l'halofantrine, la méfloquine et la luméfantrine, des molécules apparentées à la quinine (famille des amino-alcools) peuvent causer aussi cet accident [28].

Cliniquement la symptomatologie apparaît brutalement et intensément avec émission d'urines de couleur rouge-porto, ictère, pâleur, nausées, fièvre élevée et insuffisance rénale aiguë. L'anémie aiguë de type hémolytique est d'emblée profonde [28].

La parasitémie est faible ou nulle. Le mécanisme de l'insuffisance rénale est une nécrose tubulaire [20].

La physiopathogénie est mal connue mais il semble que la conjonction d'une double sensibilisation des hématies à *P. falciparum* et aux amino-alcools soit indispensable au déclenchement de l'hémolyse.

La gravité du tableau impose souvent une prise en charge initiale en réanimation. Mais de nos jours, le pronostic connaît une amélioration [20].

VII-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME

Le paludisme est une maladie grave potentiellement mortelle en l'absence d'une prise en charge rapide et appropriée. Son diagnostic est par conséquent,

une urgence médicale. Le diagnostic correct du paludisme est fondé non seulement sur l'histoire complète de la maladie, l'examen clinique, mais aussi sur les examens de laboratoire.

Deux groupes de méthodes sont utilisées:

- le diagnostic de présomption;
- le diagnostic de certitude [101].

VII-1 Arguments indirects de présomption

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.

VII-1-1 Hémogramme

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 [17].

VII-1-2 Examens sérologiques

La sérologie n'a aucun intérêt dans le diagnostic des accès palustres aigus en raison de l'apparition tardive des anticorps (Ac) antipalustres par rapport à l'émergence des parasites dans le sang [101].

Elle repose sur la mise en évidence dans le sérum d'immunoglobulines spécifiques (IgG ; IgM) de *Plasmodium*. Les antigènes utilisés en routine de biologie clinique ou d'épidémiologie sont ceux des formes asexués du sang.

Les techniques les plus utilisées sont: l'immunofluorescence indirecte (IFI), méthode de référence en raison de sa sensibilité, et le test immunoenzymatique ELISA [17]. Les indications:

- en région afro-tropicale principalement pour le diagnostic du paludisme viscéral évolutif et de la splénomégalie palustre hyper-immune au cours desquelles les anticorps sont à des taux élevés alors que les recherches parasitologiques sont le plus souvent négatives,
- dans le dépistage des donneurs de sang dans le cadre de la prévention du paludisme post-transfusionnel et dans les enquêtes épidémiologiques pour apporter la preuve d'une infection à *Plasmodium*,
- dans la recherche vaccinale pour surveiller les anticorps protecteurs [17 ; 101].

VII-1-3 Autres examens biologiques

Ils sont effectués à la recherche:

- d'une hypertransaminasémie marquant une atteinte hépatique,
- d'une hypercréatininémie en faveur d'une insuffisance rénale,
- d'une hypoglycémie,
- d'une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie [17].

VII-2 Diagnostic direct de certitude

La confirmation du paludisme repose sur le diagnostic direct. C'est un diagnostic d'urgence qui consiste à mettre en évidence des formes sanguines de *Plasmodium* [101]. Le sang doit être prélevé le plus tôt possible, avant le début du traitement médicamenteux. Le diagnostic de l'espèce est indispensable à cause des risques de neuropaludisme dû à *Plasmodium falciparum* pouvant conduire à un pronostic sombre [17]. Les moyens diagnostics sont:

- goutte épaisse et frottis sanguin;
- *Quantitative Buffy Coat* (QBC);

- tests de diagnostic rapide;
- technique de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) [101].

VII-2-1 Goutte épaisse (GE) / Frottis sanguin (FS)

L'examen microscopique de la GE et du FS est la technique de référence préconisée par l'OMS. Il a une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour la détection du *Plasmodium* [101].

La goutte épaisse est une technique de miro-concentration de *Plasmodium* (10 à 20 fois par rapport au frottis) sur une petite surface permettant de dépister une parasitémie même faible. Elle peut permettre un contrôle de l'efficacité du traitement antipaludique par le suivi de la parasitémie.

Le frottis sanguin permet le diagnostic rapide et l'identification de l'espèce plasmodiale.

Le diagnostic de l'espèce permet d'apprécier la gravité et la possibilité d'une résistance au traitement s'il s'agit de *Plasmodium falciparum* et de tenir compte d'éventuelles rechutes lorsqu'il s'agit de *Plasmodium vivax* et de *Plasmodium ovale* [17 ; 101].

L'association de ces deux techniques doit être systématique.

Pour ces techniques, l'échantillon de sang doit être recueilli par ponction veineuse sur tube contenant un anticoagulant (EDTA) ou à partir d'un prélèvement capillaire par piqûre au bout du doigt avec un vaccinostyle stérile [101].

• Technique de réalisation du frottis sanguin (figure 6) [79]:

- déposer une goutte de sang à l'extrémité d'une lame porte-objet propre et dégraissée;
- déposer une seconde lame au contact de la goutte de façon à obtenir un angle d'inclinaison de 45° par rapport à l'horizontal;

- étaler d'un mouvement régulier et continu, le sang sur la première lame;
- confectionner rapidement le frottis et sécher par agitation pour éviter d'avoir des hématies crénelées;
- fixer le frottis par la suite avec du méthanol et colorer au Giemsa dilué au 1/10^{ème} pendant 10 à 15 minutes.

• Technique de réalisation de la goutte épaisse (figure 6) [79]:

- déposer une grosse goutte de sang sur une lame de verre dégraissée;
- avec le coin d'une autre lame, étaler régulièrement le sang sur une surface de 1cm de diamètre, en tournant pendant 2 minutes environ pour réaliser une défibrination (sang capillaire);
- sans fixer la goutte, la laisser sécher à la température du laboratoire ou à l'aide d'un sèche-cheveux;
- enfin déshémoglobination-coloration: elle se fait par une solution aqueuse de Giemsa diluée au 1/10ème. La solution de Giemsa ne doit pas comporter de dépôts de colorant qui gêneraient considérablement la lecture des lames et pourraient être cause d'erreur. Laisser agir 10 à 15 minutes puis rejeter le liquide avec précaution. Laver à l'eau de robinet et sécher.

La lecture se fait au microscope optique à l'objectif X100, à immersion.

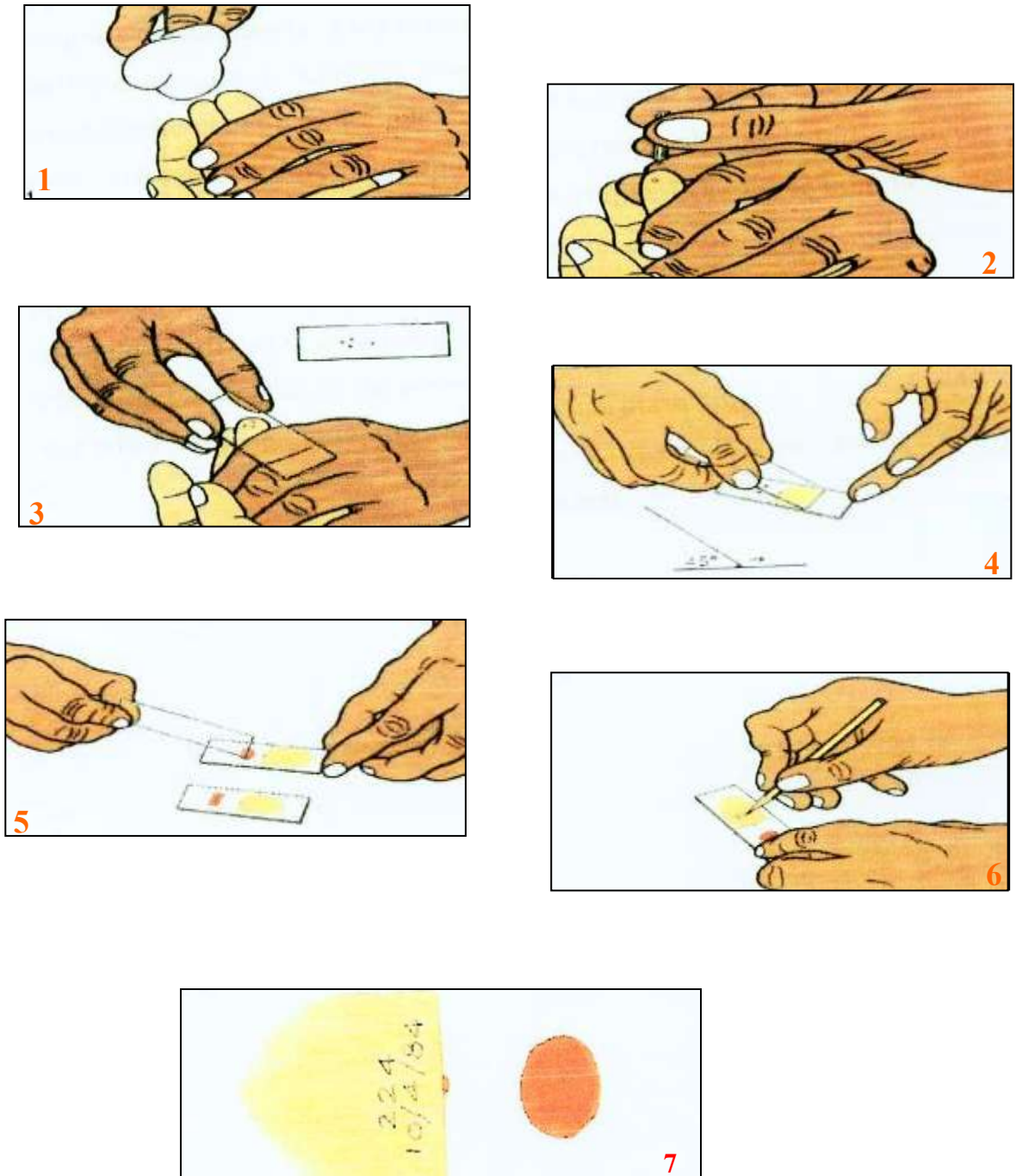


Figure 6: Confection pratique du frottis sanguin et de la goutte épaisse [79].

- | | |
|--|----------------------------|
| 1: Nettoyage du doigt | 2: Piqûre du bout du doigt |
| 3: Dépôt d'une goutte de sang | 4: Réalisation du frottis |
| 5: Réalisation de la goutte épaisse | 6: Etiquetage de la lame |
| 7: Lame mixte correctement réalisée (goutte épaisse et frottis). | |

VII-2-2 QBC Malaria Test ou *Quantitative Buffy Coat*

Le principe de cette technique microscopique de fluorescence repose sur l'utilisation d'un fluorochrome, l'acridine orange, capable de se fixer sur le noyau (ADN) du parasite. La recherche du *Plasmodium* se fait dans 50 µl de sang recueillis dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation (gravimétrie) et lecture au microscope à épifluorescence (lumière ultraviolette) [101]. Cette technique de concentration est sensible, comparable à la GE pour des infections supérieures à 100 parasites/µl. La lecture est plus rapide (1 à 3 minutes), aisée et le test est adapté à l'urgence [93 ; 101]. Mais, le QBC ne permet pas le diagnostic d'espèce des plasmodies, le calcul de la parasitémie et le matériel est relativement onéreux [101].

VII-2-3 Tests de diagnostic rapide (TDR)

Les TDR consistent en la détection des antigènes (Ag) palustres. Ils reposent sur le principe de l'immunochromatographie en utilisant des bandelettes sensibilisées par des anticorps monoclonaux spécifiques détectant des antigènes plasmodiaux [93 ; 101]. Les antigènes détectés sont:

- l'Histidine Rich Protein 2 (HRP2), glycoprotéine spécifique de l'espèce *P. falciparum* est produite par tous les stades érythrocytaires asexués du parasite;
- les lactates déshydrogénases (LDH) et aldolase parasitaires, enzymes glycolytiques communes aux 4 espèces plasmodiales (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*) et détectées à tous les stades sexués et asexués du parasite [101].

Les TDR sont d'exécution rapide, de lecture facile pouvant être réalisés par un personnel peu expérimenté, d'emploi facile, d'un coût accessible et leur positivité permet une prise en charge adéquate et rapide des patients. En revanche, leur négativité ne doit pas écarter le diagnostic [95 ; 101].

L'avènement des tests de diagnostic rapide ainsi que la diminution des fièvres associées à un *Plasmodium* ont poussé l'OMS à modifier la recommandation de prise en charge pour les patients chez qui le paludisme est suspecté. Ainsi du traitement présomptif, l'on est passé au traitement antipalustre basé sur un test parasitologique positif. Cette nouvelle stratégie a démontrée sa sécurité et a conduit dans une étude pilote à une réduction de la consommation des antipaludiques de plus de 75% [43].

VII-2-4 Polymerase chain reaction (PCR)

La PCR est la technique actuellement la plus sensible qui permet de détecter de très faibles parasitémies de l'ordre de 0,3 parasite/ μ l avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodial en utilisant la PCR quantitative. L'amplification du gène codant pour la petite sous unité 18S de l'ARN ribosomal permet aussi l'identification des espèces plasmodiales en cause en utilisant une "Nested" PCR [101]. Le test de PCR est d'un apport appréciable pour le suivi post-thérapeutique (notamment les essais d'efficacité des médicaments antipaludiques) en permettant de faire la différence entre réinfection et recrudescence, par l'identification de la souche plasmodiale en cause. Ce test est également utilisée pour l'étude des gènes impliqués dans la résistance aux antipaludiques [17 ; 93 ; 101]. Mais, ses exigences en matériel (sophistiqué), en personnel spécialisé et son coût font que cette technique est encore réservée aux laboratoires spécialisés [101].

VIII-TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES

VIII-1 Médicaments antipaludiques

Les antipaludiques sont des médicaments actifs vis à vis des différentes espèces d'hématozoaire humain du genre *Plasmodium*.

Parmi les produits actuellement disponibles, seuls la quinine extraite de l'écorce de quinquina et l'artémisinine (qinghaosu) provenant d'une armoise (*Artemisia annua L.*) sont naturels. Tous les autres sont des produits de synthèse chimique. Selon la phase du cycle parasitaire où l'action du médicament à lieu, on distingue deux catégories de substances:

- les schizontocides ou schizonticides;
- les gamétocytocides ou gaméticides [76 ; 89].

Tableau I: Médicaments antipaludiques [76 ; 89]

Origine	Classe pharmacologique	Molécule	Action	Site d'action
Antipaludiques naturels	Alcaloïdes du quinquina	Quinine	Schizontocides sanguins (action rapide)	Vacuole digestive
	Qinghaosu	Artémisinine		
Antipaludiques dérivés et produits de synthèse	Dérivés de l'artémisinine	Artésunate, Artéméther		
		Dihydroartémisinine		
		Artéether		
	4-Amino-quinoléines	Chloroquine		
		Amodiaquine		
		Pipéraquline		
	Aryl-amino-alcools	Halofantrine		
		Luméfantrine		
		Méfloquine		
	Antifoliques et Antifoliniques	Sulfamides (sulfadoxine, sulfalène, sulfaméthoxazole)	Sulfones (dapsone)	Schizontocides sanguins et sporontocides (action lente)
Pyriméthamine				
Proguanil				
Naphtoquinones	Atovaquone	Schizontocides sanguins (action lente)	Mitochondrie	
Antibiotiques	Cyclines (tétracycline, doxycycline)	Macrolides (erythromycine, clindamycine, spiramycine, azithromycine,)	Schizontocides sanguins	Ribosome
	Fluoroquinolones (ofloxacine)			
8-Amino-quinoléines	Primaquine	Tafénoquine	Gamétocytocides et schizontocides tissulaires	Mitochondrie

VIII-2 Schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire [24 ; 25]

Face à l'observation des niveaux croissants de résistances du *P.falciparum* aux antipaludiques usuels, la suppression des monothérapies recommandée par l'OMS et tenant compte des taux élevés d'échecs thérapeutiques à la chloroquine, la Côte d'Ivoire a adopté une nouvelle politique de prise en charge du paludisme.

Les antipaludiques recommandés et leurs indications sont contenus dans les stratégies ci-dessous:

VIII-2-1 Paludisme simple

VIII-2-1-1 En première intention

L'antipaludique de première ligne est la combinaison Artésunate+Amodiaquine à la posologie de 4 mg/kg/j d'Artésunate et 10 mg/kg/j d'Amodiaquine base pendant 3 jours consécutifs.

VIII-2-1-2 En deuxième intention

En cas de non disponibilité ou de contre-indication de l'association Artésunate+Amodiaquine, recourir à l'association Artéméther+Luméfantrine (6 doses) à la posologie de 4 mg/kg/j d'Artéméther + 24 mg/kg/j de Luméfantrine pendant 3 jours.

Lorsque les traitements de première et de deuxième intention ne sont pas disponibles, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande d'utiliser :

l'Artésunate+Méfloquine, la Dihydroartémisinine+Pipéraquine,
l'Artésunate+Sulfadoxine-Pyriméthamine.

D'autres molécules déjà enregistrées sont laissées à la discrétion des prescripteurs. Ce sont: l'Artésunate+Naphtoquine;
l'Artésunate+Sulfaméthoxypyrazine+Pyriméthamine;
la Dihydroartémisinine+Pipéraquine+Triméthoprime;
l'Amodiaquine+Sulfaméthoxypyrazine.

VIII-2-1-3 Chez la femme enceinte

En particulier, chez la femme enceinte, en raison du risque élevé de paludisme grave pendant la grossesse, le paludisme simple est une urgence et requiert un traitement très efficace.

La quinine par voie orale est recommandée dans le traitement du paludisme de la femme enceinte à la posologie de 25 mg/kg/j en 3 prises pendant 5 à 7 jours.

VIII-2-2 En cas de paludisme grave

L'antipaludique à utiliser est la Quinine à la posologie de:

- 8 mg/kg de quinine-base par perfusion 3 fois le premier jour,
- poursuivre à partir du 2^{ème} jour avec 24 mg/kg de quinine base à répartir en au moins 2 perfusions (pendant 4 à 6 jours).

La dose journalière maximale est de 24 mg/kg de quinine base.

Dès que l'état du malade le permet après trois jours de perfusion, il faut faire le relais par la quinine orale à raison de 25 mg/kg/jour.

En cas de contre-indication de la quinine (hémoglobinurie) ou de la perfusion (anémie sévère), utiliser de l'Artéméther injectable:

- enfants: 3,2 mg/kg en IM le 1^{er} jour, puis 1,6 mg/kg par jour pendant 3 jours jusqu'à ce que le malade puisse prendre un traitement par voie orale.
- adultes: 160 mg en IM le 1^{er} jour puis 80 mg les jours suivants.

La référence: dans les Etablissements Sanitaires de Premier Contact (ESPC), pour toute personne, particulièrement les enfants âgés de moins de 5 ans devant être référés (convulsion, coma, trouble neurologique, hyperthermie, vomissements répétés), faire:

- la goutte épaisse et le frottis sanguin d'orientation;
- un traitement pré-référentiel comprenant un antipyrétique et un dérivé de l'artémisinine par voie rectale (suppositoire), puis référer le malade.

En cas de difficulté de référence, il faut administrer les sels de quinine par voie intramusculaire ou par voie intra-rectale en plus d'un antipyrétique.

IX-CHIMIORESISTANCE

IX-1 Définition

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini en 1965 et 1973 la résistance comme la capacité d'une souche plasmodiale à survivre et/ou à se

multiplier en dépit de l'administration et de l'absorption d'un médicament donné à doses égales ou supérieures à celles habituellement recommandées mais dans les limites de la tolérance du malade. Il a été ajouté en 1986 que la forme active du médicament devait pouvoir atteindre le parasite ou accéder à l'intérieur de l'érythrocyte infecté pendant la durée nécessaire à son action normale [89].

Il s'agissait de tenir compte du fait que les individus pouvaient différer par leur capacité à métaboliser les antipaludiques comme les sulfonamides et les sulfones, que les molécules antipaludiques pouvaient se lier fortement aux protéines plasmatiques et que des médicaments administrés de façon simultanée pouvaient avoir un effet antagoniste sur l'efficacité de l'antipaludique. Pour des raisons historiques et pratiques, la définition de la résistance est donc essentiellement clinique et parasitologique [89].

IX-2 Historique: chronologie d'émergence et de diffusion de la résistance (figure 7)

La résistance des *Plasmodiums* humains aux antipaludiques de synthèse a été observée peu de temps après que l'usage de ces médicaments se soit répandu.

La chloroquine a fait son apparition après la seconde guerre mondiale, efficace, rapide et bon marché, elle s'est imposée comme un incontournable antipaludique. Cependant dès les années 1950, la chloroquinorésistance est apparue simultanément le long de la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge et celle entre le Panama et la Colombie. Cette chimiorésistance va plus tard se propager dans toute l'Asie du sud-est et l'Amérique du sud, migrer vers l'Afrique orientale dans les années 1970 puis se répandre dans toute l'Afrique dans les années 1990 [88]. De même la résistance à la pyriméthamine a été détectée à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge dans les années 1960 et s'est ensuite propagée à d'autres régions d'Asie et à l'Afrique. Les autres

molécules antipaludiques ne sont pas épargnées y compris les derniers nés: les dérivés de l'artémisinine dont des résistances ont été observées déjà en Asie du sud-est avec pour point de départ la région ouest du Cambodge, le long de la frontière avec la Thaïlande, où les premiers cas confirmés furent observés en 2006 [89 ; 118].

En Côte d'Ivoire, les cas de résistance à la chloroquine ont été relatés pour la première fois à Adzopé, en 1986, et confirmés en 1987 [75].

Des taux de chloroquinorésistance supérieur au seuil critique de 25% ont été enregistrés à Abidjan avec les travaux menés par Koné M et Penali et al., respectivement en 1988 et 1989; de même à Taï avec les travaux de Henry et al. en 1992 [84]. A Aboisso un taux d'échec thérapeutique de *P. falciparum* à la chloroquine de plus de 50% fut rapporté en 2000 [84]. Face à cette baisse d'activité de la chloroquine sur les isolats de *P. falciparum*, il a été procédé à son remplacement dans le traitement de première intention du paludisme non compliqué ainsi que dans la chimioprévention par l'utilisation étendue des anti-malariques alternatifs, notamment l'association pyriméthamine-sulfadoxine.

En pratique cette recommandation n'était pas observée dans toute sa rigueur et la chloroquine continuait d'être utilisée au sein de nos populations [32 ; 81].

Ces pratiques ont exacerbé la pression médicamenteuse, contribuant à l'expansion de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine dans le pays.

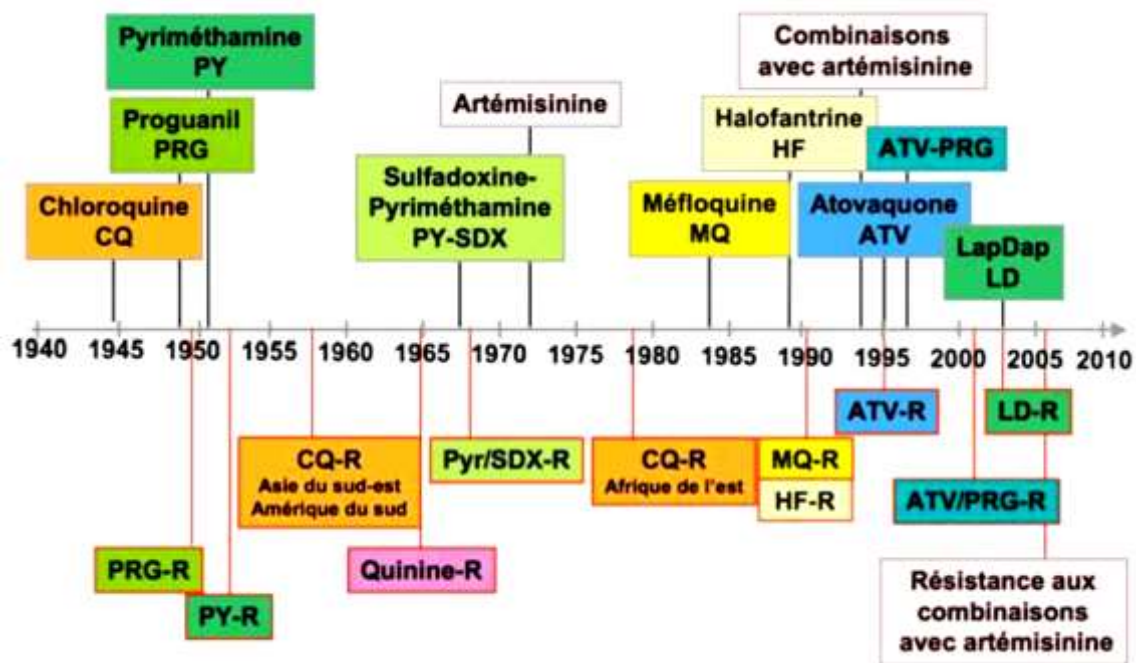


Figure 7: Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de *Plasmodium falciparum* [89].

IX-3 Mécanisme de résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques

Nonobstant les efforts consentis pour la découverte de nouveaux médicaments antiplasmodiaux et la mise en place effective de combinaisons thérapeutiques antipaludiques, *P. falciparum* s'adapte en permanence et développe des résistances [89]. Cela grâce à sa grande diversité génétique due à un taux élevé de mutations dans son génome et par les masses très importantes de parasites portés par les sujets infectés.

Des études récentes basées sur la biologie moléculaire ont montré que des mutations ponctuelles sur certains gènes au niveau de certains chromosomes du génome du parasite sont responsables des modifications physiologiques conduisant à la résistance. Ces gènes sont désignés comme marqueurs moléculaires de la résistance de *P. falciparum* [34].

•*P. falciparum* chloroquine-resistance transporter gene (*pfcr*t)

Le gène *pfcr*t situé sur le chromosome 7 code une protéine de transport de la membrane de la vacuole digestive où s'accumule normalement la chloroquine (dans cette vacuole, la chloroquine base faible se concentre sous sa forme diprotonée et se lie à l'hème libre empêchant sa dégradation en pigment malarique). La mutation Lys76Thr du gène *pfcr*t (remplacement d'un acide aminé Lysine par une thréonine au niveau du codon 76) est associée à la résistance à la chloroquine au point qu'elle est présente dans toutes les souches résistantes [34]. Il existe plusieurs hypothèses concernant la fonction de PfCRT, la protéine de transport de la membrane de la vacuole digestive codée par *pfcr*t. PfCRT mutée pourrait soit expulser activement la chloroquine de la vacuole digestive soit altérer le pH vacuolaire [89].

•*P. falciparum* multidrug-resistance 1 gene (*pfmdr* 1)

Le gène *pfmdr* situé sur le chromosome 5 code la P-glycoprotein (*P gh*1). C'est une protéine de la superfamille des ABC transporteurs, homologue des pompes d'efflux de médicaments présentes dans les cellules résistantes aux anticancéreux. Sa mutation Asn86Tyr a été associée à la résistance à l'amodiaquine. Cette mutation a aussi été associée dans une moindre mesure à la résistance à la chloroquine. L'augmentation du nombre de copies du gène *pfmdr*1 (de 1 à 2 copies ou plus) a été associée à la résistance aux endoperoxydes (dérivés de l'artémisinine; évidence *in vitro*) et aux arylaminoalcools comme la méfloquine, l'halofantrine ou la luméfantrine [34].

•*P. falciparum* dihydrofolate reductase gene (*pfdhfr*)

Pfdhfr est le gène sur le chromosome 4 qui code la dihydrofolate réductase (DHFR), une enzyme de la voie des folates qui est essentielle à la

synthèse de l'ADN. Elle est inhibée par les antifoliniques comme la pyriméthamine et le cycloguanil dont elle est la cible moléculaire.

La mutation Ser108Asn du gène de la DHFR est associée à la résistance de *P. falciparum* aux antifoliniques. Les mutations additionnelles Asn51Ile, Cys59Arg ou Ile164Leu augmentent cette résistance, l'association des quatre mutations étant responsable du niveau le plus élevé de résistance aux antifoliniques et à l'association sulfadoxine-pyriméthamine. La triple mutation des codons 108, 51 et 59 est souvent observée en Afrique ou en Asie chez les souches résistantes à la sulfadoxine-pyriméthamine. Elle est le meilleur facteur prédictif de la résistance *in vivo* à la sulfadoxine-pyriméthamine.

La combinaison des mutations Ser108Thr et Ala16Val est associée à la résistance au cycloguanil (métabolite actif du proguanil) sans être associée à la résistance à la pyriméthamine. La combinaison de la mutation Ser108Thr avec les autres mutations de la DHFR (codons 51, 59 et 164), est généralement associée à une résistance au cycloguanil [34].

• *P. falciparum* dihydroptéroate synthétase gene (*pf dhps*)

La dihydroptéroate synthétase (DHPS) est une autre enzyme de la voie des folates qui est inhibée par les sulfones et sulfamides comme la sulfadoxine et la dapsonne dont elle est la cible moléculaire. Les antifoliniques et les sulfamides agissent à deux niveaux de la même voie métabolique, ce qui explique l'effet synergique qu'ils ont en association. Les mutations Ser436Ala, Ser436Phe, Ala437Gly et Lys540Glu du gène *dhps* confèrent une résistance à la sulfadoxine.

La combinaison de la triple mutation *dhfr* Ser108Asn + Asn51Ile + Cys59Arg et de la double mutation *dhps* Ala437Gly + Lys540Glu (quintuple mutation) multiplie le risque de résistance *in vivo* à la sulfadoxine-pyriméthamine par 5 [34].

•*P. falciparum* cytochrome b gene (*pfcytb*)

Pfcytb (génome mitochondrial) code le cytochrome b qui est la cible moléculaire de l'atovaquone. Ses mutations Tyr268Asn et Tyr268Ser induisent une diminution très importante de la sensibilité du cytochrome à l'atovaquone et sont associées à la résistance du parasite à cette molécule. Ces mutations sont très rares dans les populations générales de *P. falciparum* et elles ne sont généralement détectées qu'à l'occasion des échecs thérapeutiques ou prophylactiques de la combinaison atovaquone-proguanil [34].

•*P. falciparum* sodium/hydrogen exchanger gene (*pfhne-1*)

pfhne-1 code une protéine de transport de proton (H⁺) qui pourrait réguler le pH cytoplasmique ou de la vacuole digestive du parasite. Des perturbations de ce pH liées à ce transporteur pourraient altérer l'activité de la quinine [34].

•*P. falciparum* multidrug resistance associated protein gene (*pfmrp*)

Le gène *pfmrp* (chromosome 1) code un ABC transporteur de la membrane vacuolaire qui pourrait être un transporteur de glutathion conjugué aux catabolites toxiques de la dégradation de l'hème. Deux mutations His191Tyr et Ser437Ala semblent être associées à une diminution de sensibilité *in vitro* à la chloroquine, à la quinine et à l'amodiaquine. De plus, une autre mutation Lys1466Arg serait impliquée dans la sensibilité à l'association sulfadoxine-pyriméthamine. *pfmrp* serait aussi un transporteur de folates et la forme mutée 1466Arg permettrait un efflux plus important des folates intraérythrocytaires, diminuant ainsi la compétition entre les folates et la pyriméthamine [34].

- *P. falciparum* sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase6 (*pfserca*)

pfserca code la sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase6 qui avait été identifiée expérimentalement comme une cible possible des dérivés de l'artémisinine. En 2002-2003, la mutation Ser769Asn de ce gène a été trouvée associée à une diminution de la sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* à l'artéméther (concentration inhibitrice 50% > 30 nmol/l) en Guyane mais pas au Cambodge ni au Sénégal. Cette mutation n'a pas été trouvée associée à la résistance *in vivo* à l'artésunate à la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande. De plus, ce gène présente une grande diversité génétique qui serait associée à des zones géographiques [34].

- *P. falciparum* tetracycline resistance TetQ gene (*pftetQ*) et *P. falciparum* multidrug transporter gene (*pfmdt*)

pftetQ coderait une protéine de la famille des GTPases et possède des similitudes avec des gènes impliqués dans la résistance de bactéries aux cyclines. *pfmdt* coderait une protéine de transport membranaire de médicaments analogues à la tetracycline resistance protein TetA, une pompe d'efflux responsable de la résistance de bactéries à la doxycycline. Un nombre de copies supérieur à un du gène *pftetQ* ou du gène *pfmdt*, ainsi qu'un nombre de répétitions inférieur à trois d'un motif de six acides aminés (KYNNNN) de la protéine codée par *pftetQ* ont été trouvés associés à une diminution de la sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* à la doxycycline. Aucune résistance *in vivo* de *P. falciparum* à la doxycycline n'a cependant encore été décrite à ce jour [34].

- gène *K13-hélice* ou *Kelch PF3D7-1343700*

Récemment, en utilisant le séquençage du génome entier d'une lignée d'Afrique du *Plasmodium falciparum* résistant et des isolats cliniques du

Cambodge, les chercheurs ont montré que des mutations sur le gène K13-hélice sur le chromosome 13 étaient étroitement associées à la résistance *in vitro* et *in vivo* aux dérivés d'artémisinine [7]. Ainsi un marqueur moléculaire de résistance aux dérivés d'artémisinine est clairement identifié.

IX-4 Facteurs favorisant la survenue et la propagation de la chimiorésistance

L'apparition de la chimiorésistance de *P. falciparum* nécessite l'intervention de trois facteurs principaux: le parasite, l'antipaludique et l'hôte humain [15 ; 35].

Des études génétiques effectuées sur les isolats de *P. falciparum* (formes asexuées sanguines) ont montré une mixité de l'infestation par *P. falciparum*: des parasites sensibles coexistant avec des parasites résistants à des degrés différents [35]. Ainsi l'utilisation de faibles doses d'antipaludiques (doses prophylactiques ou infra-thérapeutiques lors d'une automédication notamment), va sélectionner, chez le malade, des parasites asexués résistants. La rapidité de cette sélection est directement proportionnelle à la pression médicamenteuse, au nombre de parasites exposés, au taux de mutation chez les parasites et augmente également avec la longueur de la demi-vie de l'antipaludique utilisé [15 ; 35].

En zone d'endémie palustre, cette sélection va être suivie ou non de l'apparition de la résistance de *P. falciparum* à l'antipaludique; cela dépendant de l'état de l'immunité antipalustre du sujet vis-à-vis de cette espèce.

IX-4-1 Pression médicamenteuse

Des études ont montré que lorsque la résistance à un médicament domine dans une localité, le fait de continuer à utiliser ce médicament va conférer un avantage sélectif aux plasmodies porteuses des gènes de la résistance et conduira

à des taux de transmission plus élevés de ces plasmodies pharmacorésistantes. Cela entraîne une propagation rapide de la pharmacorésistance par le biais de deux mécanismes:

- l'utilisation du médicament conduit à avoir un plus grand nombre de gamétocytes circulants dans les infestations résistantes que dans les sensibles, la résistance est alors associée à une recrudescence;
- les gamétocytes portant les gènes de la résistance sont plus infectants pour les moustiques. Ils produisent des densités d'oocystes plus élevées chez les moustiques et infectent une plus grande proportion de moustiques que ceux portant des gènes sensibles [35].

IX-4-2 Mouvements des populations

Ils jouent un rôle important dans la propagation géographique de la chimiorésistance de *P. falciparum*. Cette propagation se fait selon deux modalités:

- le déplacement des porteurs de gamétocytes avec des gènes chimiorésistants dans une zone d'endémie palustre, en période de transmission, va permettre l'apparition de la résistance dans la population autochtone non immune;
- la migration d'une population non immune dans une zone de haute endémie palustre où circulent les parasites résistants, va permettre l'apparition de la résistance au sein de cette population [35].

IX-4-3 Vecteurs anophéliens

La transmission des parasites chimiorésistants dans la population humaine étant assurée par les anophèles, la propagation de la résistance va augmenter avec la fréquence des contacts homme-anophèles. C'est ainsi qu'en Afrique Centrale, "région où la transmission du paludisme est la plus intense du monde", une prévalence élevée de chloroquinorésistance avait été observée l'année même

de son apparition [35 ; 89]. Les anophèles interviennent en plus dans l'augmentation du niveau de chloroquinorésistance.

Lors de transmission par l'anophèle de parasites génétiquement différents, avec des gènes chloroquinorésistants, il peut arriver grâce au phénomène d'hybridation, que plusieurs de ces gènes se retrouvent chez le même parasite, lui conférant ainsi un degré de résistance élevée [35]. Ils interviennent également dans l'apparition de polychimiorésistance, toujours par le phénomène d'hybridation.

IX-4-4 Degré d'immunité de la population

La population non immune ou faiblement immune est la population à haut risque pour la morbidité et la mortalité liées au paludisme, donc le groupe cible pour le traitement et la prophylaxie de cette maladie. C'est principalement sur elle que va s'exercer la pression sélective d'antipaludique (chloroquine notamment). Cette dernière va conduire à des cas de paludisme à *P.falciparum* chimiorésistants, avec ou sans accès, avec apparition de gamétocytes porteurs de gènes chimiorésistants, source de contamination des anophèles vecteurs.

La composition de cette population varie avec le niveau d'endémie palustre. Dans les zones de forte transmission où l'immunité de prémunition s'acquiert très tôt, elle est représentée par les nourrissons et les jeunes enfants. En zone de faible transmission où l'immunité s'acquiert très lentement, ou pas du tout, elle est très importante, concernant en outre les grands enfants et les adultes [35].

IX-5 Méthodes d'évaluation de la chimiorésistance

Quatre approches méthodologiques permettent d'évaluer la chimiorésistance du *Plasmodium* dans une zone géographique donnée. Ce sont les tests d'efficacité thérapeutique ou tests *in vivo*, les tests de chimiosensibilité *in vitro*, les tests moléculaires d'étude des gènes impliqués dans la résistance et

les tests de biodisponibilité par dosage des antipaludiques dans le sang du malade [13].

IX-5-1 Tests de chimiosensibilité *in vitro*

Le principe des tests de chimiosensibilité *in vitro* (paludogramme) consiste à mesurer la réponse du *Plasmodium* en culture en présence de concentrations croissantes de médicaments antipaludiques en dehors des contextes pathologiques et immunologiques de l'organisme hôte [13 ; 17]. On distingue:

- les tests optiques dont le micro-test OMS et le semi-micro-test de Le Bras (résultats exprimés en CI50 ou CI90);
- les tests isotopiques dont le micro-test isotopique de Desjardins et le semi-micro-test isotopique de Le Bras et Deloron où les résultats sont donnés en coups par minute (CMP) et l'activité du médicament est exprimé en CI50 ou en CI90;
- les tests colorimétriques notamment le test enzymatique à la lactate déshydrogénase (pLDH) de Makler et celui à la protéine riche en histidine 2 (HRP 2);
- le test de cytométrie en flux;
- le test de microfluorimétrie (Picogreen, Sybrgreen) [12 ; 15].

Mais ces tests sont coûteux, de réalisation relativement délicate devant se faire dans des conditions d'asepsie rigoureuse.

On peut également tester de cette façon de nombreux médicaments expérimentaux (nouveaux antipaludiques de synthèse ainsi que des extraits de plantes à activité antipaludique issues de la pharmacopée traditionnelle). Toutefois, en partie parce que ces tests *in vitro* ne tiennent pas compte des facteurs de l'hôte, la corrélation entre les résultats des tests *in vitro* et *in vivo* n'est pas systématique et n'est pas bien comprise. De plus, les différents isolats

plasmodiaux peuvent s'adapter différemment en culture, ce qui peut modifier les résultats du test. Par exemple, si une souche résistante s'adapte moins bien en culture et meurt donc plus tôt, le résultat est une surestimation de sa sensibilité. Les promédicaments, tels que le proguanil, qui doivent être convertis en métabolites actifs chez l'hôte humain ne peuvent être testés, et il est aujourd'hui possible d'évaluer *in vitro* la sensibilité de *P. ovale* et *P. malariae* en utilisant un protocole modifié du micro-test OMS, ce qui était précédemment irréalisable à cause des difficultés rencontrées pour cultiver ces espèces [15 ; 35 ; 102].

IX-5-2 Tests de résistance *in vivo* ou test d'efficacité thérapeutique

Les tests *in vivo*, techniques de base pour déceler la résistance, visent à évaluer directement l'efficacité thérapeutique chez les malades.

Depuis 2001, l'OMS recommande un seul protocole standardisé dans le monde entier dont l'objectif prioritaire est de fournir des données factuelles pour éclairer l'élaboration de lignes directives et/ou de politiques relatives au traitement du paludisme non compliqué. Ainsi le protocole d'étude de l'efficacité thérapeutique est destiné à déterminer l'efficacité d'un schéma thérapeutique donné dans le but d'établir s'il conserve son utilité ou s'il doit être remplacé pour le traitement de routine du paludisme non compliqué [76 ; 77].

Il constitue la méthode de base pour évaluer la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques.

Ce protocole qui tient compte à la fois des réponses clinique et parasitologique exige une durée minimale de suivi de 14 jours dans les régions à transmission intense et de 28 jours dans celles à faible et moyenne transmission. En cas de suivi de 28 jours, des tests moléculaires devront être réalisés afin de distinguer une recrudescence parasitologique d'une réinfestation. Le seuil de densité parasitaire minimal pour l'inclusion dans un test *in vivo* est habituellement de

2000 trophozoïtes/ μ l de sang en zones de transmission intense et de 1000 trophozoïtes/ μ l en zones de transmission faible à modérée [77].

Après détermination de la densité parasitaire chez un sujet malade fébrile (température $>37,5^{\circ}\text{C}$), la dose normale d'antipaludique est administrée et l'évaluation de la température et de la parasitémie est suivi pendant 14 à au moins 28 jours selon le mode de suivi.

Le suivi clinique et parasitologique (éventuellement hématologique) est réalisé au terme duquel l'évolution clinique et parasitologique du malade est classée en quatre types de réponses: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA), Echec Thérapeutique Précoce (ETP), Echec Thérapeutique Tardif (ETT) subdivisé en Echec Clinique Tardif (ECT) et Echec Parasitologique Tardif (EPT) [tableau II].

Les tests d'efficacité thérapeutique permettent également d'obtenir des données épidémiologiques et cliniques du paludisme sur le terrain. Cependant, certains paramètres peuvent entraver leur réalisation ou biaiser l'appréciation du niveau de résistance. Ce sont: les difficultés liées au suivi des patients avec parfois un nombre élevé de perdus de vue; les cas de violation du protocole (automédication d'antipaludiques de synthèse ou à base de plantes durant le suivi) ou de retrait du consentement éclairé par les malades; l'influence de la prémunition antipalustre; la prise antérieure d'antipaludiques; les troubles d'absorption intestinale et les troubles de métabolisation du médicament [77 ; 109].

Tableau II: Classification des réponses au traitement [77].

Echec thérapeutique précoce (ETP)

REGION DE TRANSMISSION INTENSE

Apparition de signes de danger ou de paludisme grave aux jours 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie
Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire
Parasitémie au jour 3 et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$
Parasitémie au jour 3 $\geq 25\%$ par rapport à celle du jour 0

REGION DE TRANSMISSION FAIBLE A MODEREE

Apparition de signes de danger ou de paludisme grave aux jours 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie
Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire
Parasitémie au jour 3 et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$
Parasitémie au jour 3 $\geq 25\%$ par rapport à celle du jour 0

Echec thérapeutique tardif (ETT)

REGION DE TRANSMISSION INTENSE

- Echec clinique tardif (ECT)

Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce

Présence d'une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, n'importe quand entre Jour 4 et jour 14, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce

- Echec parasitologique tardif (EPT)

Présence d'une parasitémie au jour 14 et température axillaire $< 37,5^{\circ}\text{C}$, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce ou d'Echec clinique tardif

REGION DE TRANSMISSION FAIBLE A MODEREE

- Echec clinique tardif (ECT)

Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce

Présence d'une parasitémie et température Axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, (ou antécédent de fièvre) n'importe quand entre Jour 4 et jour 14, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce

- Echec parasitologique tardif (EPT)

Présence d'une parasitémie n'importe quand entre jour 7 et jour 28, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce ou d'Echec clinique tardif

Réponse clinique parasitologique adéquate (RCPA)

REGION DE TRANSMISSION INTENSE

Absence de parasitémie au jour 14, quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce, d'Echec clinique tardif ou d'Echec parasitologique tardif

REGION DE TRANSMISSION FAIBLE A MODEREE

Absence de parasitémie au jour 28, quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce, d'Echec clinique tardif ou d'Echec parasitologique tardif

IX-5-3 Tests moléculaires

Ces dernières années, des tests moléculaires ont été mis au point pour détecter les mutations ou amplifications des gènes plasmodiaux associées à la résistance aux antipaludiques comme moyen supplémentaire d'évaluer le degré de pharmacorésistance. Il s'agit de techniques de biologie moléculaire utilisées pour la mise en évidence des mutations génétiques de l'ADN du parasite responsables de la résistance et la technique communément utilisée est la PCR [13].

La technique de PCR permet d'analyser le polymorphisme des gènes identifiés comme pouvant jouer un rôle dans la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques. Cette étude se fait soit par séquençage soit par digestion enzymatique au niveau des sites de restriction d'un fragment d'ADN plasmodial amplifié. Cette amplification se fait à l'aide d'amorces spécifiques en présence d'une polymérase [13 ; 76]. On peut ainsi définir le caractère sauvage ou muté du gène et éventuellement corréler la proportion d'isolats mutés au niveau de résistance de *P. falciparum* à un antipaludique donné [13].

IX-5-4 Tests de biodisponibilité [13]

Le dosage des antipaludiques dans le sang permet de déterminer la dose de médicament réellement résorbée par le sujet et donc un taux plasmatique compatible avec une bonne absorption du médicament. Ce test couplé aux tests *in vivo* permet d'apprécier l'influence des paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques sur la réponse clinique et parasitologique. L'on peut ainsi mieux évaluer la chimiosensibilité de *P. falciparum* au sein d'une population donnée. La technique de référence la plus sensible et la plus fiable parmi les méthodes de dosage est la chromatographie liquide de haute performance (CLHP). Toutefois, après la lyse des hématies, un dosage colorimétrique au spectrophotomètre de la concentration de l'antipaludique peut aussi être réalisé.

Mais, cette méthode est beaucoup moins sensible et moins spécifique que la CLHP.

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE EXPERIMENTALE

I-MATERIEL ET METHODES

I-1 Zone d'étude

I-1-1 Données géographiques

L'étude a été réalisée dans la ville de San Pedro, chef-lieu de région du district du Bas-Sassandra dans le sud-ouest de la Côte d'Ivoire.

Située à environ 350 km d'Abidjan la capitale économique, San Pedro est la troisième ville du pays et un de ses quartiers, le Bardot, est considéré comme le plus grand bidonville de toute l'Afrique de l'ouest [49 ; 58].

La population de San Pedro était estimée à environ 422 000 habitants selon le recensement général de la population et de l'habitation en 1998 avec un taux d'accroissement de 8,9%, taux le plus élevé en Côte d'Ivoire (Institut National de la Statistique, 2000) [53]. Cette population a considérablement augmenté ces 15 dernières années à cause de l'afflux de réfugiés venus du Libéria et de la Sierra Léone et aussi des déplacés suite à la crise militaro-politique qu'a connu le pays.

Le relief relativement plat (plateau), avec une juxtaposition de petites collines de faibles hauteurs et une végétation de type hyper ombrophile, est traversé par plusieurs cours d'eau: le Sassandra, la Zozoro et le Cavally. Quant au climat, il est de type tropical humide avec un faciès littoral, caractérisé par quatre saisons, dont une grande saison des pluies (avril à mi-juillet) et une petite (septembre à novembre), une grande saison sèche (décembre à mars) et une petite (mi-juillet à septembre). Cette zone est caractérisée par une pluviométrie moyenne relativement abondante, allant de 1203,6 mm à 1392 mm de pluie par an, et une température moyenne mensuelle d'environ 26°C [49 ; 58].

I-1-2 Environnement, niveau d'assainissement et structures socio-sanitaires

Le site de San Pedro est caractérisé par deux phénomènes environnementaux importants: la présence de nombreuses et vastes zones marécageuses et la

présence d'une cordillère de collines séparant la ville du littoral marin. Compte tenu de la pluviométrie de la région, les inondations sont fréquentes: les lits des lacs, des lagunes et des rivières débordent régulièrement [58].

La ville est dotée de deux types d'assainissements, l'un relevant de l'initiative publique, l'autre de celle des ménages.

L'assainissement collectif tient pour l'essentiel à la production de réseaux lors des opérations d'ensembles immobiliers et est constitué de canalisations, de stations de traitement des eaux usées avant leur rejet dans les plans d'eau. Il existe parallèlement un réseau de canalisation avec rejet direct sans épuration. D'une manière générale, ces réseaux privés de curage sont actuellement délabrés ou hors d'usage, et seules quelques canalisations de la zone industrielle entretenues par les entreprises subsistent.

L'assainissement individuel est constitué de fosses septiques et puits perdus individuels notamment dans les quartiers Bardot sud, Sotref et Zimbabwe.

Ainsi, la ville de San Pedro souffre de véritables lacunes d'assainissement.

Le ramassage des ordures ménagères qui doit être assuré par les services techniques de la mairie est quasi-inexistant, occasionné par le mauvais état de la voirie. Les ordures sont alors déversées à même le sol dans les quartiers. Les décharges actuelles ne sont pas aux normes de salubrité et concernant les travaux de constructions de l'incinérateur de déchets du programme de management environnemental, ils n'ont été effectués qu'à 50% [41].

L'absence de canalisation pour évacuer les eaux usées et pluviales, occasionne une présence permanente de nombreux points d'eau stagnante. Le manque de viabilisation avec les quartiers précaires dont Bardot, le plus grand bidonville de l'Afrique de l'ouest où une forte densité de population s'y concentre avec des habitats inadéquats, forme le nid d'une promiscuité criarde [58].

Ces différents facteurs additionnés aux conditions de pluviométrie et de température favorisent la prolifération de l'anophèle femelle et partant la

transmission permanente du paludisme d'où le choix de cette localité comme lieu de la présente étude.

Les structures publiques de santé de la ville de San Pedro sont composées:

- du centre hospitalier régional (CHR),
- du centre de protection maternelle et infantile (PMI),
- des dispensaires urbains,
- du service de santé scolaire et universitaire (SSSU),
- du district de santé rurale,
- et de l'antenne de l'institut national d'hygiène publique.

Quant aux infrastructures sanitaires privées, il s'agit des:

- cliniques privées,
- infirmeries privées,
- officines privées de pharmacie,
- et grossistes répartiteurs de produits pharmaceutiques.

I-1-3 Activités économiques

San Pedro est le 2^{ème} pôle économique de la Côte d'Ivoire après Abidjan en raison de son port, deuxième du pays et premier port mondial pour les exportations de fèves de cacao avec plus de la moitié de la récolte ivoirienne qui y transite [41 ; 58]. Cette ville est riche dans l'exportation du bois, du café, de l'hévéa, de l'huile de palme mais également en raison de la présence de nombreuses industries, des activités touristiques et de la pêche. Ces activités en font une des villes les plus dynamiques du pays attirant les demandeurs d'emploi dans les divers domaines qu'elle regorge [49 ; 58].

I-2 Matériel

I-2-1 Période et lieux d'étude

Il s'agit d'une étude initiée par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) en collaboration avec le Centre de Diagnostic et de

Recherche sur le SIDA et les affections opportunistes (CeDReS) et le Département de parasitologie-mycologie de l'unité de formation et de recherche (UFR) des sciences pharmaceutiques.

L'étude s'est déroulée du 20 juin au 06 septembre de l'année 2012 à San Pedro, un site sentinelle de surveillance de la chimiorésistance de *P. falciparum* en Côte d'Ivoire. Dans cette ville balnéaire de la zone du littoral et forestière du sud-ouest, les deux centres de santé les plus fréquentés ont été retenus pour y réaliser l'enquête: le centre hospitalier régional (CHR) et le dispensaire urbain de Bardot.

I-2-2 Population d'étude

Elle était constituée par les patients venus en consultation au niveau des structures sanitaires retenues et présentant des signes cliniques évocateurs de paludisme simple. Après réalisation et lecture d'un frottis sanguin mixte de dépistage (goutte épaisse et frottis), la sélection des sujets a été faite selon les critères suivants:

Critères d'inclusion

Les patients devaient:

- être âgés d'au moins 2 ans quel que soit le sexe,
- avoir une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$,
- présenter un accès palustre simple à *P. falciparum*, confirmé au laboratoire,
- avoir une infestation mono-spécifique à *P. falciparum* et une densité parasitaire initiale comprise entre 2 000 et 200 000 éléments asexués/ μl de sang,
- résider dans la zone d'étude depuis au moins 1 mois et accepter d'y rester pendant la durée de l'étude,
- être capables de recevoir un traitement par voie orale (*per os*),

- avoir donné leur consentement éclairé écrit ou consentement éclairé écrit du représentant légal de l'enfant, après information et explication de l'enquête (annexe 1).

Critères de non inclusion

N'ont pas été retenus dans l'étude les patients:

- présentant les signes de paludisme grave,
- ayant des vomissements itératifs et/ou la diarrhée,
- présentant une affection concomitante fébrile aiguë ou/et une affection chronique grave, cliniquement patente,
- ayant des allergies connues à l'un des médicaments des combinaisons à l'étude,
- ayant reçu des médicaments antipaludiques dans les 7 jours précédant la consultation médicale,
- présentant un test de grossesse positif ainsi que les femmes allaitantes.

Critères d'exclusion

Au cours du suivi, l'arrêt du traitement de l'étude et/ou le retrait de l'étude devaient être envisagés dans les cas suivants:

- survenue d'effets indésirables graves,
- réponse thérapeutique non satisfaisante,
- résultats d'analyses biologiques significativement anormaux ($> 3N$),
- violation du protocole dont la prise d'autres antipaludiques en dehors du protocole (automédication),
- retrait du consentement par le patient ou son tuteur légal,
- patient perdu de vue.

Cependant, aucun patient sorti prématurément de l'essai n'était remplacé.

I-2-3 Matériel technique et réactifs de l'étude

La réalisation de cette étude a nécessité un certain nombre de produits et matériels:

- deux microscopes optiques binoculaires;
- deux sèche-cheveux;
- des lames porte-objets;
- des lancettes stériles;
- des aiguilles de prélèvements;
- du coton hydrophile;
- des gants propres;
- des thermomètres;
- des compteurs manuels de cellules;
- des balances pèse-personnes;
- des épicroâniennes vacutainerTM ;
- des corps vacutainerTM ;
- des verres jetables;
- des tubes sous vides (tube violet avec anticoagulant “EDTA”, tube rouge sec);
- des pipettes Pasteur;
- des tests de grossesse;
- des coffrets de rangement de lames;
- des béciers;
- des éprouvettes graduées;
- un chronomètre;
- une calculatrice;
- du papier de prélèvement PCR (papier buvard);
- un garrot;
- un portoir;
- un bac de coloration;
- des stylos et marqueurs;

- des cahiers d'observation des patients;
- des réactifs et produits de nettoyage:
 - une solution de Giemsa pure,
 - du méthanol,
 - de l'éthanol,
 - de l'huile à immersion,
 - de l'eau de javel,
 - du savon liquide.

I-2-4 Médicaments de l'étude

Les CTA qui ont été utilisés durant cette étude provenaient du lot de médicaments obtenus dans le cadre du projet paludisme du Fonds Mondial. Il s'agit des associations Artésunate-Amodiaquine et Artéméther-Luméfantine dont les compositions et les posologies sont les suivantes:

- Artésunate-Amodiaquine

• Composition

Au plan galénique l'association Artésunate-Amodiaquine est sous forme de comprimé dosé à 50 mg d'artésunate et 135 mg d'Amodiaquine ou dosé à 100 mg d'Artésunate et 270 mg d'Amodiaquine.

• Posologies

La posologie d'administration des doses en prise unique journalière sur 3 jours est fonction du poids corporel.

Tableau III: Posologie de l'association Artésunate-Amodiaquine

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 comprimés 100 mg/270 mg par jour pendant trois jours

- Artéméther-Luméfantine

- Composition

L'association Artéméther-Luméfántrine se présente sous forme de comprimés dosés à 20 mg d'Artéméther et 120 mg de Luméfántrine.

- Posologies

La posologie d'administration est de 2 doses journalières espacées de 8 heures sur 3 jours en fonction du poids.

Tableau IV: Posologie de l'association Artéméther-Luméfántrine

Poids	Posologie (nombre de comprimés)
5 à 14 kg	1 comprimé deux fois par jour pendant trois jours
15 à 24 kg	2 comprimés deux fois par jour pendant trois jours
25 à 34 kg	3 comprimés deux fois par jour pendant trois jours
Plus de 35 kg	4 comprimés deux fois par jour pendant trois jours

I-3-Méthodes

I-3-1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, ouverte, randomisée et contrôlée menée sur deux groupes parallèles sur les traitements du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* par les associations Artésunate-Amodiaquine et Artéméther-Luméfántrine. Cette étude a été financée par le PNLN à travers le Fonds Mondial de lutte contre le Sida, la tuberculose et le paludisme.

I-3-2 Procédures et paramètres d'évaluation

I-3-2-1 Procédures

Chaque patient répondant aux critères d'inclusion et ayant donné son consentement éclairé écrit était suivi sur 28 jours durant lesquels il a été soumis à:

- un examen clinique et physique,
- un bilan biologique,
- un test de grossesse pour les patientes en âge de procréer,

- une prise des médicaments de l'étude sur un chronogramme précis (tableau V).

Pour l'administration des médicaments, après tirage au sort de l'un des produits, les doses quotidiennes étaient données au niveau de la structure de santé et sous supervision du co-investigateur. En cas de vomissement, la même dose est ré-administrée dans les 30 minutes suivant la prise. Les patients qui présentaient des vomissements persistants ont été exclus de l'étude et immédiatement adressés au médecin de l'établissement de santé pour être pris en charge de manière appropriée avec l'instauration d'un traitement de remplacement conformément aux recommandations du PNLP.

A côté du traitement de référence de l'étude, tout autre traitement régulier pris par le patient lors de son inclusion pour une affection autre que le paludisme était noté comme médication concomitante. Il en était de même pour les médicaments associés aux antipaludiques selon l'intensité des signes cliniques: antalgiques ou antipyrétiques, vitamines, antihistaminiques en cas de prurit ou un autre traitement pour un effet indésirable survenant en cours du suivi. Etaient proscrits, tous les médicaments à activité antiplasmodiale (sulfamides, cyclines, quinolones, macrolides) car susceptibles d'influer sur l'évaluation de l'efficacité des médicaments de l'étude.

Les visites ont été réalisées selon le planning suivant (tableau V):

Tableau V: Planning des différentes visites

Jours de visites Données recherchées	J1	J2	J3	J4	J7	J14	J21	J28
Consentement éclairé	X							
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X
Antécédents médicaux et test de grossesse	X							
Traitement Artésunate-Amodiaquine	X	X	X					
Artéméther-Luméfantrine	X	X	X					
Effets indésirables	X	X	X	X	X	X	X	X
Examens parasitologiques	X	X	X	X	X	X	X	X
Hématologie et Biochimie	X			X				
PCR à l'inclusion et après si GE positive (X)	X				(X)	(X)	(X)	(X)

Chaque patient inclus dans l'étude a été soumis à une anamnèse, un examen physique complet et un bilan biologique dont une recherche parasitologique du *Plasmodium* dans le sang. L'examen physique a permis de suivre l'évolution des signes cliniques, notamment la fièvre et également l'apparition de tout nouveau signe.

Au niveau biologique, deux examens parasitologiques conventionnels ont été réalisés chez tous les patients inclus: la goutte épaisse et le frottis mince qui ont permis la détermination de la densité parasitaire et le diagnostic d'espèce aux différents jours de suivi (J1, J2, J3, J4, J7, J14, J21 et J28) pour évaluer les délais d'éradication des parasites et éventuellement de rechute ou de recrudescence parasitaire.

La densité parasitaire a été déterminée en dénombrant les trophozoïtes (X) par champ microscopique pour 200 leucocytes comptés (Y).

Pour estimer la parasitémie, nous avons utilisé les taux de leucocytes (Z) obtenus à l'hémogramme du sujet à J1 et J4.

La densité parasitaire P a été calculée selon la formule suivante: $P = X.Z/Y$.

La goutte épaisse était déclarée négative si aucune forme asexuée n'était retrouvée au bout de 15 minutes de lecture.

Des gouttes de sang ont été recueillies sur papier Whatman N°3 ou DBS avant la mise en route du traitement de l'étude et également en cas de parasitémie positive entre J7 et J28 afin de réaliser le diagnostic différentiel entre une recrudescence parasitaire et une réinfestation éventuelle. Dans ces cas, les polymorphismes des gènes *msp1* et *msp2* ont été analysés par PCR.

I-3-2-2 Paramètres d'évaluation

I-3-2-2-1 Evaluation de l'efficacité

L'efficacité du traitement administré a été évaluée dans le temps selon les paramètres suivants:

Paramètres primaires d'efficacité

- Taux de guérison à J14: il correspond à 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'infestation après élimination initiale des parasites dans le sang périphérique.

Paramètres secondaires d'efficacité

- Taux de guérison à J28: c'est 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: correspond au 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 (clairance de fièvre): correspond au temps écoulé entre la première dose du médicament et le moment où la température descend en dessous de 37,5°C pendant au moins 24 heures supplémentaires. Nous avons également déterminé l'évolution de la température et de la

parasitémie moyennes et classé la réponse au traitement suivant les critères de l'OMS [77].

Les taux de sujets apyrétiques (proportion de sujets ayant recouvré un état non fébrile) et le portage gamétocytaire (proportion de sujets porteurs de gamétocytes) ont aussi été évalués aux différents jours de contrôle.

I-3-2-2-2 Evaluation de la tolérance

Elle a consisté en la détection et l'enregistrement de tout événement clinique indésirable ainsi qu'en la surveillance des paramètres biologiques (hématologiques, biochimiques) pendant le suivi.

Evènement indésirable

Il se définit comme toute manifestation nocive (symptôme, signe physique, syndrome ou maladie) et non voulue subie par une personne participant à l'essai clinique, qu'elle soit considérée ou non comme liée aux médicaments de l'étude et quelle que soit la cause de cette manifestation, puis survenant:

- soit pendant l'étude après avoir été absent au début de l'étude,
- soit ayant été présent au début de l'étude mais semblant s'aggraver [77].

Tout évènement non grave survenant au cours de l'étude, y compris durant les fenêtres thérapeutiques (entre J1 et J28) a fait l'objet d'une évaluation de la sévérité, la fréquence, la durée, les mesures correctrices mises en route et l'évolution. Il a été aussi déterminé le degré de relation avec le traitement étudié.

Evènement indésirable grave

Il se définit comme toute manifestation nocive et non voulue, subie par une personne participant à l'essai clinique qui, quelle que soit la dose:

- entraîne le décès,
- met en jeu le pronostic vital immédiat (c'est-à-dire qu'il y a risque réel de décès au moment de survenue de l'évènement),
- entraîne l'hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation,

- entraîne une invalidité ou une incapacité, permanente ou significative,
- est une anomalie congénitale,
- autre événement médicalement important [77].

Les principaux paramètres biologiques explorés ont été:

- paramètres hématologiques: globules rouges, globules blancs, taux d'hémoglobine et taux de plaquettes;
- paramètres biochimiques: créatinine, transaminases (ASAT, ALAT), bilirubine totale.

Ainsi la tolérance globale a été appréciée à travers les données cliniques et biologiques. Elle a été:

- très bonne si aucun évènement indésirable n'a été signalé chez le patient ou constaté par le praticien, aussi bien sur le plan clinique que biologique;
- bonne en présence de résultats d'analyses biologiques peu perturbés sans manifestations cliniques perceptibles;
- modérée en présence de résultats d'analyses biologiques anormaux avec une répercussion au niveau clinique ne nécessitant pas un traitement et cédant seul;
- mauvaise en présence d'évènements indésirables graves nécessitant un arrêt du médicament de l'étude.

I-3-3 Considérations éthiques

Cette étude a été réalisée après l'accord du Comité National d'Ethique et de la Recherche.

Le consentement éclairé écrit du patient ou de son représentant légal était formellement exigé avant son enrôlement pour l'étude et cela après s'être informé suffisamment sur l'enquête à travers le formulaire d'information (objectif, nature, contraintes et risques prévisibles ainsi que les bénéfices de l'essai) à lui remis. En sus, ce dernier pouvait retirer son consentement à tout

moment, sans que cela n'affecte la qualité de sa prise en charge par le personnel de la structure sanitaire.

I-3-4 Gestion et analyse des données

Toutes les données obtenues sur le patient étaient confidentielles et soigneusement inscrites dans son cahier d'observation. Ce support a servi de document de base à la saisie informatique des données sur le logiciel SPSS version 16.0.

La comparabilité des deux groupes de traitement a été effectuée sur l'ensemble des patients inclus, par le test exact de Fisher et par le test d'indépendance du Chi-deux pour un risque α de 5% ($\alpha = 0,05$).

Le seuil de signification des tests statistiques a été fixé à 0,05 au risque α .

Ainsi l'interprétation statistique utilisant la probabilité p se fera comme suit:

- si $p \geq 0,05$, alors la différence observée n'est pas significative;
- si $p < 0,05$, alors la différence observée est significative.

Une analyse en *per protocole* a été effectuée. Elle a inclus les patients qui avaient reçu toutes les doses du traitement et qui n'avaient aucune violation du protocole jusqu'au jour 28 de fin de suivi. Les patients perdus de vue, les retraits de consentement et violations graves du protocole ont été exclus de cette analyse.

II-RESULTATS

II-1 Résultats globaux

Durant la période d'étude qui s'est étalée du 20 juin au 06 septembre 2012 dans la ville de San Pedro, nous avons reçu sur les deux sites d'étude, pour suspicion de paludisme, 487 patients dont 228 avaient une parasitémie négative et 259 une parasitémie positive (I.P = 53,2%) dont 1 patient porteur de *P. malariae* (0,4%), 1 autre porteur de *P. ovale* (0,4%) et le reste porteur de *P. falciparum* (99,2%). Parmi les sujets porteurs de *P. falciparum*, 100 patients dont la densité parasitaire était supérieure ou égale à 2000 trophozoïtes/ μ l de

sang et répondant aux critères d'inclusion ont été éligibles pour le traitement et randomisés: 50 patients dans le bras ASAQ et 50 patients dans le bras AL. Dans le bras ASAQ, 1 patient a été perdu de vue, 1 patient a violé le protocole et 1 patient a retiré son consentement. Quarante-sept patients ont été correctement suivis. Dans le bras AL, 1 patient a retiré son consentement et 49 patients ont été correctement suivis (figure 8).

Parmi les patients examinés, 7 étaient porteurs de gamétocytes à J1 dont 4 ont été éligibles (3 dans le bras ASAQ et 1 dans le bras AL) soit un indice gamétocytaire de 1,4%.

Un total de 4 cas d'interruption du protocole ont été donc recensés: qui donne un taux d'arrêt de protocole de 4% pour l'essai.

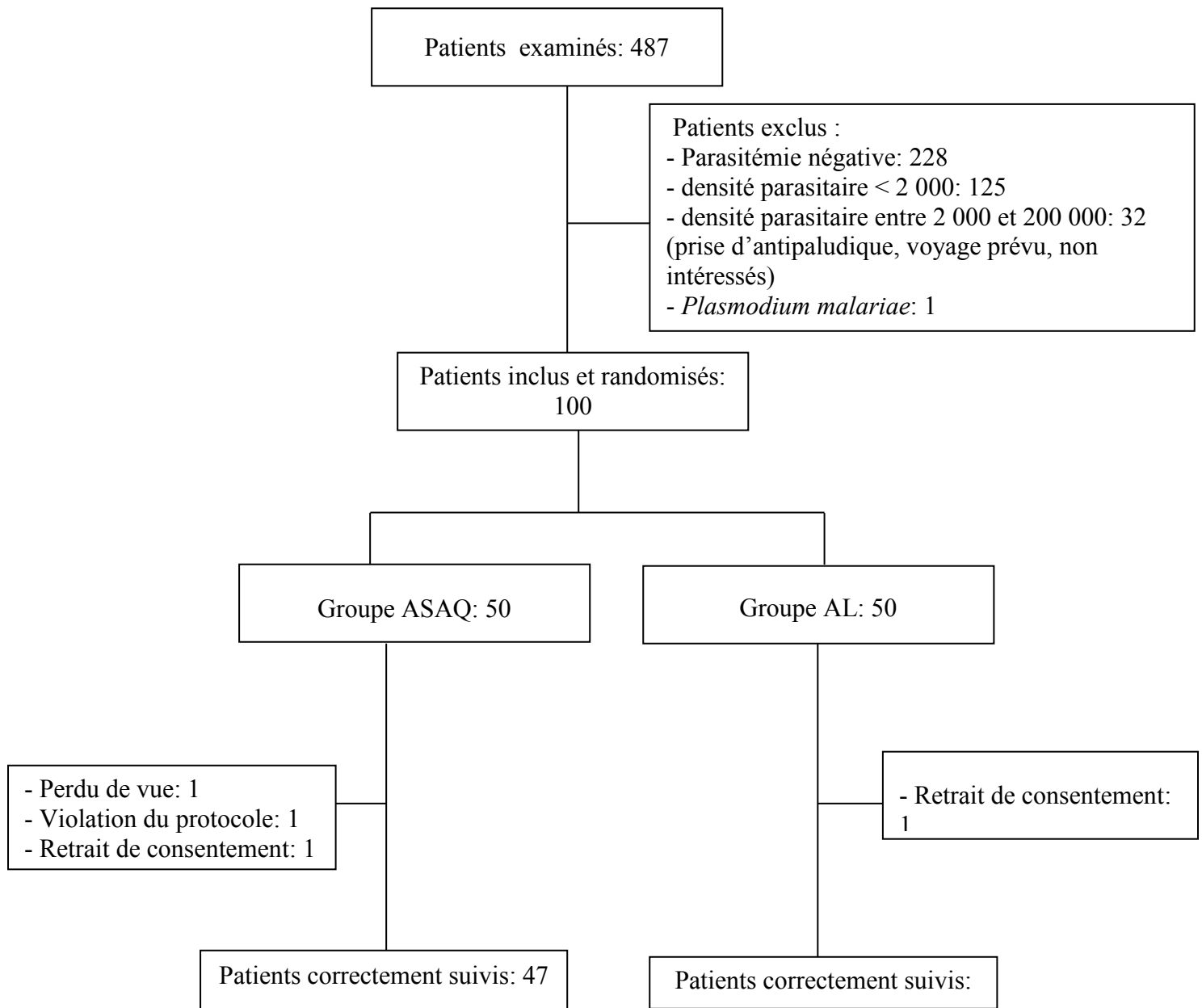


Figure 8: Profil de l'essai

II-2 Comparaison des deux groupes thérapeutiques a l'inclusion (J1)

Toutes les données socio-démographiques, cliniques, parasitologiques, hématologiques et biochimiques de l'ensemble des patients retenus et répartis par groupe thérapeutique sont résumées dans les tableaux VI et VII.

Excepté la répartition par tranche d'âge et le taux moyen de créatinine qui montraient une différence statistiquement significative, toutes les autres caractéristiques de base étaient homogènes dans les deux groupes de traitements à l'inclusion. En effet, les autres paramètres démographiques (sexe, poids) et biologiques (parasitémie, gamétocytémie, hémoglobine, globules blancs, globules rouges, plaquettes, ASAQ, ALAT et bilirubine), ainsi que les températures moyennes ne révélaient aucune différence statistiquement significative dans les deux bras de traitement.

En somme, les données socio-démographiques et de laboratoires à l'inclusion dans l'étude avaient montré que les deux groupes de traitements étaient quasiment homogènes.

Les paramètres socio-démographiques et biologiques des patients enrôlés dans l'étude sont donnés par le tableau ci-dessous:

Tableau VI: Comparaison des deux groupes thérapeutiques à l'inclusion

Paramètres sociodémographiques et biologiques	ASAQ	AL	p*
Nombres de patients	47	49	-
Sexe M, n (%)	22 (46,8)	28 (57,1)	
F, n (%)	25 (53,2)	21 (42,9)	0,31
Sex ratio (M/F)	0,88	1,33	
Age moyen (écart type) an	10,1 (9,2)	7,1 (3,9)	
Min-Max (an)	2-43	2-22	
[2-5[, n (%)	14 (29,8)	15 (30,6)	0,038
[5-15[, n (%)	25 (53,2)	32 (65,3)	
≥15, n (%)	8 (17)	2 (4,1)	
Poids moyen (écart type) kg	28,95(10,8)	22,59 (11,95)	
Min-Max (kg)	12-74	11-74	
[10-25[, n (%)	27 (57,4)	37 (75,5)	0,15
[25-35[, n (%)	10 (21,3)	5 (10,2)	
≥ 35, n (%)	10 (21,3)	7 (14,3)	
Température moyenne (écart type) °C	38,7 (0,79)	39,1 (0,83)	
Min-Max (°C)	37,6-40	37,6-40,3	
[37,5-38,5[, n (%)	17 (36,2)	15 (30,6)	0,27
[38,5-39,5[, n (%)	18 (38,3)	14 (28,6)	
[39,5-40,5[, n (%)	12(25,5)	20 (40,8)	
Parasitémie moyenne (écart type) tpz/μl	41495 (68411)	57785 (66098)	0,38
Min-Max (tpz/μl)	2 404-200 000	2 521-200 000	
Taux de portage gaméocytaire, n (%)	3 (6,4)	1 (2)	0,47
Taux moyen globules blancs (écart type) 10 ³ /mm ³	7,31 (3,27)	7,21 (3,01)	0,89
Min-Max (10 ³ /mm ³)	3-16,40	3,6-19,9	
Taux moyen globules rouges (écart type) 10 ⁶ /mm ³	4,2 (0,67)	3,93 (0,56)	0,60
Min-Max (10 ⁶ /mm ³)	2,76-5,75	2,28-5,08	
Taux moyen hémoglobine (écart type) g/dl	10,47 (1,71)	9,68 (2,25)	0,070
Min-Max (g/dl)	6,6-14, 20	6-20	
Taux moyen plaquettes (écart type) 10 ³ /mm ³	115957	154 040	0,08
Min-Max (10 ³ /mm ³)	(77066)	(119375)	
	27000-386000	42000-710000	
Taux moyen ASAT (écart type) UI /l	45,16 (25,87)	41,40 (18,82)	0,44
Min-Max (UI/l)	18-109	17-97	
Taux moyen ALAT (écart type) UI/l	28,21 (17,93)	24,35 (15,74)	0,36
Min-Max (UI/l)	10-88	1-87,60	
Taux moyen créatinine (écart type) mg/l	9,68 (3,56)	8,41 (2,08)	0,02
Min-Max (mg/l)	5,18-21,87	5,25-13,72	
Taux moyen bilirubine (écart type) mg/l	16,41 (7,95)	16,28 (10,42)	0,97
Min-Max (mg/l)	2,5-38,64	3,31-53,57	

* Test exact de Chi-deux

Les signes cliniques à l'inclusion dans chaque groupe thérapeutique sont donnés dans le tableau ci-dessous:

Tableau VII: Comparaison des signes cliniques à l'inclusion

Signes	Effectif		Pourcentage (%)	
	ASAQ (n ₁ =47)	AL (n ₂ =49)	ASAQ	AL
Fièvre	47	49	100	100
Vomissements	2	5	4,3	10,2
Asthénie	26	32	55,3	65,3
Diarrhée	0	1	0	2,0
Douleurs abdominales	7	4	14,9	8,2
Rhume	1	1	2,1	2,0
Toux	2	2	4,3	4,1
Eruption cutanée	0	1	0	2,0
Anorexie	27	26	57,4	53,1
Pâleur	10	21	21,3	42,9
Splénomégalie	4	4	8,5	8,2
Hépatomégalie	2	3	4,3	6,1
Céphalées	22	30	46,8	61,2
Arthralgies	7	10	14,9	20,4
Frissons	11	15	23,4	30,6
Prurit	1	0	2,1	0
Teigne	1	0	2,1	0

II-3 EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

II-3-1 Efficacité clinique

II-3-1-1 Evolution de la température moyenne

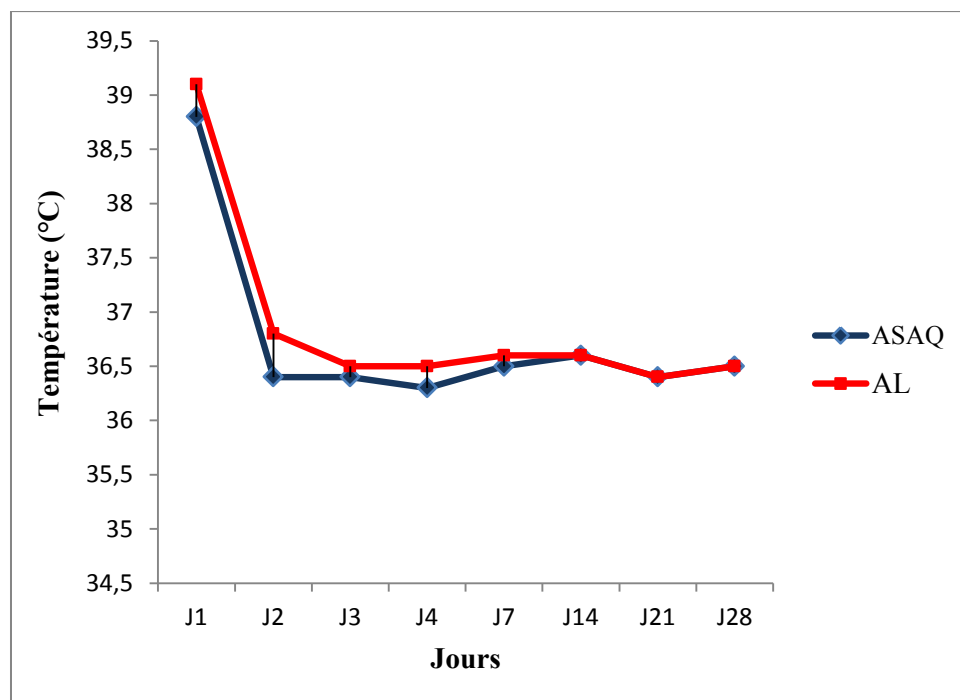


Figure 9: Evolution de la température moyenne par groupe thérapeutique

Les évolutions de la température moyenne dans les deux groupes thérapeutiques sont superposables. Dès le deuxième jour de traitement, on observe une normalisation de la température dans l'ensemble puis une stabilisation jusqu'à J28.

II-3-1-2 Evolution du nombre de sujets apyrétiques

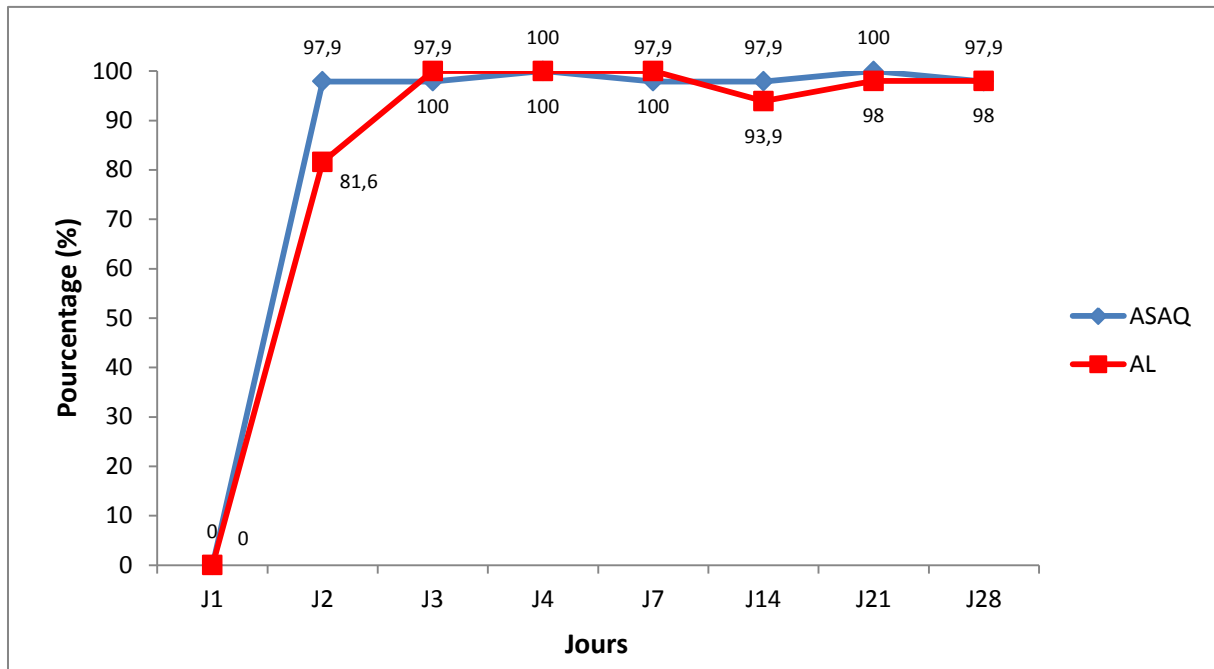
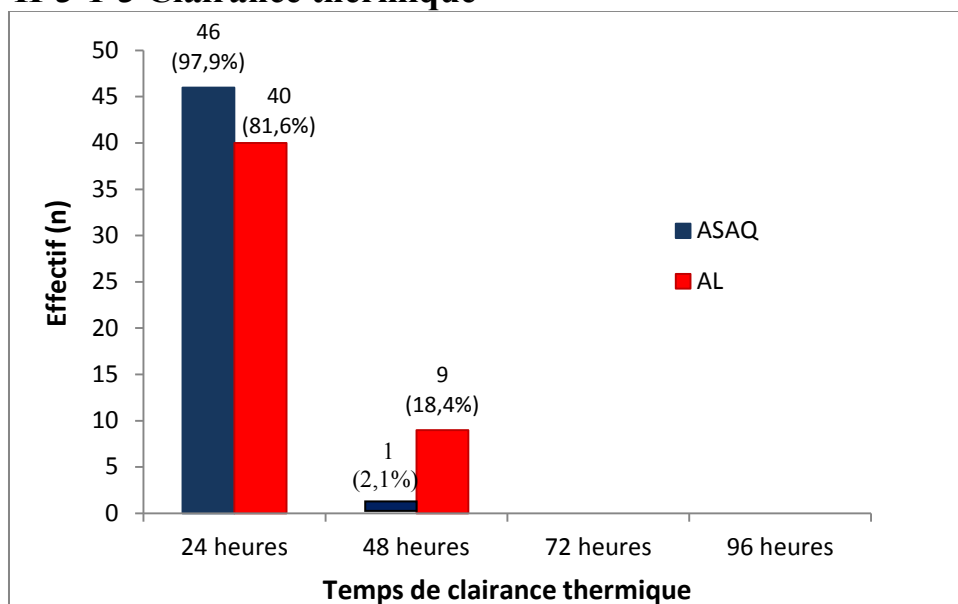


Figure 10: Evolution du nombre de sujets apyrétiques

Après 24 heures, la quasi-totalité des sujets dans chaque groupe de traitement sont apyrétiques avec 97,9% et 81,6% respectivement pour l'ASAQ et l'AL. Toutefois de faibles proportions de sujets hyperthermiques sont observées au cours du suivi: 2,1% (à J7, J14 et J28) pour le groupe ASAQ contre 6,1% (à J14) et 2% (à J21 et J28) pour le groupe AL.

II-3-1-3 Clairance thermique



(Test exact de Fisher $p = 0,009$)

Figure 11: Répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique

Dans les deux groupes thérapeutiques, la majorité des sujets (97,9% pour le bras ASAQ et 81,6% pour le bras AL) avaient un temps de clairance thermique inférieur ou égal à 24 heures. Au-delà de 48 heures tous les sujets dans les deux régimes de traitement étaient totalement apyrétiques. Le temps de clairance thermique (TCT) moyen était de 24,51 heures (écart type = 5,42) et 28,41 heures (écart type = 9,31) respectivement pour l'ASAQ et l'AL. La différence du TCT observée entre les deux groupes de traitement était statistiquement significative ($p = 0,009$).

II-3-2 Efficacité parasitologique

II-3-2-1 Evolution de la parasitémie moyenne

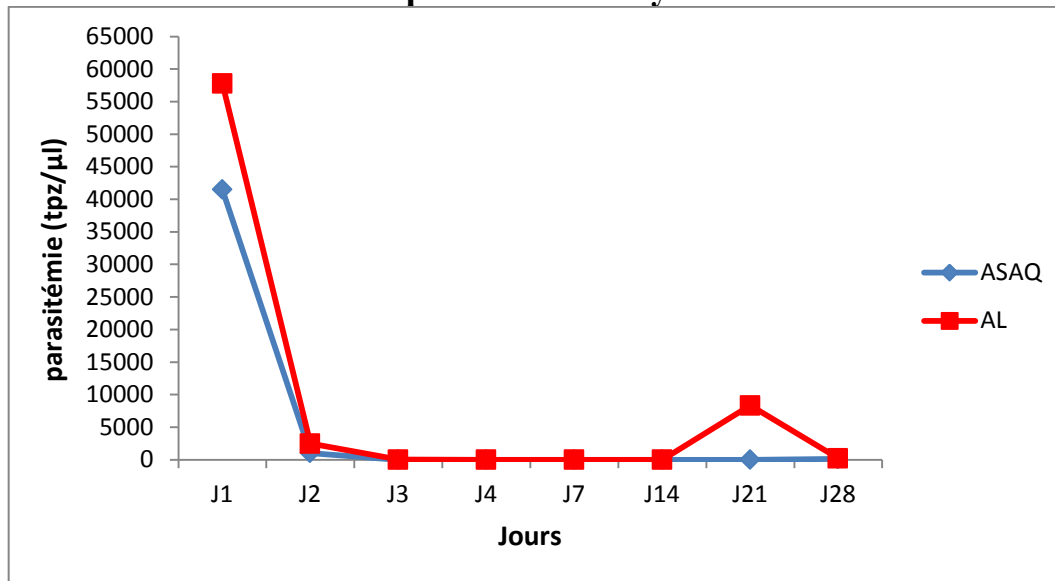
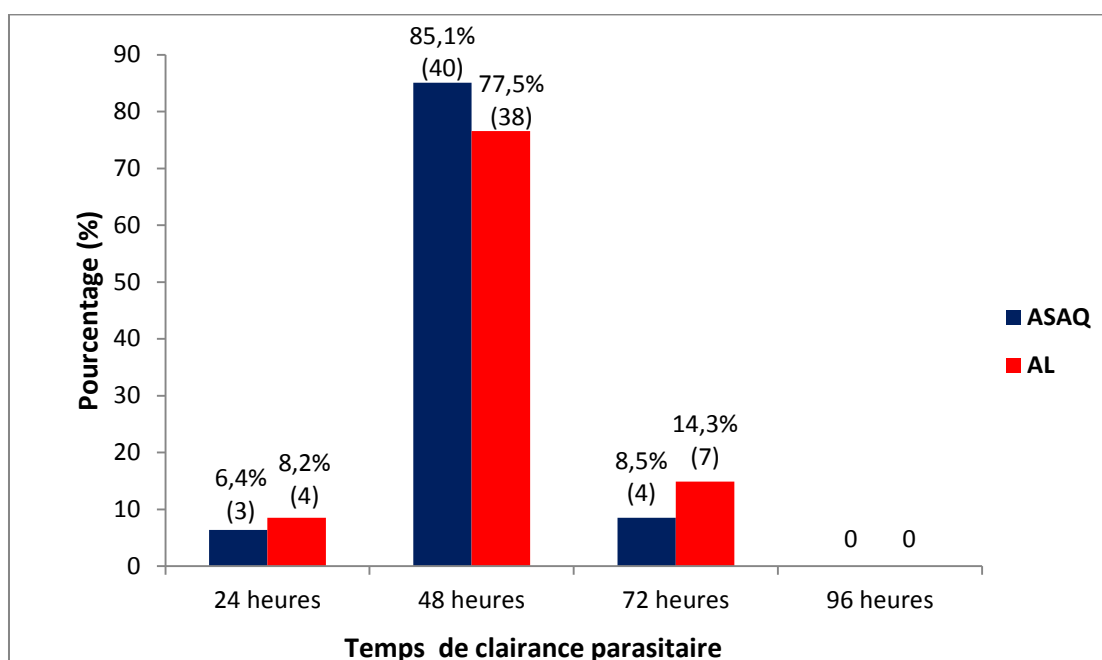


Figure 12: Evolution de la densité parasitaire moyenne

La parasitémie moyenne initiale était de 41 495 tpz/μl de sang pour l'ASAQ contre 57 785 tpz/μl de sang pour l'AL.

Vingt-quatre heures après l'administration des premières doses de médicament, la parasitémie moyenne a chuté brutalement de 97,5% et 95,7% respectivement dans les groupes ASAQ et AL. Dans le bras ASAQ, cette parasitémie s'annule à partir de J3 et à J7 une parasitémie est observée chez 1 patient puis chez 2 au dernier jour de suivi. Dans le bras AL, la parasitémie s'annule à J4. A J21 on observe une parasitémie chez 3 patients et enfin chez 1 patient au dernier jour de suivi.

II-3-2-2 Clairance parasitaire



(Test de Chi-deux $p = 0,91$)

Figure 13: Répartition des sujets selon le temps de clairance parasitaire

La majorité des sujets des deux groupes de traitement, 85,1% et 77,5% respectivement pour l'ASAQ et l'AL avait un temps de clairance parasitaire inférieur ou égal à 48 heures. A 96 heures, la parasitémie s'annule dans les deux groupes thérapeutiques. Le temps de clairance parasitaire (TCP) moyen était de 48,51 heures (écart type = 12,66) et 49,47 heures (écart type = 17,15) respectivement pour l'ASAQ et l'AL. S

La différence du TCP observée entre les deux groupes de traitement n'était pas statistiquement significative ($p = 0,91$).

II-3-2-3 Taux de guérison à J14 et J28

II-3-2-3-1 Avant correction PCR

Tableau VIII: Répartition du taux de guérison parasitologique global à J14 et J28 avant correction PCR

Jours	Effectif		% de guérison	
	ASAQ (n ₁ =47)	AL (n ₂ =49)	ASAQ	AL
J14	46	49	97,9	100
J28	44	45	93,6	91,8

Test de Chi-deux $p = 0,89$

A J14, 97,9% des patients dans le groupe de traitement ASAQ contre 100% dans le groupe de traitement AL étaient considérés comme guéris. Par contre à J28 le taux de guérison dans le groupe ASAQ était de 93,6% contre 91,8% dans le groupe AL avant les examens de PCR.

Le test statistique montre que la différence de proportions observée entre les deux groupes de traitement n'était pas statistiquement significative ($p = 0,89$).

II-3-2-3-2 Après correction PCR

Tableau IX: Répartition du taux de guérison parasitologique global à J14 et J28 après correction PCR

Jours	Effectif		% de guérison	
	ASAQ (n ₁ =47)	AL (n ₂ =49)	ASAQ	AL
J14	47	49	100	100
J28	47	49	100	100

Les résultats de la PCR nous ont permis de conclure que les souches de *P. falciparum* retrouvées à partir du septième jour de suivi dans les deux groupes étaient différentes de celles observées à l'enrôlement, signant alors des réinfestations.

Ainsi les taux de guérison à J14 et J28 étaient de 100% pour les deux groupes de traitement.

II-3-2-4 Répartition selon la réponse au traitement avant correction par PCR et après correction par PCR.

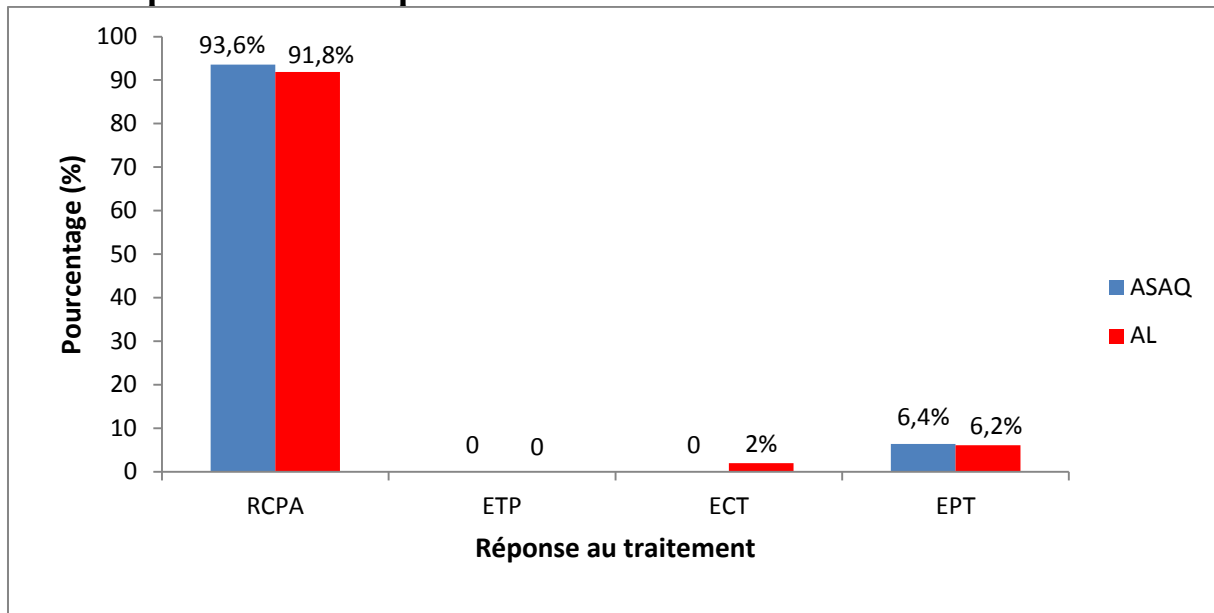


Figure 14: Répartition selon la réponse thérapeutique dans chaque groupe de traitement avant correction PCR

Les RCPA observées après les 28 jours de suivi étaient de 93,6% pour l'ASAQ contre 91,8% pour l'AL. Les EPT étaient de 6,4% et 6,2% respectivement dans les groupes ASAQ et AL. Aucun ECT n'a été observé dans le bras ASAQ contrairement au bras AL où il a été de 2%. Aucun ETP n'a été signalé dans les deux groupes de traitement.

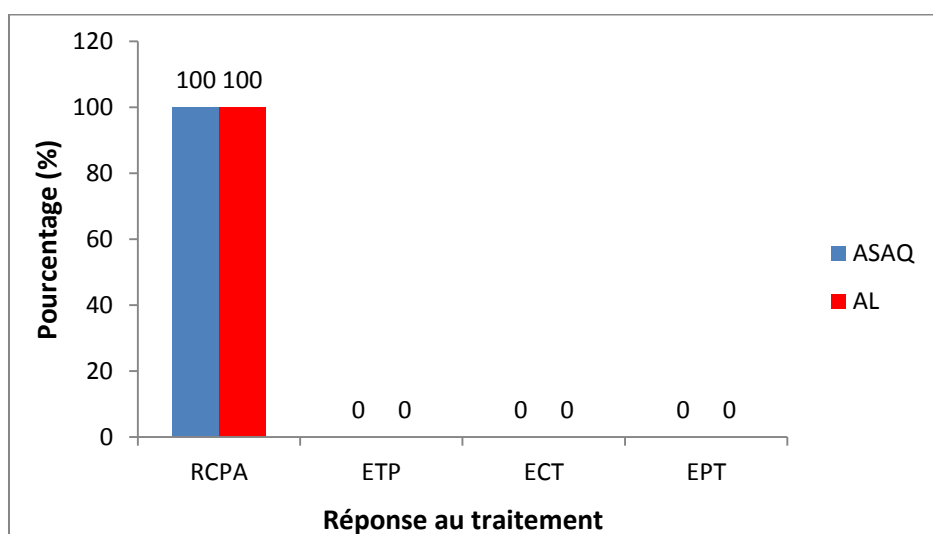


Figure 15: Répartition selon la réponse thérapeutique dans chaque groupe de traitement après correction par PCR

La RCPA observée après les 28 jours de suivi était de 100% dans les deux groupes thérapeutiques (ASAQ et AL) après correction PCR.

II-3-2-5 Evolution du portage gamétocytaire

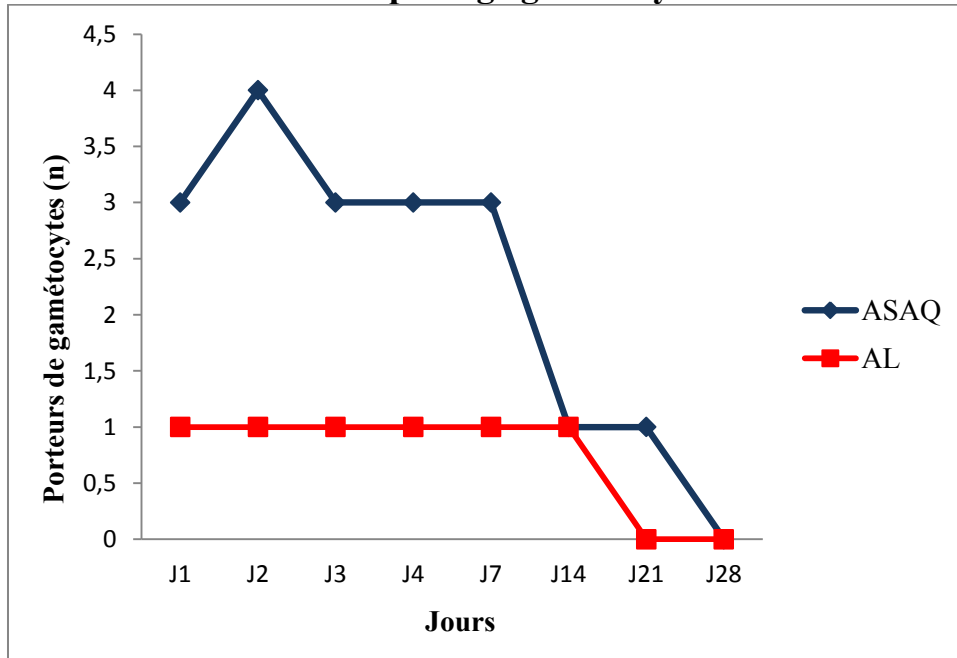


Figure 16: Evolution du nombre de porteurs de gamétocytes

A l'inclusion dans le groupe ASAQ, 3 patients étaient porteurs de gamétocytes contre 1 patient dans le groupe AL. Dans le groupe ASAQ, un pic relatif a été observé à J2 puis a été suivi d'alternance de décroissance et de stabilité pour aboutir à une complète clairance gamétocytaire à J28. Par contre dans le groupe AL, le nombre de porteurs était resté stable jusqu'à J14 et à J21 aucun porteur ne fut observé.

II-4 EVALUATION DE LA TOLERANCE

II-4-1 Tolérance clinique

La fréquence des événements indésirables notés lors du suivi est contenue dans le tableau suivant:

Tableau X: Fréquence des événements indésirables observés

Type d'événement	Evénements indésirables	Effectif		Pourcentage (%)		p*
		ASAQ (n ₁ =47)	AL (n ₂ =49)	ASAQ	AL	
Digestif	Nausée	0	1	0	2,1	0,50
	Vomissement	1	1	2,1	2,1	
	Constipation	0	2	0	4,1	
	Douleur abdominale	3	3	6,4	6,1	
Allergique	Eruption cutanée	2	0	4,3	0	-
	Prurit	1	0	2,1	0	
Neurologique	Somnolence	10	0	21,3	0	0,36
	Asthénie	11	2	23,4	4,1	
	Vertige	2	0	4,3	0	

*Test exact de Fisher

Dans le groupe ASAQ les événements indésirables les plus observés étaient les troubles neurologiques notamment la somnolence (21,3%) et l'asthénie (23,4%). En outre, des troubles allergiques (éruption cutanée et prurit) et digestifs (douleur abdominale et vomissement) ont été notés dans une proportion moindre respectivement 6,4% et 8,5%. Par contre les événements indésirables dans le groupe AL étaient surtout des troubles digestifs avec 14,4% (douleur abdominal, constipation, nausée et vomissement) suivi de troubles neurologiques (asthénie) avec 4,1%.

Les tests statistiques ont montré que les différences n'étaient pas statistiquement significatives, bien que l'AL semblait cliniquement mieux toléré que l'ASAQ. Aucun événement indésirable grave pouvant entraîner l'arrêt du traitement n'a été observé dans chaque groupe thérapeutique au cours du suivi.

II-4-2 Tolérance biologique

Les données biologiques d'appréciation de la tolérance des médicaments de l'étude sont présentées dans le tableau ci-après:

Tableau XI: Evolution des valeurs moyennes des paramètres biologiques d'appréciation de la tolérance dans les deux groupes thérapeutiques de J1 à J4

Paramètres biologiques	ASAQ (n ₁ = 47)				AL (n ₂ = 49)			
	J1	J4	J1-J4	p*	J1	J4	J1-J4	p*
Globules blancs (écart type) 10 ³ /mm ³	7,31 (3,27)	6,61 (3,38)	0,7	0,113	7,22 (3,01)	6,52 (2,53)	0,70	0,128
Globules rouges (écart type) 10 ⁶ /mm ³	4,20 (0,67)	3,86 (0,58)	0,34	< 0,0001	3,94 (0,57)	3,52 (0,54)	0,42	< 0,0001
Hémoglobine (écart type) g/dl	10,47 (1,71)	9,52 (1,48)	0,95	< 0,0001	9,46 (1,70)	8,33 (1,39)	1,36	< 0,0001
Plaquettes (écart type) 10 ³ /mm ³	115957 (77066)	225140 (158600)	-109183	< 0,0001	141000 (88211)	241612 (96102)	-100612	< 0,0001
ASAT (écart type) UI/l	45,16 (25,87)	31,08 (12,21)	14,08	< 0,0001	41,41 (18,82)	29,26 (11,58)	12,14	< 0,0001
ALAT (écart type) UI/l	28,21 (17,93)	24,19 (12,54)	4,02	0,091	24,36 (15,75)	21,28 (12,36)	3,07	0,173
Créatinine (écart type) mg/l	9,68 (3,56)	9,49 (2,85)	0,19	0,494	8,42 (2,08)	7,79 (2,13)	0,63	< 0,0001
Bilirubine (écart type) mg/l	16,41 (7,95)	10,37 (6,67)	6,04	< 0,0001	16,27 (10,44)	10,99 (20,04)	5,28	0,099

*Test exact de Fisher

Les valeurs moyennes des globules blancs n'ont pas varié de manière significative après l'administration des médicaments mais ont diminué dans l'ensemble de J1 à J4 dans les deux groupes de traitement. Par contre les valeurs moyennes de l'hémoglobine et des globules rouges ont diminué de J1 à J4 de manière significative dans les deux bras ($p < 0,0001$), en-deçà des valeurs normales (respectivement 12-18 g/dl et $4,1-6,3 \cdot 10^6/\text{mm}^3$).

Une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) est observée entre les taux moyens de plaquettes de J1 à J4 dans chaque régime thérapeutique avec une élévation importante de ceux-ci, les amenant aux valeurs normales ($150-400 \cdot 10^3/\text{mm}^3$), signe d'un bon pronostic.

Dans les deux groupes thérapeutiques, on a observé une diminution des transaminases (ASAT et ALAT) de l'initiation du traitement au quatrième jour de suivi pour aboutir aux valeurs normales (ASAT 7-37 UI/l et ALAT

6-40 UI/l). Cette diminution était statistiquement significative pour le taux d'ASAT ($p < 0,0001$) contrairement au taux d'ALAT dans les deux régimes.

La créatinine a diminué du début du traitement au quatrième jour de l'étude dans les deux groupes de traitement, en demeurant dans les valeurs normales (6-13 mg/l). Cette variation était statistiquement significative dans le groupe AL ($p < 0,0001$) contrairement au groupe ASAQ.

Quant à la bilirubine, elle a diminué du premier jour au quatrième jour de l'étude dans les deux bras ASAQ et AL, avec une évolution à la normalisation (3-10 mg/l). Cette variation était statistiquement significative ($p < 0,0001$) dans le groupe ASAQ contrairement au groupe AL.

II-4-3 Tolérance globale

La répartition des patients suivis selon la tolérance globale estimée par le praticien est représentée dans le tableau ci-après:

Tableau XII: Répartition des patients suivis selon la tolérance globale estimée par le praticien

Tolérance	Effectif		Pourcentage (%)	
	ASAQ	AL	ASAQ (n ₁ =47)	AL (n ₂ =49)
Très bonne	27	14	57,5	28,6
Bonne	5	33	10,6	67,3
Modérée	15	2	31,9	4,1
Total	47	49	100	100

Test de Chi-deux $p = 0,00003$

Selon les praticiens, 68,1% et 95,9% des patients ont présenté une tolérance au moins bonne respectivement dans le groupe ASAQ et AL.

Le test statistique montre que la différence de proportions observées entre les deux groupes de traitement était statistiquement significative ($p = 0,00003$).

III-DISCUSSION

III-1 aspects épidémiologiques et sociodémographiques

III-1-1 Indice plasmodique

Au cours de notre étude, nous avons examiné au total 487 patients dont 259 ont présenté une goutte épaisse positive, soit un indice plasmodique de 53,2%.

Ce résultat est supérieur à celui de **KOUADIO [51]** à Koumassi en 2006 qui avait obtenu 46,8%. Cet indice plasmodique est également supérieur à ceux rapportés en 2004 par **TRAORE [111]** avec 43,6% à Abobo ainsi que par **KOKO [50]** en 2008 et **SARAKA [99]** en 2009 respectivement 38,8% et 38,4% dans la même localité. Quant à **MENAN et al [65]** en 1992 et **YAVO et al [124]** en 1996, ils avaient trouvé des indices plus bas avec respectivement 18,7% et 18,3% à l'Institut Pasteur d'Abidjan.

Des Indices Plasmodiques plus élevés ont été rapportés par **YAVO [123]** à Agou en 1999 (66,2%), **IRIE [47]** à Akoupé en 2004 (80,2%) et **OURA [81]** en 2005 à Abobo (61,9%).

Ailleurs en Afrique, des études similaires ont été réalisées dans diverses contrées. Des indices relativement inférieurs au nôtre ont été observés avec les auteurs comme **KOBBE et al [48]** en 2007 au Ghana chez les enfants avec 47,6%. D'autres indices inférieurs ont été relatés par **GBOTOSHO et al [42]** en 2009-2010 à Ibadan au sud-ouest du Nigeria (37,2%), **GERSTL et al [44]** au Burundi en 2003 (31,4%) et **THWING et al [108]** en 2007 à Bondo à l'ouest du Kenya (31,9%).

Des indices relativement bas ont été rapportés par **URSING et al [114]** en 2006-2008 en Guinée Bissau avec 11,7%, **ESPIE et al [36]** en 2008-2009 au Katanga et **STOHRER et al [103]** en 2003 dans la province de Luang Namtha

en République Démocratique du Congo (RDC) avec respectivement 18,5% et 19,5%. **MARTENSSON et al [60]** en 2002-2003 au Zanzibar en Tanzanie ont rapporté un indice plasmodique de 24,1%.

Par contre des indices plasmodiques beaucoup plus élevés ont été obtenus par **ZONGO et al [126]** au Burkina Faso en 2005 et **OWUSU-AGYEI et al [82]** en 2005-2006 à Kitampo dans la région Brong-Ahafo du Ghana avec respectivement 88% et 59,1%.

Hors des frontières africaines, **MAYXAY et al [62]** en 2010 à Xepon dans la province sud de Savannakhet au Laos ont rapporté un indice plasmodique de 14,3%.

L'indice plasmodique connaît donc des variations spatiotemporelles. La répartition du paludisme sur le continent africain apparaît hétérogène.

III-1-2 Indice spécifique

Notre étude a donné différents taux d'infestations: l'espèce *Plasmodium falciparum* est retrouvée dans 99,2% contre 0,4% pour *Plasmodium ovale* et 0,4% pour *Plasmodium malariae*.

Des taux d'infestation à *P. falciparum* relativement proche ont été rapportés par **TOURE [110]** qui a mis en évidence à Korhogo la coexistence de *P. falciparum* et de *P. malariae* avec des taux respectifs de 98,5% et de 1,5%. **DJAMAN et al [31]** à Yopougon ont noté un taux de 97,7% avec *P. falciparum* contre 2,3% avec *P. malariae*. Quant à **MEITE [63]** à Danané, il a signalé en 2000 un taux d'infestation de 97,2% pour *P. falciparum* contre 2,8% pour *P. malariae*.

Par contre des infestations exclusivement à *P. falciparum* ont été rapportées par certaines études. En effet, **SAADANI [96]** à Man en 2000, **OURA [81]** à Abobo en 2005, **KOKO [50]** et **SARAKA [99]** à Abobo en 2008 ont identifié *P. falciparum* avec un taux d'infestation de 100%.

Ces résultats confirment la responsabilité de *P. falciparum* dans la quasi-totalité des accès palustres en Côte d'Ivoire.

Dans les autres contrées africaines, **GUTHMANN et al [46]** en 2004 à Caala en Angola rapportaient un taux d'infestation à *P. falciparum* de 99,4% contre 0,6% pour *P. vivax*. **BALDE et al [10]** en Guinée trouvaient une prédominance de *P. falciparum* avec 97,6% contre 1,6% de taux d'infestation pour *P. ovale* et une coexistence de 0,8% pour *P. falciparum* et *P. ovale*. **AWAD et al [9]** au Soudan rapportèrent un taux d'infestation de 96,2% pour *P. falciparum* et 3,8% pour *P. vivax* alors que, **SANGHO et al [98]** au Mali trouvaient une prédominance de *P. falciparum* avec 95,7% contre 3,6% pour *P. malariae* et 0,8% pour *P. ovale*.

Ces résultats sont en accord avec la prédominance de l'espèce *Plasmodium falciparum* dans les affections palustres en Afrique.

III-1-3 Indice gamétoctaire

Lors de notre étude, nous avons observé des gamétoctes chez 7 patients sur les 487 examinés donnant un indice gamétoctique global de 1,4%. Trois de ces patients étaient traités par l'association ASAQ donnant un indice gamétoctique de 0,6% contre 0,2% dans le groupe AL où un seul en était porteur.

Des résultats supérieurs ont été obtenus par **ESPIE et al [36]** en RDC avec 5,8% et 4,8% respectivement pour le groupe de traitement ASAQ et AL. Quant à **SAGARA et al [97]** au Mali, ils ont rapporté pour le bras ASAQ un indice de 6,2% contre 0% pour l'AL contrairement à **SARAKA [99]** à Abobo en Côte d'Ivoire qui avait trouvé un indice de 1,3% pour le bras AL contre 0% pour l'ASAQ. Les différents indices trouvés sont faibles.

Notre résultat semble refléter un faible potentiel infestant de notre population d'étude vis-à-vis des anophèles femelles; ce qui contraste avec l'intensité de transmission relativement élevée montrée par l'indice plasmodiale

dans l'étude. Ces différents constats pourraient être liés éventuellement à un seuil de détection microscopique des gamétocytes faible conduisant à une sous-estimation du portage gamétocytaire. Ces faibles valeurs rapportées pourraient donc être liées à une gamétocytemie submicroscopique [42]. L'usage de substances douées de propriétés gamétocytocides dont les CTA avec la nouvelle politique de prise en charge du paludisme pourrait également expliquer ces faibles taux de portage gamétocytaire.

III-1-4 Caractéristiques sociodémographiques

- Dans notre enquête nous avons obtenu un sex-ratio global de 1,09. Dans le groupe de traitement ASAQ, le sex-ratio était de 0,88 contre 1,33 dans le groupe de traitement AL.

Notre résultat est similaire à ceux de **GUTHMANN et al [46]**, **KOUADIO [51]**, **KOBBE et al [48]**, **STOHRER et al [103]** et **KOUADIO K [52]** qui ont obtenus respectivement 1,14, 1,15, 1,17, 1,08 et 1,04 comme sex-ratio. Ils sont inférieurs à ceux de **OURA [81]** et **KOKO [50]** qui ont trouvé respectivement des sex-ratios de 1,45 et 1,90. Des valeurs bien inférieures à nos résultats ont été obtenues par **THANH et al [106]** au Vietnam, **TRAORE [111]** en 2004 et **MPANDI et al [70]** au Congo avec respectivement des sex-ratios de 0,64; 0,80 et 0,96.

- Le plus grand nombre de patients dans notre étude (79,2%) avaient un âge compris entre 2 et 15 ans et la moyenne d'âge des patients de l'essai était de 10,1 ans dans le groupe ASAQ contre 7,1 ans dans le groupe AL. Ces taux élevés dans cette tranche d'âge sont superposables à ceux rapportés par **STOHRER et al [103]** avec 81,2% de patients d'âge inférieur à 15 ans avec une moyenne de 10 ans chez les sujets traités par l'AL contre 85,5% avec une moyenne de 9 ans pour les sujets sous l'association artésunate+méfloquine. **SAGARA et al [97]** ont obtenu pour les sujets de moins de 15 ans, des

proportions de 96,5%, 95,5% et 97,3% respectivement pour le groupe de traitement ASAQ, AL et l'association artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine. Les moyennes d'âge qu'ils avaient rapporté étaient respectivement de 5,37 ans, 5,94 ans et 5,23 ans. Par contre des proportions moyennement élevées dans cette tranche d'âge ont été rapportées par les auteurs **MENAN et al [66]** et **YAVO et al [125]** dans des études multicentriques réalisées conjointement au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal. Le premier auteur a rapporté un taux de 59,7% avec une moyenne d'âge de 15,51 ans pour le groupe dihydroartémisinine-pipéraquine-triméthoprime contre 58,3% avec une moyenne de 15,58 ans pour le groupe AL. Le second a mis en évidence un taux de 64% avec un âge moyen de 15,64 ans pour le bras dihydroartémisinine-pipéraquine contre 58,3% avec une moyenne de 13,48 ans pour le bras AL. Ces différents résultats montrent que le paludisme sévit majoritairement dans la population jeune qui en constitue la cible privilégiée en raison de sa prémunition antipalustre relativement faible [8 ; 45].

III-2 Données cliniques et parasitologiques

III-2-1 Signes cliniques

Dans notre étude, au premier jour, tous les participants devaient être fébriles, donnant 100% de fièvre dans les deux groupes. Les autres signes cliniques principaux sont : l'asthénie, l'anorexie et les céphalées dans des proportions voisines ou excédant 50% dans chaque groupe de traitement. D'autres signes tels que frissons, pâleur, arthralgies et douleurs abdominales de proportions relativement modérées accompagnaient également cette hyperthermie dans chaque bras de traitement.

Ainsi excepté la fièvre qui occupait le premier rang, l'ordre et la fréquence des différents signes cliniques observés n'étaient pas identiques à ceux observés par d'autres auteurs.

Nos résultats se rapprochent de ceux de **MENAN et al [66]** en 2009 avec 92,4% de fièvre, 28,4% de douleurs abdominales dans le groupe AL contre 94,7% de fièvre, 19,4% de douleurs abdominales dans le groupe dihydroartémisinine-pipéraquline-triméthoprime, à côté d'autres signes.

Des valeurs inférieures ont été rapportées par **EPSIE et al [36]** en RDC avec 56,6% dans le bras ASAQ contre 48,9% dans le bras AL, comme proportions de fièvre. Les sujets à l'enrôlement dans cette étude devaient être fébriles ou avoir des antécédents de fièvre dans les 24 heures précédentes.

Ces résultats indiquent la première place qu'occupe la fièvre, signe le plus courant dans la symptomatologie palustre.

En Côte d'Ivoire, le paludisme constitue le premier motif de consultation dans les établissements de santé [26]. Cependant notre enquête a rapporté un taux de goutte épaisse négative de 46,8%, mettant en évidence le fait que certains patients fébriles n'étaient pas systématiquement impaludés et relevant le danger d'un traitement présomptif basé sur la simple fièvre, comme le souligne l'OMS [43]. Ce constat de faux positif issu du diagnostic clinique du paludisme a été rapporté au cours d'une étude réalisée à Abidjan par **MENAN et al [64]**. Ils ont signalé que, dans seulement un cas sur trois, les malades diagnostiqués cliniquement comme souffrant du paludisme présentaient une parasitémie.

III-2-2 Température corporelle à l'inclusion

La température moyenne à l'inclusion pour l'association ASAQ était de 38,7°C contre 39,1°C pour l'association AL.

Nos résultats sont proches de ceux rapportés par **MARTENSSON et al [60]** qui ont obtenu dans chaque bras (ASAQ et AL) 38,7°C de température moyenne. Les auteurs **FALADE et al [37]** et **MICHEAL et al [68]** quant à eux trouvaient une température de 38,2°C et 38,4°C respectivement dans les groupes

de traitement ASAQ et AL, alors qu'ADJEI et al [2] rapportaient 38,7°C dans le bras ASAQ contre 38,6°C dans le bras AL.

Des valeurs inférieures à nos résultats ont été obtenues par ESPIE et al [36] avec 37,6°C de température moyenne dans chaque bras (ASAQ et AL).

Ces résultats confirment le fait qu'en zone tropicale, une fièvre élevée devrait orienter une exploration du paludisme [107].

III-2-3 Densité parasitaire à l'inclusion

La densité parasitaire moyenne à l'inclusion était de 41 495 tpz/μl pour l'ASAQ et 57 785 tpz/μl pour l'AL.

Des résultats relativement supérieurs ont été rapportés par ADJEI et al [2] avec 51 408 tpz/μl dans groupe de traitement ASAQ contre 60 648 tpz/μl dans le groupe de traitement AL.

Des valeurs plus élevées ont été signalées par MICHAEL et al [68] avec 69 288 tpz/μl dans le groupe de traitement ASAQ contre 78 195 tpz/μl dans le groupe de traitement AL.

Des résultats inférieurs ont été dressés par THE 4ABC STUDY GROUP [107] en 2007-2009 dans une étude multicentrique menée dans sept pays africain, GUTHMANN et al [46], FAYE et al [40] et FALADE et al [37] avec des densités parasitaires moyennes respectives de 30 000 tpz/μl, 27 914 tpz/μl, 28 439 tpz/μl et 27 822,12 tpz/μl de sang dans le bras ASAQ contre 27 000 tpz/μl, 30 522 tpz/μl, 30 817 tpz/μl et 32 022,42 tpz/μl de sang dans le bras AL. Par contre des résultats relativement bas par rapport aux nôtre ont été mis en évidence par STOHRER et al [103] et MARTENSSON et al [60] avec respectivement 6 400 tpz/μl et 19 731 tpz/μl dans le bras ASAQ contre 4 000 tpz/μl et 13 731 tpz/μl de sang de parasitémie moyenne dans le bras AL. YAVO et al [125] quant à eux rapportaient dans une étude similaire en

2006-2008, une parasitémie moyenne à l'inclusion de 10 840 tpz/ μ l dans le bras dihydroartémisinine+pipéraquline contre 16 000 tpz/ μ l de sang dans le bras AL.

Nous remarquons que la parasitémie moyenne varie d'une étude à une autre. Cela pourrait être lié à la période pendant laquelle l'étude a été réalisée. Egalement la diversité des conditions climatiques et phytogéographiques des zones d'études déterminant des indices d'inoculation entomologique différents pourrait justifier les variations des charges parasitaires retrouvées au niveau des sites à l'intérieur du même faciès [14].

III-3 Efficacité thérapeutique

III-3-1 Clairance thermique

La quasi-totalité des sujets dans les deux régimes de traitement étaient apyrétiques dès la 24^{ème} heure de traitement (ASAQ: 97,9 % et AL 81,6%). Au-delà de 48 heures tous les sujets dans les deux groupes de traitement étaient totalement apyrétiques. Le temps de clairance thermique (TCT) moyen était de 24,51 heures pour l'ASAQ contre 28,41 heures pour l'AL.

Des résultats superposables aux nôtres ont été rapportés par **ADJEI et al [2]** qui ont trouvé après 24 heures, 94,7% de sujets apyrétiques dans le groupe de traitement ASAQ contre 85,4% dans le groupe de traitement AL et 48 heures après, tous les sujets dans les deux régimes de traitements étaient apyrétiques. Des valeurs plus basses ont été obtenues par **MARTENSSON et al [60]** avec 79% et 67% de sujets apyrétiques 24 heures après administration du médicament respectivement pour les groupes ASAQ et AL.

Des valeurs de TCT moyen similaires aux nôtres ont été obtenues par les auteurs **GBOTOSHO et al [42]** et **MICHAEL et al [68]** avec respectivement 24 heures et 28,9 heures pour l'ASAQ *versus* 26,4 heures et 29,9 heures pour l'AL. Quant à **KOUADIO K [52]** il avait rapporté pour l'AL un TCT moyen de 30,90 heures. **FALADE et al [37]** avaient obtenu pour le bras ASAQ un TCT

moyen de 27,84 heures mais pour le bras AL une valeur supérieure à la nôtre, un TCT moyen de 42,48 heures. Pour tous ces essais cliniques, une régression de fièvre était donc obtenue dans les trois jours dès mise en route du traitement.

L'on constate donc un excellent temps de clairance thermique pour les 2 CTA, cependant l'association ASAQ semble entraîner une réduction plus rapide de la fièvre. Ce fait pourrait être attribué à l'un des composants de cette association en l'occurrence l'amodiaquine qui est doué de propriété antipyrétique [42]; ce en plus de la réduction de la biomasse parasitaire. Cette assertion est confortée par les résultats d'une étude menée en Inde par ANVIKAR et al [6] qui ont rapporté 24 heures après, un temps de clairance identique dans les deux bras de traitement amodiaquine seul et ASAQ.

III-3-2 Clairance parasitaire

La majorité des sujets des deux groupes de traitement, 85,1% et 77,5% respectivement pour l'ASAQ et l'AL avait un temps de clairance parasitaire moyen inférieur ou égal à 48 heures. A 96 heures, on n'observait pas de parasitémie dans les deux bras. Pour le bras ASAQ une parasitémie a été noté après une semaine et deux au vingt-huitième jour. Pour le bras AL, trois parasitémies ont été notées le vingt et unième jour et une autre au vingt-huitième jour. Le temps de clairance parasitaire (TCP) moyen était de 48,51 heures pour l'ASAQ contre 49,47 heures pour l'AL.

Notre résultat est inférieur à ceux rapportés par ESPIE et al [36] avec 94% et 95,4% respectivement pour les groupes de traitement ASAQ et AL qui avaient un temps de clairance parasitaire moyen inférieur ou égal à 48 heures. NDIAYE et al [74] ont trouvé 91,4% dans le bras ASAQ contre 91,9% dans le bras AL qui avaient un temps de clairance parasitaire inférieur ou égal à 48 heures. MENAN et al [66] et STOHRER et al [103] dans des études

similaires ont rapporté pour l'association AL plus de 90% de patients ayant un temps de clairance parasitaire moyen inférieur ou égal à 48 heures.

A l'opposé des temps de clairance parasitaire (TCP) moyen différents ont été obtenus par **GBOTOSHO et al [42]** avec 20,9 heures et 21,4 heures respectivement dans les groupes de traitement ASAQ et AL. **MICHAEL et al [68]** ont rapporté un TCP moyen de 24 heures pour l'ASAQ contre 28,6 heures pour l'AL. **KOUADIO K [52]** a signalé un temps de clairance moyen de 38,13 heures pour l'AL tandis que **NDIAYE et al [73]** avaient rapporté pour les deux groupes de traitement un TCP moyen identique de 40,8 heures. Quant à **FALADE et al [37]**, ils ont obtenus un TCP moyen de 29,28 heures pour l'ASAQ contre 44,64 heures pour l'AL.

Au regard de ce qui précède, les deux combinaisons (ASAQ et AL) agiraient efficacement dans un délai relativement bref sur les formes asexuées de *Plasmodium falciparum*. Cependant une prise de sang standard toutes les 24 heures ne permet pas d'apprécier de façon sensible le temps de clairance parasitaire. En effet **MICHAEL et al [68]** ont montré l'existence de deux sous populations d'individus une fois le traitement initié: l'une chez qui une réduction de la parasitémie a été observée dans les quatre premières heures du traitement tandis qu'aucune réduction de parasitémie n'a été notée dans l'autre sous groupe. Mais à la 24^{ème} heure, les deux sous populations avaient une réduction de parasitémie similaire; et cela dans les deux régimes de traitement (ASAQ et AL) après réalisation de frottis mixtes chaque 1 heure pendant 4 heures, à 8 heures, à 16 heures et à 24 heures pour le premier jour de suivi. En somme dans notre étude la combinaison ASAQ semble plus associée à une plus rapide clairance de fièvre et de parasite.

III-3-3 Taux de guérison

Avant les analyses de la PCR, à J14, 97,9% des patients du groupe ASAQ étaient considérés comme guéris contre 100% dans le groupe AL. Par contre à J28 le taux de guérison dans le groupe ASAQ était 93,6% contre 91,8% dans le groupe AL. Après correction par PCR, les taux de guérison à J14 et J28 étaient de 100% pour les deux groupes de traitement.

Nos résultats avant correction PCR sont superposables à ceux de **FALADE et al [37]** au Nigéria qui ont trouvé à J14 un taux de guérison de 98,4% et à J28 un taux de 91% pour le groupe ASAQ contre un taux de 100% à J14 et 95,2% à J28 pour le groupe AL. Des résultats superposables pour l'association AL ont été obtenus par **KOUADIO K [52]** à Abobo avec un taux de guérison parasitologique à J14 de 100% mais à J28 ce taux était de 95,9%. **GUTHMANN et al [46]** ont rapporté après J28, un taux de guérison de 93,8% dans le bras ASAQ contre 96,8% dans le bras AL tandis que **ESPIE et al [36]** eux rapportaient un taux de 90,9% pour l'ASAQ contre 85,8% pour l'AL. Ces différents résultats montrent une efficacité comparable des deux combinaisons utilisées.

Les résultats de la PCR nous ont permis de conclure que les souches de *P. falciparum* retrouvées à J7, J21 et J28 dans les deux groupes de traitement de notre étude étaient différentes de celles observées à l'enrôlement. Il s'agissait alors de cas de réinfestation et non de véritables échecs. Ainsi les taux de guérison à J14 et J28 étaient de 100% pour les deux groupes de traitement.

Ce résultat est identique à ceux de **FALADE et al [37]**, **GUTHMANN et al [46]**, **KOUADIO K [52]** et **KOKO [50]** qui ont rapportés 100% de taux de guérison à J28. Par contre des taux inférieurs ont été rapportés par **ESPIE et al [36]** avec 98,3% pour le groupe ASAQ contre 99,1% pour le groupe AL après analyses PCR.

III-3-4 Réponse au traitement

Avant correction par PCR, notre essai avait rapporté une RCPA de 93,6% pour le groupe ASAQ contre 91,8% pour le groupe AL et un EPT de 6,4% pour l'ASAQ contre 6,2% pour l'AL. Pour le bras AL, un ECT de 2% a été signalé alors qu'aucun ETP ne fut observé dans les deux bras de traitement.

La Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) était de 100% dans les deux groupes thérapeutiques après correction par PCR.

Nos valeurs avant correction PCR sont différentes de celles rapportées par **ESPIE et al [36]** avec une RCPA de 75,6% pour l'ASAQ et 73,1% pour l'AL. **MICHAEL et al [68]** ont obtenu une RCPA de 92,2% et un EPT de 7,8% dans le bras ASAQ contre une RCPA de 92,5% et un EPT de 7,5% dans le bras AL. **FAYE et al [40]** rapportaient une RCPA de 98,1% et un ETT de 1,9% pour le bras ASAQ contre une RCPA de 96,9% et un ETT de 3,1% dans le bras AL. **MENAN et al [66]** ont rapporté pour le bras AL, une RCPA de 99%, un ETP de 0,5% et un ECT de 0,5%. **YAVO et al [125]** ont trouvé une RCPA de 99% et un EPT de 1% pour cette même combinaison.

FAYE et al [38] dans une étude multicentrique ont rapporté:

- en Côte d'Ivoire, avant PCR pour le bras ASAQ, une RCPA de 97,5% et un ETT de 2,5% contre 94,9% de RCPA et un ETT de 5,1% pour le bras AL. Après PCR, l'ASAQ avait une RCPA de 100% contre une RCPA de 97,5% pour l'AL;
- au Sénégal, avant PCR pour le bras ASAQ, une RCPA de 98,8% et un ETT de 1,2% contre 98,5% de RCPA et un ETT de 1,5% pour le bras AL. Après PCR, la réponse au traitement dans chaque groupe thérapeutique était restée inchangée;
- au Cameroun, avant PCR pour le bras ASAQ, une RCPA de 97,5% et un ETT de 2,5% contre 95% de RCPA et un ETT de 5% pour le bras AL. Après PCR, la réponse au traitement dans chaque groupe thérapeutique était restée la même.

Quant à **KOUADIO K [52]**, il a rapporté dans le bras AL avant PCR, une RCPA de 95,9% et un EPT de 4,1%. Après correction PCR, la RCPA était de 100% pour le bras AL.

Ces différentes études ont rapporté de bonnes réponses thérapeutiques pour des suivis standards de 28 jours.

Cependant une meilleure évaluation de la sensibilité de l'effet prophylactique post-traitement de ces CTA serait perceptible pour une méthode de suivi plus long (≥ 42 jours). Les molécules partenaires des dérivés de l'artémisinine douées de demi-vie plus longue sont porteuses de cet effet d'entretien après la cure médicamenteuse. En effet, cela permettrait une meilleure mesure de la sensibilité des souches plasmodiales rencontrées dans notre zone d'étude vis-à-vis de la dose de la molécule partenaire de l'artémisinine et donc sa capacité à annihiler les réinfestations [39 ; 48].

Nous avons obtenus selon l'OMS, 100% de guérisons vraies dans notre enquête. Ainsi ces 2 CTA (ASAQ et AL), après 2 années d'utilisation à large échelle, jouissent toujours d'une excellente efficacité. Vue les directives actuelles de l'OMS, préconisant un changement de traitement antipaludique lorsque celui-ci est en dessous de 90% d'efficacité, ces 2 CTA avec les résultats obtenus, peuvent toujours être recommandés pour la prise en charge du paludisme non compliqué dans notre aire d'étude [43 ; 77].

III-4 Tolérance

III-4-1 Tolérance clinique

Les événements indésirables les plus observés étaient pour le groupe ASAQ: l'asthénie (23,4%), la somnolence (21,3%), des douleurs abdominales (6,4%) et des éruptions cutanées (4,3%). Les événements indésirables dans le

groupe AL étaient relativement mineurs avec des douleurs abdominales (6,4%), l'asthénie et la constipation dans les mêmes proportions (4,1%).

Bien que l'AL semble cliniquement mieux toléré qu'ASAQ, la différence observée n'était pas significative dans les deux groupes thérapeutiques.

Dans une étude similaire, **SAGARA et al [97]** rapportaient comme événements indésirables notables après traitement: des vomissements, des céphalées, des douleurs abdominales respectivement dans les proportions 21,6%, 18% et 9,4% pour le groupe ASAQ contre 8,9%, 6,7% et 8% pour le groupe AL. **MICHEAL et al [68]** ont quant à eux obtenus essentiellement dans de très faibles proportions des douleurs abdominales (3,1%), des vomissements (2,1%) et affaiblissement de l'organisme (2,1%) dans le bras ASAQ contre 2,2% de douleurs abdominales pour le bras AL. **FALADE et al [37]** rapportaient des vomissements, la toux, des douleurs abdominales respectivement 16,6%, 7,8% et 6,1% pour l'ASAQ contre 13,6%, 12,1% et 9,1% pour l'AL. **FAYE et al [38]** ont signalé une bonne tolérance clinique pour ces 2 CTA avec 86,8% et 94% respectivement pour l'ASAQ et l'AL. Les événements indésirables étaient mineurs et constitués d'asthénie et de vomissement dans les deux groupes de traitement. Dans une étude à Abobo, **KOUADIO K [52]** a rapporté des troubles digestifs chez 2,7% des patients dans le groupe AL.

Ces résultats montrent que les événements indésirables observés sont variables. Les plus importants demeurent surtout des troubles neurologiques et digestifs. Toutefois, dans leur majorité, ces événements étaient dans notre suivi de faible intensité dans les deux groupes thérapeutiques. Aucun événement indésirable observé n'a contraint à l'arrêt du traitement de l'étude, ni nécessité une hospitalisation. En outre certains de ces événements indésirables ont été levés par la mise en route de traitement concomitant. Enfin, d'autres événements indésirables rapportés ne pouvaient se dissocier des symptômes même de l'affection palustre notamment l'asthénie et les douleurs abdominales.

III-4-2 Tolérance biologique

➤ Taux d'hémoglobine

La moyenne du taux d'hémoglobine a diminué entre l'inclusion et J4 après traitement de l'étude (10,47 g/dl à 9,52 g/dl pour l'ASAQ contre 9,46 g/dl à 8,33 g/dl pour l'AL). Cette diminution était statistiquement significative dans les deux groupes de traitements; elle a été plus importante dans le groupe AL (-1,36 g/dl) que dans le groupe ASAQ (-0,95 g/dl).

Des résultats inférieurs aux nôtres ont été rapportés par **OWUSU-AGYEI et al [82]** avec une diminution de 0,3 g/dl (9,2 g/dl à 8,9 g/dl) pour le bras AL contre 0,2 g/dl (9 g/dl à 8,8 g/dl) pour l'ASAQ de J1 à J4. **YAVO et al [125]** ont rapporté dans une étude similaire, une diminution de 0,36 g/dl (10,75 g/dl à 10,39 g/dl) pour le bras AL contre 0,14 g/dl pour le bras dihydroartémisinine-pipéraquline dans un intervalle de temps similaire. **MENAN et al [66]** quant à eux ont obtenu sur un intervalle d'une semaine, une diminution de 1 g/dl (10,8 g/dl à 9,8 g/dl) pour le bras AL contre 0,7 g/dl (10,6 g/dl à 9,9 g/dl) pour le bras dihydroartémisinine-pipéraquline-triméthoprime.

FAYE et al [38] avaient rapporté également une diminution du taux moyen d'hémoglobine de 0,2 g/dl (9,5 g/l à 9,3 g/l) et 0,4 g/dl (10 g/l à 9,6 g/l) respectivement pour l'ASAQ et l'AL sur une semaine d'intervalle.

Ces résultats montrent que juste après la cure de médicaments, l'anémie initiale reste toujours modérée avec toutefois une baisse du taux d'hémoglobine qui demeure relativement éloignée des valeurs sévères. Ainsi ces médicaments contribuent à prévenir ou empêcher les anémies sévères du paludisme notamment chez les enfants en milieu tropical. En effet ils vont causer la destruction rapide du *Plasmodium* avant répliation dans les différents globules rouges, évitant la constitution d'une masse importante d'hématies parasités [3].

Ici dans notre enquête, l'ASAQ semble plus protéger contre l'anémie qu'AL, donc favoriser une meilleure convalescence. Toutefois, une appréciation du taux d'hémoglobine en fin de suivi à J28 comme réalisée dans nombre d'études, permettrait de mieux évaluer le temps de correction de l'anémie. En effet, **THWING et al [108]** ont rapporté un taux d'hémoglobine à l'inclusion de 9,9 g/dl contre 11,1 g/dl à J28 pour le bras ASAQ. Quant à **ANVIKAR et al [6]**, il a signalé à l'inclusion 9,8 g/dl et 10,1 g/dl contre 11 g/dl et 11,2 g/dl à J28 respectivement pour les groupes de traitement ASAQ et AL.

➤ Taux de plaquettes

Après trois jours de traitement, on assiste à une normalisation du taux de plaquettes observé à l'inclusion dans les deux groupes de médicaments.

Ce phénomène a été également rapporté après traitement par les mêmes combinaisons par **ZWANG et al [127]** qui ont signalé une augmentation significative de la numération de plaquettes de l'ordre de 90% dans les deux groupes dans une synthèse d'étude sur sept sites. Tous les patients se sont rétablis dans les deux groupes et aucun n'a développé une thrombocytopénie.

KOUADIO K [52] a rapporté une augmentation statistiquement significative des taux moyens de plaquettes (129290 à 443440/mm³) sur une semaine à Abobo dans une étude similaire pour le groupe de traitement AL.

Quant à **FALADE et al [37]**, ils ont mis en évidence une augmentation statistiquement non significative du taux de plaquettes entre l'inclusion et J28 pour les deux groupes avec 122000 à 195600/mm³ et 146000 à 173000/mm³ respectivement pour l'ASAQ et l'AL.

Ces différents résultats révèlent la contribution des 2 CTA évaluées, indirectement à une certaine mobilisation de la production des plaquettes sanguines par l'élimination des parasites de la circulation sanguine et l'arrêt de leur consommation générée par la cytoadhérence des hématies parasitées.

➤ Taux de globules

Aucune variation statistiquement significative de la moyenne du taux de globules blancs n'a été observée dans notre étude dans les deux groupes de traitement (ASAQ et AL) de l'initiation du traitement au quatrième jour. Par contre une diminution statistiquement significative du taux moyen de globules rouges a été observée dans ces deux groupes de traitement.

ANVIKAR et al [6] pour le groupe ASAQ ont observé une augmentation statistiquement non significative du taux de globules blancs et globules rouges dans les valeurs normales sur une semaine. **FALADE** et al [37] ont rapporté une baisse significative mais passagère du taux moyen de polynucléaires neutrophiles pour le bras AL sur une semaine.

Ces résultats montrent une inconstance dans l'évolution des globules sanguins sur une période courte après la cure de médicament. Ainsi, une mesure de ces paramètres également sur un délai plus long notamment en fin de suivi permettrait une meilleure évaluation de l'impact des médications comme observé dans des études similaires. En effet **ANVIKAR** et al [6] ont rapporté pour le bras ASAQ une augmentation des globules sanguins qui est restée dans les valeurs normales (J1 globules blancs $6851/\text{mm}^3$ et globules rouges $4,6.10^6/\text{mm}^3$; J28 globules blancs $7384,2/\text{mm}^3$ et globules rouges $5,1.10^6/\text{mm}^3$). **FALADE** et al [37] ont noté une moyenne du taux de globules blancs normale à l'inclusion et en fin de suivi pour les deux groupes thérapeutiques (ASAQ: J1 5580; J28 5200,67 et AL: J1 6033; J28 5966,67). Quant à **ZWANG** et al [127] ils ont rapporté aucun changement notable des taux de globules blancs entre J1 et J28 avec le bras AL contre une diminution significative avec le bras ASAQ. Cependant à J28, les taux de globules blancs n'étaient pas différents dans les deux groupes ($7,5.10^9/\text{l}$ et $7,4.10^9/\text{l}$ respectivement pour l'AL et l'ASAQ).

➤ Paramètres biochimiques

En dehors du taux d'ASAT dans les deux bras (ASAQ et AL) et de bilirubine totale dans le bras ASAQ et du taux de créatinine dans le bras AL qui avaient diminué significativement entre l'inclusion et J4 pour aboutir à la normale, aucune autre variation significative n'a été observée au niveau des paramètres biochimiques dans les deux groupes de traitement. Aussi, aucune altération notable des fonctions hépatiques ou rénales n'a été constatée avec l'une des combinaisons de médicaments à l'étude.

Ce même constat a été rapporté par les auteurs **SAGARA et al [97]**, **FAYE et al [40]**, qui n'ont pas signalé d'anomalies significatives des paramètres biochimiques de laboratoire et de troubles non transitoires des fonctions rénales et hépatiques. **MENAN et al [66]** ont rapporté pour le bras AL des changements satisfaisants des paramètres biochimiques (ASAT, ALAT, Créatinine et Bilirubine), sans troubles hépatiques ni rénaux sur une semaine. Quant à **FAYE et al [38]**, en dehors d'un patient exclu de l'étude pour une augmentation du taux d'ASAT trois fois supérieur à la normale dans le bras ASAQ, ils avaient trouvé pour la fonction hépatique, une amélioration importante des paramètres d'exploration (ASAT et ALAT) dans les deux groupes de traitement (ASAQ et AL). Aucune variation statistiquement significative de créatinine, paramètre d'exploration de la fonction rénale n'a été signalée sur une semaine.

Ces résultats montrent une contribution des 2 CTA dans la correction des perturbations des fonctionnements hépatiques et rénaux.

III-4-3 Tolérance globale

Au terme de notre enquête, selon les médecins, 68,1% et 95,9% des patients ont présenté une tolérance au moins bonne respectivement dans le groupe ASAQ et AL. Bien que l'AL soit significativement mieux toléré que l'ASAQ, il n'a été observé dans les 2 bras thérapeutiques aucun cas d'arrêt de traitement de l'étude, encore moins d'effets indésirables graves.

Cette tolérance relativement bonne se rapproche de celle rapportée ailleurs en Afrique par **KOBBE et al [48]** au Ghana, **ESPIE et al [36]** en RDC, **MICHAEL et al [68]** au Nigéria qui avaient trouvé une bonne tolérance de ces deux CTA avec de mineurs effets indésirables.

En Côte d'Ivoire, **KOKO [50]** et **KOUADIO K [52]** à Abobo ont rapporté une tolérance au moins bonne de 100% pour l'ASAQ et l'AL.

YAVO et al [125] ont rapporté pour le bras AL dans une étude multicentrique une très bonne tolérance avec une proportion de 96,9% alors que **MENAN et al [66è]** avaient trouvé pour ce médicament une bonne tolérance dans 85,3% des cas.

CONCLUSION

Le paludisme continue jusqu'aujourd'hui de figurer parmi les premières causes de mortalité en Afrique au sud du Sahara. Cette affection entraîne des ravages dans les populations et des conséquences néfastes sur l'économie des différents pays. Le phénomène de résistance des souches de *Plasmodium falciparum* aux médicaments s'avère un véritable facteur limitant le traitement. Les dérivés de l'artémisinine échappaient jusqu'ici à ce phénomène. C'est ainsi que le souci de protéger ces nouvelles molécules employées en monothérapie, a conduit l'OMS à préconiser l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine pour le traitement du paludisme non compliqué. Une surveillance de l'effet de ces combinaisons révèle alors d'une importance capitale pour la maîtrise de l'endémie palustre. Mais également la menace croissante de l'extension de la résistance aux dérivés d'artémisinine signalée en Asie du sud-est sonne une alerte pour le contrôle des différents CTA préconisés pour la prise en charge du paludisme à travers les politiques nationales. C'est dans ce cadre que nous avons mené notre étude à San Pedro, un site sentinelle de la Côte d'Ivoire pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association artésunate-amodiaquine *versus* artéméther-luméfantrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

Lors de cette étude effectuée selon le protocole OMS de 28 jours, 100 patients ont été inclus pour participer à l'étude dont 50 ont été traités par l'association artésunate+amodiaquine et également 50 par l'association artéméther+luméfantrine.

Des contrôles clinico-biologiques ont été effectués au jour J1, J2, J3, J4, J7, J14, J21 et J28 pour apprécier l'efficacité thérapeutique et la tolérance des médicaments à l'étude, qui ont été administrés sur trois jours consécutifs.

Au terme de notre enquête, nous avons observé une excellente efficacité clinique et parasitologique des deux associations étudiées. En effet nous avons obtenu un temps de clairance thermique moyen de 24,51 heures contre 28,41

heures respectivement pour l'ASAQ et l'AL et un temps de clairance parasitaire moyen de 48,51 heures et 49,47 heures respectivement pour l'ASAQ et l'AL. Quant à la réponse au traitement, nous avons obtenus une entière guérison chez tous les patients selon le protocole de l'OMS traduit par 100% de réponse clinique et parasitologique adéquat des deux médicaments à J28.

Les médecins traitant sur la base des données cliniques et biologiques de suivi ont conclu que la quasi-totalité des patients ont présenté une tolérance relativement bonne.

Ainsi les deux médicaments retenus pour le traitement du paludisme non compliqué en Côte d'Ivoire, artésunate-amodiaquine et artéméther-luméfantrine, restent toujours très efficaces et relativement bien tolérés à San Pedro.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes:

• **Aux autorités politiques et administratives:**

- continuer de promouvoir l'utilisation des CTA recommandés par le PNLP;
- faire périodiquement (chaque 2 ans) des études de surveillance au niveau des différents sites sentinelles en vue d'un suivi rigoureux de la chimiosensibilité du *P. falciparum* aux médicaments recommandés par le programme national mais également celle des autres combinaisons autorisées;
- garantir la qualité et la disponibilité des CTA (spécialités comme génériques).

• **Au niveau des établissements sanitaires:**

- respecter les directives en vigueur du PNLP pour la prise en charge du paludisme;
- éduquer et sensibiliser les populations quant à l'usage des mesures prophylactiques antipalustres;
- sensibiliser la population quant aux méfaits de l'automédication et l'usage anarchique des antipaludiques.

• **En direction des populations:**

- recourir au centre de santé en cas de fièvre pour profiter d'une prise en charge prompt et adéquate;
- observer strictement les recommandations des praticiens quant au mode et à la durée d'utilisation des médicaments antipaludiques de même que les mesures de protection contre la transmission du paludisme.

A horizontal rectangular area with a marbled background in shades of grey, white, and light brown. The word "REFERENCES" is centered in this area in a bold, black, serif font.

REFERENCES

1. **ADJA AM, N'GORAN KE, KENGNE P et al.**
Transmission vectorielle du paludisme en savane arborée à Gansé en Côte d'Ivoire.
Med Trop. 2006; **66**: 449-455.
2. **ADJEI GO, KURTZHALS JA, RODRIGUES OP et al.** Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. Malar J. 2008; **7**: 127.
3. **ADONIS-KOFFY L.**
Bénéfice de l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans l'accès palustre simple pour la prévention de l'anémie sévère d'origine palustre de l'enfant.
Med Trop. 2008; **68**: 5.
4. **AJAYI IO, BROWNE EN, GARSHONG B et al.**
Feasibility and acceptability of artemisinin-based combination therapy for the home management of malaria in four African sites.
Malar J. 2008; **7**: 6.
5. **ALILIO MS, BYGBJERG IC, BREMAN JG.**
Are multilateral malaria research and control programs the most successful? Lessons from the past 100 years in Africa.
Am J Trop Med Hyg. 2004; **71** (suppl. 2): 268-278.
6. **ANVIKAR AR, SHARMA B, SHAHI BH et al.**
Artesunate-amodiaquine fixed dose combination for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in India.
Malar J. 2012; **11**: 97.
7. **ARIEY F, WITKOWSKI B, AMARATUNGA C et al.**
A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria.
Nature. 2014; **505** (7481): 50-55.
8. **AUBRY P.**
Paludisme: actualités 2012.
Med Trop. 2012: 1-23.
9. **AWAD MI, ALKADRU AM, BERHENS RH.**
Descriptive study on the efficacy and safety of artesunate suppository in combination with other antimalarials in the treatment of severe malaria in Sudan.
Trop Med Hyg. 2003; **68** (2): 153-158.

- 10. BALDE MC, CAMARA A, BARRY AO et al.**
Etude de la prévalence du paludisme dans 24 villages de Guinée.
Bull Soc Path Exot. 2001; **94** (2): 192-194.
- 11. BARDER BE, WILLIAM T, GRIQQ MG, YEO TW, ANSTEY NM.**
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.
- 12. BASCO L.**
Field application of in vitro assays for the sensitivity of human malaria parasites to antimalarial drugs.
WHO. Global Malaria Programme, 2007. 191 p.
- 13. BASCO L, RINGWALD P.**
Chimiorésistance du paludisme: problème de la définition et de l'approche technique.
Cahiers Santé. 2000; **10**: 47-50.
- 14. BAUDON D.**
Les faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique Sub-saharienne: conséquences pour la lutte antipaludique.
Sci Med Afr. 2010; **2** (1): 141-145.
- 15. BEAVOGUI AH.**
Rôle de l'apoptose dans la transmission de *Plasmodium falciparum*. 230p.
Th. Med.: Lyon. Univ Claude Bernard-Lyon1, 2010, **23**.
- 16. BIOLOGIE DU PALUDISME: TRANSMISSION.**
(Consulté le 08/03/2013).
<www.impact-malaria.com/web/formation>
- 17. BOUCHAUD O, DOUMBO O, GAYE O, MBACHAM O, OGUTU B.**
Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique.
1^{ère} éd. Paris: Doin, 2008. P12-15.
- 18. BOUDIN C, BAUDON D, DEVOUCOUX R.**
Immunologie du paludisme: les relations hôte-parasite dans l'infection paludéenne.
Fonds Documentaires (ORSTOM). 1987; **15** (174): 91-97.

19. **BRICE BK, WILLIAM Y, LACINA O et al.**
In vitro susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates from Abidjan, Côte d'Ivoire, to artemisinin, chloroquine, dihydroartemisinin and pyronaridine.
Tanzan J Health Res. 2010; **12** (1): 73-79.
20. **BRUNEEL F, GACHOT B, WOLF M et al.**
Fièvre bilieuse hémoglobinurique.
Presse Méd. 2002; **31** (28): 1329-1334.
21. **CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.** Atlanta.
Cycle évolutif du *Plasmodium*. (Consulté le 29/02/2013).
<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>
22. **CHAKOUR M.**
Diagnostic biologique rapide en contexte épidémique: état des lieux et perspectives.
Médecine et Maladies Infectieuses. 2003; **33**: 396-412.
23. **CLARK IA, BUDD AC, ALLEVA LM, COWDEN WB.**
Human malarial disease: a consequence of inflammatory cytokine release.
Malar J. 2006; **5**: 85.
24. **COTE D'IVOIRE.** Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique.
Arrêté N°/144/CAB/MSHP du 23 Septembre 2010 modifiant l'arrêté N°/024/CAB/MSHP du 12 Janvier 2007 portant institution d'un schéma thérapeutique pour le traitement du paludisme en Côte d'Ivoire.
25. **COTE D'IVOIRE.** Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme. Directives de prise en charge du paludisme.
Abidjan: PNLP, 2008, 46p.
26. **COTE D'IVOIRE.** Ministère de la Santé Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme en Cote d'Ivoire. Abidjan.
Directives de prise en charge du paludisme: novembre 2005.
Abidjan: PNLP, 2005. P4-5.
27. **DANIS M.**
Symptomatologie. In: Danis M., Mouchet J. Paludisme.
Paris: Ellipses, 1991. P87-99.

- 28. DAUBREY-POTEY TH, DIE-KACOU H, KAMAGATE M et al.**
Fièvre bilieuse hémoglobinurique au cours du traitement antipaludique à Abidjan: à propos de 41 cas.
Bull Soc Pathol Exot. 2004; **97** (5): 325-328.
- 29. DELUOL AM, LEVILLAYER H, POIROT JL.**
Diagnostic du paludisme. Développement et Santé. 1998 (138).
(Consulté le 03/06/2013).
<www.ledamed.org/IMG/html/ddoc-10811.html>
- 30. DESOWITZ RS.**
The malaria capers: more tales of parasites and people, research and reality.
N Engl J Med. 1992; **237**: 1324-1325.
- 31. DJAMAN AJ, BASCO LK, MAZABRAUD A.**
Mise en place d'un système de surveillance sanitaire de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* à Yopougon (Abidjan): étude *in vivo* de la sensibilité à la chloroquine et évaluation de la résistance à la pyriméthamine après analyse de la mutation ponctuelle du gène de la dihydrofolate réductase.
Cahiers d'Etudes et de Recherches Francophones/Santé. 2002; **12** (4): 363-367.
- 32. DJAMAN JA.**
Evaluation de la chimiorésistance de *Plasmodium* à différents antipaludiques (Chloroquine, quinine, sulfadoxine-pyriméthamine) et profil génétique des isolats correspondants dans la région d'Abidjan (Côte d'Ivoire). 174p.
Th. Med.: Paris. Univ Paris, 2003, **3158**.
- 33. DONDROP AM, NOSTEN F, YI P et al.**
Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria.
N Engl J Med. 2009; **361**: 455-467.
- 34. EBOUMBOU M, BOGREAU H, BRIOLANT S, PRADINES B, ROGIER C.**
Marqueurs moléculaires de résistances de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques.
Med Trop. 2009; **69**: 606-612.
- 35. EHOZOU OF.**
Evaluation de la qualité de la prise en charge des cas de paludisme face à la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques. s
Th. Pharm.: Dakar. Univ Cheikh Anta Diop, 2003, **62**.

- 36. EPSIE E, LIMA A, ATUA B et al.**
Efficacy of fixed-dose combination artesunate-amodiaquine *versus* artemether-lumefantrine for uncomplicated childhood *Plasmodium falciparum* malaria in Democratic Republic of Congo: a randomized non-inferiority trial.
Malar J. 2012; **11**: 74.
- 37. FALADE CO, OGUNDELE AO, YUSUF BO et al.**
High efficacy of two artemisinin-based combinations (artemether-lumefantrine and artesunate plus amodiaquine) for acute uncomplicated malaria in Ibadan, Nigeria.
Trop Med Inter Health. 2008; **13** (5): 635-643.
- 38. FAYE B, KUETE T, KIKI-BARRO CP et al.**
Multicentre study evaluating the non-inferiority of the new paediatric formulation of artesunate/amodiaquine *versus* artemether/lumefantrine for the management of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children in Cameroun, Ivory Coast and Senegal.
Malar J. 2012; **11**: 433.
- 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. FAYE B, OFFIANAN TA, N'DIAYE JL et al.**
Efficacy and tolerability of artesunate-amodiaquine (Camoquin plus®) *versus* artemether-lumefantrine (Coartem®) against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: multisite trial in Senegal and Ivory Coast.
Trop Med Inter Health. 2010; **15** (5): 608-613.
- 41. FONDS MONETAIRE INTERNATIONAL. Washington.**
Côte d'Ivoire-Rapport de mise en œuvre de la stratégie de réduction de la pauvreté: rapport d'avancement annuel. N°12/183.
Washington: FMI, 2012. 143 p.
- 42. GBOTOSHO GO, SOWUNMI A, OKUBOYEJO TM et al.**
Therapeutic efficacy and effects of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine coformulated or copackaged on malaria-associated anemia in children with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in southwest Nigeria.
Am J Med Hyg. 2011; **84** (5): 813-819.

- 43. GENTON B, D'ACREMONT V.**
Paludisme: de maladie négligée à maladie négligeable?
Forum Med Suisse. 2011; **11** (44): 775-778.
- 44. GERSTL S, COHUET S, EDOH K.**
Community coverage of an antimalarial combination of artesunate and amodiaquine in Makamba Province, Burundi, nine months after its introduction.
Malar J. 2007; **16**: 94.
- 45. GUALDE N.**
L'épidémie et la démorésilience: la résistance des populations aux épidémies.
Paris: Ed. l'Harmattan. 2011. P108.
- 46. GUTHMANN JP, COHUET S, RIGUTTO C et al.**
Short report: high efficacy of two artemisinin-based combinations (artesunate+amodiaquine and artemether+lumefantrine) in Caala, central Angola.
Am J Trop Med Hyg. 2006; **75** (1): 143-145.
- 47. IRIE BI TRA B.**
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 Akoupé (protocole O.M.S de 14 jours). 139p.
Th. Med.: Abidjan. Univ de Cocody, 2004, **3872**.
- 48. KOBBE R, KLEIN P, ADJEI S et al.**
A randomized trial on effectiveness of artemether-lumefantrine *versus* artesunate plus amodiaquine for unsupervised treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian children.
Malar J. 2008; **7**: 261.
- 49. KOFFIE-BIKPO CY.**
Côte d'Ivoire, 50 ans d'indépendance: permanence, mutation et/ou évolution des territoires.
Paris: Ed. l'Harmattan, 2012. P158.
- 50. KOKO AL.**
Efficacité et tolérance de l'association amodiaquine-artésunate (ARTEDIAM® poudre) dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 8 mois à 7 ans. 117p.
Th. Pharm.: Abidjan. Univ de Cocody, 2008, **1207**.

- 51. KOUADIO E.**
 Evaluation *in vivo* de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'association sulfadoxine-pyriméthamine chez les enfants de moins de 5 ans dans le district d'Abidjan (Koumassi) (Protocole OMS de 14 jours). 104p.
 Th. Pharm.: Abidjan. Univ de Cocody, 2006, **1022**.
- 52. KOUADIO KL.**
 Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association Dihydroartémisinine/Pipéraquline (Duocotecxin®) *versus* Artemether/Luméfantrine (Coartem®) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Abidjan. 125p.
 Th. Pharm.: Abidjan. Univ de Cocody, 2007, **1212**.
- 53. KOUASSI KG.**
 Analyse technique et socio-économique de l'exploitation agricole de M. Djato Emmanuel à Emmanuel-Bango (département de San Pedro).
 Mém Ing Agro ESA: Yamoussoukro. INPHB, 2010, **57**.
- 54. KREMSNER P, KRISHNA S.**
 Antimalarial combinations.
 Lancet. 2004; **364**: 285-294.
- 55. LAROCHE R, HOVETTE P, GODON P, TOUZE JE.**
 Neurologie Tropicale.
 Paris: John Libbey Eurotext. 1993. P335-337.
- 56. LEVINE ND, CORLISS JO, COX FEG et al.**
 Newly revised classification of *protozoa*.
 J. Protozool. 1980; **27** (1): 37-58.
- 57. LEVINOVITZ AW, RINGERTZ N.**
 The Nobel prize: the first 100 years. London.
 Imperial college press and Singapore world scientific publishing, 2001. P236.
 (Consulté le 29/05/2013).
 <www.Amazon.com/Nobel-Prize-First-100-years>
- 58. LOBA A.**
 La ville de San Pedro en Côte d'Ivoire itinéraire de développement d'un pôle côtier.
 Revue de Géographie du Laboratoire Leïdi. 2010; **8**: 1-22.

- 59. LOSET JR, KAUR H.**
Simple field assays to check quality of current artemisinin-based antimalarial combination formulations.
PLoS One. 2009; **4** (9): 7270.
- 60. MARTENSSON A, STROMBERG J, SISOWATH C et al.**
Efficacy of artesunate plus amodiaquine *versus* that of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated childhood *Plasmodium falciparum* malaria in Zanzibar, Tanzania.
Clin Infect Dis. 2005; **41**: 1079-1086.
- 61. MARTINEZ-SALAZAR E, TOBON-CASTANO A, BLAIR S.**
Malaria en humanos por infección natural con *Plasmodium knowlesi*.
Boimédica. 2012; **32** (Suppl. 1): 121-130.
- 62. MAYXAY M, KHANTHAVONG M, CHANTHONGTHIP O et al.**
No evidence for spread of *Plasmodium falciparum* artemisinin resistance to Savannakhet province, southern Laos.
Am J Med Hyg. 2012; **86** (3): 403-408.
- 63. MEITE M.**
Evaluation *in vivo* de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine par le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué à la PMI de Danané (protocole OMS de 14 jours). 118p.
Th. Pharm.: Abidjan. Univ de Cocody, 2000, **2680**.
- 64. MENAN E, YAVO W, OGA A, KIKI-BARRO PL, KASSI R, EWUSSI K, KONE .**
Diagnostic clinique présomptif du paludisme: Part réelle de la maladie.
Med Afr Noire. 2007; **54** (3): 139-144.
- 65. MENAN H, ADOU D, MOBIO P.**
Bilan des examens parasitologiques du sang pour la recherche du paludisme à l'IPCI en 1992. Impact de la chimiothérapie sur les résultats de laboratoire.
Med Afr Noire. 1996; **43**: 129-133.
- 66. MENAN H, FAYE O, SAME-EKOBO A, OGA AS, FAYE B, KIKI-BARRO**

CP, KUETE T, N'DIAYE JL, VICKY AM, TINE R, YAVO W, KANE D, KASSI KF, KONE M.

Comparative study of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine-trimethoprim *versus* artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Cameroon, Ivory Coast and Senegal. Malar J. 2011; **10**: 185.

67. MENARD D, CHAN ER, BENEDET C et al.

Whole genome sequencing of field isolates reveals a common duplication of the Duffy binding protein gene in Malagasy *Plasmodium vivax* strains. Plos Negl Trop Dis. 2013; **7** (11): e2489.

68. MICHAEL OS, GBOTOSHO GO, FOLARIN OA et al.

Early variations in *Plasmodium falciparum* dynamics in Nigeria children after treatment with two artemisinin-based combinations: implications on delayed parasite clearance. Malar J. 2010; **9**: 335.

69. MINISTERE DE LA SANTE ET DE L'HYGIENE PUBLIQUE.

Arrêté N°024/CAB/MSHP du 02 janvier 2007 portant institution d'un schéma thérapeutique pour le traitement du paludisme en Côte d'Ivoire.

70. MPANDI M, MAKITA C, NDOLO J et al.

Etude de l'efficacité et de la tolérance de Cotexcin (Dihydroartémisinine) dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* (Congo). Med Afr Noire. 1998; **45** (8/9): 543-545.

71. NALDJINAN KR.

Mise en place de la surveillance *in vivo* de l'accès palustre simple au Char de Cayenne: bilan d'étape. 15 p. Mém Cap Med Trop: Bordeaux. Univ Bordeaux 2, 2010.

72. NAU A, CORDIER PY, POULIQUEN G, PUIDUPIN A, PEYTEL E.

L'accès palustre: diagnostic-critères de gravité-prise en charge initiale. Urgences. 2011; **40**: 443-453.

73. NDIAYE JL, FAYE B, GUEYE A et al.

Repeated treatment of recurrent uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal with fixed-dose artesunate plus amodiaquine *versus* fixed-dose artemether plus lumefantrine: a randomized, open-label trial. Malar J. 2011; **10**: 237.

74. **NDIAYE JL, RANDRIANARIVELOJOSIA M, SAGARA I et al.**
Randomized, multicentre assessment of the efficacy and safety of ASAQ-a fixed-dose artesunate-amodiaquine combination therapy in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria.
Malar J. 2009; **8**: 125.
75. **NICOULET I, SIMON F, LE BRAS J.**
Apparition de la Chloroquino-résistance du paludisme à *Plasmodium falciparum* en Côte d'Ivoire.
Bull Epidemiol Hebd. 1997; **41**: 163.
76. **OMS. Genève.**
Directives pour le traitement du paludisme deuxième édition.
OMS: Genève, 2011. 1108. (Consulté le 01/03/2013).
www.who.int/publications/2011
77. **OMS. Genève.**
Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué.
Genève: OMS, 2003. P1-67.
78. **OMS. Genève.**
Stratégie de coopération de l'OMS avec les pays: 2009-2013 République de Côte d'Ivoire.
Genève: OMS, 2009. P1-49.
79. **OMS. Genève.**
Techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme.
OMS: Genève, 1994. (Consulté le 17/03/2013).
www.who.int/publications/1994
80. **OMS. Programme Mondial de Lutte Antipaludique. Genève.**
Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme (GPIRM). WHO/HTM/2012. 5. (Consulté le 12/02/2013).
<www.who.int/malaria/vector_control/gpirm>
81. **OURA AM.**
Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association sulfalène/pyriméthamine/amodiaquine *versus* luméfantrine/artéméter dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* dans le district d'Abidjan. 117p.
Th. Pharm.: Abidjan. Univ de Cocody, 2007, **1181**.

- 82. OWUSU-AGYEI S, ASANTE KP, OWUSU R et al.**
An open label, randomized trial of artesunate+amodiaquine, artesunate+chlorproguanil-dapsone and artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria.
Plos One. 2008; **3** (6): e2530.
- 83. PAYS JF.**
Cycle exoérythrocytaire asexué des plasmodiums humains: une découverte laborieuse.
Bull Soc Path Exot. 2010; **103**: 272-279.
- 84. PENALI LK, BAMBA A.**
Panorama de la chloroquinorésistance du paludisme en Côte d'Ivoire. De 1987 à 1999 et place de la chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple en Côte d'Ivoire en l'an 2000.
In: Symposium optimal. Septembre 2000. Abidjan.
- 85. PERIGNON JL, DRUILHE P.**
Données récentes sur la physiopathologie et état actuel du développement d'un vaccin.
Médecine Thérapeutique Rev Paludisme. 2002; **8** (3): 131-139.
- 86. PHETSOUVANH R, SIDAVONG B.**
Moustiques et santé publique: éléments d'entomologie générale et principes de base de la démoustication.
Rattanaxay-IFMT. 2003. P1-58. (Consulté le 10/03/2013)
<www.ifmt.auf.org/IMG/Entomologie>.
- 87. PHYO AP, NKHOMA S, STEPNIIEWSKA K et al.**
Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study.
Lancet. 2012; **379**: 1960-1966.
- 88. PLOWE CV.**
The evolution of drug-resistant malaria.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009; **103** (suppl 1): S11-S14.
- 89. PRADINES B, DORMOI J, BRIOLANT S, BORGOU H, ROGIER C.**
La résistance aux antipaludiques.
Revue Francophone des Laboratoires. 2010; **422**: 51-62.

- 90. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME.**
Abidjan. Evaluation des besoins: Roll Back Malaria (Draft 1). Rapport NA CI 2008.
Abidjan: PNLP, 2008. P1-104.
- 91. PRUGNOLLE F, OLLOMO B, DURAND Pet al.**
African monkeys are infected by *Plasmodium falciparum* nonhuman primate-specific strains.
PNAS. 2011; **108** (29): 11948-11953.
- 92. RASO G, SCHURT N, UTZINGER J, KOUDOU B, TCHICAYA E, ROHNER F, N'GORAN E, SILUE K, MATTHYS B, ASSI S, TANNER M, VOUNATSOU P.**
Mapping malaria risk among children in Côte d'Ivoire using Bayesian geo-statistical models.
Malar J. 2012; **11**: 160.
- 93. ROGIER C, HENRY M-C, TRAPE J-F.**
Evaluation épidémiologique du paludisme en zone d'endémies.
Med Trop. 2009; **69**: 123-142.
- 94. ROGIER C, PRADINES-ORLANDI E, FUSAÏ T, PRADINES B, BRIOLANT.**
Vaccins contre le paludisme: perspectives et réalité.
Médecine et Maladies Infectieuses. 2006; **36**: 414-422.
- 95. ROSENTHAL PJ.**
How do we best diagnose malaria in Africa?
Am J Med Hyg. 2012; **86** (2): 192-193.
- 96. SAADANI HA.**
Evaluation de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple chez l'enfant âgé de 6 mois à 58 mois à Man (COTE D'IVOIRE).
Th. Med.: Abidjan. Univ de Cocody, 2000, **2550**.
- 97. SAGARA I, FOFANA B, GAUDART J et al.**
Repeated artemisinin-based combination therapies in a malaria hyperendemic area of Mali: efficacy, safety, and public health impact.
Am J Med Hyg. 2010; **87** (1): 50-56.

- 98. SANGHO H, DIAWARA A, DIALLO M.**
Evaluation de la chloroquino-résistance après deux (2) années d'arrêt de la chimio prophylaxie chez les enfants de 0-9 ans dans un village d'endémie palustre au Mali.
Med Trop. 2004; **64**: 506-510.
- 99. SARAHA KS.**
Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association artésunate/amodiaquine (Camoquin Plus[®]) *versus* luméfantrine/artéméther (Coartem[®]) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* dans le district d'Abidjan. 154p.
Th. Pharm.: Abidjan. Univ de Cocody, 2009, **1402**.
- 100. SEIGNEURIC C, CAMARA B, DELMONT J et al.**
Du quinquina et des hommes.
Med Trop. 2008; **68**: 459-462.
- 101. SIALA E, ABDALLAH RB, BOURATBINE A, AOUN K.**
Actualités du diagnostic biologique du paludisme.
Rev Tunis Infect. 2010; **4**: 5-9.
- 102. SISWANTORO H, RUSSELL B, RACLIFF A et al.**
In vivo and *in vitro* efficacy of chloroquine against *Plasmodium malariae* and *P. ovale* in Papua, Indonesia.
Antimicrob Agents Chemother. 2011; **55** (1): 197.
- 103. STOHRER JM, DITTRICH S, THONGPASEUTH V et al.**
Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-mefloquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Luang Namtha Province, Lao People's Democratic.
Trop Med Inter Health. 2004; **9** (11): 1175-1183.
- 104. 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.
- 105. TA TH, HISAM S, LANZA M, JIRAM AI, ISMAIL N, RUBIO JM.**
First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*.
Malar J. 2014; **13** (1): 68.

- 106. THANH NX, TRUNG TN, PHONG NC et al.**
Open label randomized comparison of dihydroartemisinin-piperaquine and artesunate-amodiaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in central Vietnam.
Trop Med Inter Health. 2009; **14** (5): 504-511.
- 107. THE FOUR ARTEMISININ-BASED COMBINATION (4ABC) STUDY GROUP.**
A head-to-head comparison of four artemisinin-based combinations for treating uncomplicated malaria in African children: a randomized trial.
Plos Med. 2011; **8** (11): 1-16.
- 108. THWING JI, ODERO CO, ODHIAMBO FO et al.**
In-vivo efficacy of amodiaquine-artesunate in children with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in western Kenya.
Trop Med Inter Health. 2009; **14** (3): 294-300.
- 109. TINTO H, BOSCO J, TRAORE M, GUINGUEMDE TB.**
Attitude à propos de la résistance parasitologique de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques.
Cahiers d'Etude et de Recherche Francophones/Santé. 2004; **4** (2): 69-73.
- 110. TOURE W.**
Evaluation de l'efficacité thérapeutique à la chloroquine pour le traitement du paludisme à *Plasmodium* non compliqué à la PMI de Korhogo. 120p.
Th. Med.: Abidjan. Univ de Cocody, 2000, **2494**.
- 111. TRAORE F.**
Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association de l'artésunate et de la méfloquine (Artequin®) dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les sujets adultes de plus de 55 Kg (cas de 50 sujets). 93p.
Th. Pharm.: Abidjan. Univ de Cocody, 2004, **979**.
- 112. TRUDEL L, COUILLARD M.**
Identification morphologique des parasites de la malaria.
Cahier de Stage INSPQ. 2005; **22**: 1-30.
- 113. TU Y.**
The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine.
Nature Medecine. 2011; **17** (10): 19-22.

- 114. URSING J, KOFOED PE, RODRIGUES A et al.**
Similar efficacy and tolerability of double-dose chloroquine and artemether-lumefantrine for treatment of *Plasmodium falciparum* infection in Guinea-Bissau: a randomized trial.
J Infect Dis. 2011; **203**: 109-116.
- 115. WHITE NJ, OLLIARO PL.**
Artemisinin and derivatives in the treatment of uncomplicated malaria.
Med Trop. 1998; **58** (suppl.3): 54-56.
- 116. WHO. Geneva.**
Antimalarial drug combination therapy: report of a technical consultation.
Geneva: WHO, 2001. P33.
- 117. WHO. Geneva.**
Severe *falciparum* malaria.
Trans Roy Soc Med Hyg. 2000; **94**: S1-S10.
- 118. WHO. Geneva.**
The status of drug-resistant malaria along the Thailand-Myanmar border.
WHO. Global Malaria Programme, 2012. P1-3.
- 119. WHO. Geneva.**
World malaria report 2013.
Geneva: WHO-Global Malaria Programme, 2013. 255 p.
- 120. WHO. Geneva.**
Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2010.
(Consulté le 16/02/2012).
www.cfe.fr/pages/votre-sante/antipaludeens.php
- 121. WOLDEAREGAI T, KREMSNER P, KUN J, MORDMULLER B.**
Plasmodium vivax malaria in Duffy-negative individuals from Ethiopia.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 2013; **107** (5): 328-331.
- 122. WOTODJO AN.**
Etude du paludisme chez les adultes dans deux villages du Sénégal: Dielmo et Ndiop. P11-12.
Mém Master II Parasit: Dakar. Univ Cheikh Anta Diop, 2010, **39**.

- 123. YAVO W.**
Evaluation *in vivo* de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine *versus* chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple chez l'enfant dans la sous-préfecture d'Agou (département d'Adzopé). 138p.
Th. Pharm.: Abidjan. Univ de Cocody, 1999, **483**.
- 124. YAVO W, ACKRA KN, MENAN EI, BARRO KIKI PC, KASSI RR, ADJETEY TA, BAMBA A, KONE M.**
Etude comparative de quatre techniques de diagnostic biologique du paludisme utilisées en Côte d'Ivoire.
Bull Soc Path Exot. 2002; **95**: 238-240.
- 125. YAVO W, FAYE B, KUETE T 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.
Malar J. 2011; **10**: 98.
- 126. ZONGO I, DORSEY G, ROUAMBA N.**
Amodiaquine, sulfadoxine- pyrimethamine, and combination therapy for uncomplicated *falciparum* malaria: a randomized controlled trial from Burkina-Faso.
Am J Trop Med Hyg. 2005; **73** (5): 826-832.
- 127. ZWANG J, NDIAYE JL, DJIMDE A et al.**
Comparing changes in haematologic parameters occurring in patients included in randomized controlled trials of artesunate-amodiaquine *vs* single and combination treatments of uncomplicated *falciparum* in sub-Saharan Africa.
Malar J. 2012; **11**: 25.



ANNEXES

ANNEXE 1: Notice d'information du patient

NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT

« Etude de l'efficacité et de la tolérance des associations Artésunate+Amodiaquine et Artéméther+luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* dans trois sites sentinelles de la Côte d'Ivoire (Abengourou, San-Pédro et Yamoussoukro) »

Madame / Monsieur/ Chers Parents

Nous avons le plaisir de vous inviter à participer à une étude sur l'efficacité et la tolérance des médicaments actuellement utilisés en Côte d'Ivoire pour le traitement du paludisme.

Avant de participer à l'étude, nous souhaitons que vous preniez connaissance de ce document qui fournit les informations relatives à son déroulement.

Sachez d'abord que les 2 médicaments ont été officiellement autorisés en Côte d'Ivoire depuis plusieurs années et choisis par le ministère de la santé pour traiter tous les patients souffrant du paludisme en Côte d'Ivoire. Ces médicaments sont donc disponibles dans toutes les pharmacies. Sachez aussi que cette étude est menée en parallèle à Abengourou, San Pédro et Yamoussoukro. Environ 300 patients (enfants et adultes) devraient y participer.

1. BUT DE L'ESSAI

L'objectif de cette étude est de nous assurer que les 2 médicaments utilisés pour traiter le paludisme en Côte d'Ivoire sont toujours efficaces et bien tolérés.

2. ENCADREMENT ET PROTECTION DES PATIENTS

Cette étude est conforme aux recommandations de la 18^{ème} Assemblée Médicale Mondiale (Helsinki 1964) et à ses amendements, et aux réglementations en vigueur en Côte d'Ivoire.

A tout moment, vous pourrez joindre l'investigateur principal: Pr. MENAN (Tél 40 73 23 96).

Votre participation ou celle de votre enfant est libre. Vous pouvez à tout moment vous réserver le droit d'interrompre votre participation et/ou celle de votre enfant sans que cela n'affecte la qualité des soins auxquels vous ou votre enfant avez droit, ni votre relation avec votre médecin.

Ce protocole a été soumis au Comité d'Ethique des Sciences de la Vie et de la Santé de Côte d'Ivoire qui a émis un avis favorable.

3. DEROULEMENT DE L'ETUDE

Si vous remplissez les critères de sélection pour cette étude et acceptez d'y participer vous devrez signer le consentement éclairé ci-joint pour confirmer votre accord.

Vous ou votre enfant, recevrez soit l'Artésunate + Amodiaquine ou l'Artéméther + luméfantrine. Ces médicaments vous seront attribués par tirage au sort. La durée du traitement sera de 3 jours, et vous serez suivi pendant 28 jours.

Voici la liste des visites et examens qui seront effectués au cours de cette étude :

3.1. VISITES

Durant les 3 premiers jours, vous devrez venir au centre tous les matins et tous les soirs (pour les patients traités par l'artéméther-luméfantrine) afin de recevoir votre traitement.

Ensuite, vous reviendrez voir le médecin le matin des 4^{ème}, 7^{ème}, 14^{ème}, 21^{ème} et 28^{ème} jours.

A la fin de chacune des visites, votre médecin vous fixera un rendez-vous pour la visite suivante.

3.2. EXAMENS

Au cours de toutes les visites du matin, un examen clinique, la prise de la température et de la pression artérielle seront effectués, pour suivre l'évolution de votre état de santé ou l'état de santé de votre enfant.

Un prélèvement de quelques gouttes de sang au bout du doigt sera effectué pour analyser le nombre des parasites contenus dans votre sang.

Aux visites du 1^{er} et 4^{ème} jour, un prélèvement de sang équivalent à une cuillère à café sera effectué pour mesurer certaines constantes biologiques.

Les traitements contre le paludisme vous seront fournis gratuitement. Aucune participation financière ne vous sera demandée pour les consultations et les examens biologiques spécifiques liés à cet essai. Vous ne toucherez aucune compensation financière pour participer à cette étude.

3.3. SURVEILLANCE DE LA TOLERANCE

Vous devez être à l'affût de l'apparition de tout signe inhabituel afin de le signaler le plus rapidement possible à votre médecin ; surtout, n'interrompez pas le traitement de votre propre initiative.

En cas de survenue d'événement indésirable pendant l'étude, nous vous traiterons comme il se doit et demanderons, si nécessaire des examens complémentaires, ces frais ainsi que les traitements seront pris en charge par nos soins.

3.4. Recommandations pratiques

Si actuellement, vous ou votre enfant prenez d'autres médicaments, il est important que vous le signaliez au médecin. En effet, pendant la durée de l'étude, il ne faut prendre aucun autre médicament que ceux prescrits par votre médecin.

En dehors des visites prévues, lorsque vous aurez un souci de santé de quelque nature que ce soit, veuillez nous contacter immédiatement pendant la durée de suivi de 28 jours.

4. CONFIDENTIALITÉ

Les informations médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées de façon anonyme et confidentielle. Seuls le numéro de patient et vos initiales figureront dans votre dossier médical qui pourra être consultés, après accord de l'investigateur, seulement par des représentants du Programme national de lutte contre le Paludisme à des fins de validation, d'audit ou d'inspection.

ANNEXE 2: Fiche de consentement éclairé

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

Je soussigné (e) :.....

Nom et Prénoms:.....

Adresse :.....

Accepte par la présente de participer à la recherche intitulée :

« Etude de l'efficacité et de la tolérance des associations Artésunate + Amodiaquine et Artéméther + luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans trois sites sentinelles de la Côte d'Ivoire (Abengourou, San-Pédro et Yamoussoukro) »

Conduite par le Professeur/Docteur :.....

J'ai bien pris connaissance de l'objectif de l'étude et les conditions de sa réalisation m'ont été clairement indiquées par le médecin cité plus haut ou son représentant.

Je reconnais la possibilité qui m'est réservée de refuser mon consentement ou de le retirer à tout moment quelle qu'en soit la raison et sans avoir à le justifier.

Les données de cette étude resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'investigateur principal, le promoteur et les autorités de santé.

J'ai lu et reçu copie de ce formulaire et j'accepte de participer au présent protocole.

Fait à ,le.....

Signature du patient :.....

Je confirme qu'en accord avec la réglementation en vigueur et les exigences légales, j'ai bien expliqué la nature, le but et les effets envisageables de l'essai au patient identifié ci-dessus.

Nom du médecin investigateur :.....(Ecrire le nom en majuscule S.V.P)

Signature du médecin investigateur :..... Date.....

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION -----	1
PREMIERE PARTIE: GENERALITES SUR LE PALUDISME -----	5
I-DEFINITION -----	6
II-HISTORIQUE -----	6
III-EPIDEMIOLOGIE -----	10
III-1 Agents pathogènes-----	10
III-1-1 Taxonomie-----	10
III-1-2 Particularités des espèces plasmodiales du paludisme humain-----	11
III-1-2-1 <i>Plasmodium falciparum</i> -----	11
III-1-2-2 <i>Plasmodium malariae</i> -----	12
III-1-2-3 <i>Plasmodium ovale</i> -----	13
III-1-2-4 <i>Plasmodium vivax</i> -----	13
III-1-2-5 <i>Plasmodium knowlesi</i> -----	16
III-1-3 Cycle évolutif de l'agent pathogène-----	18
III-1-3-1 Cycle asexué ou schizogonique chez l'homme-----	18
III-1-3-2 Cycle sexué ou sporogonique chez l'anophèle-----	20
III-2 Agents vecteurs et modes de transmission-----	22
III-2-1 Agents vecteurs-----	22
III-2-2 Modes de transmission-----	23
III-3 Surveillance épidémiologique-----	24
III-4 Répartition géographique-----	25
IV-IMMUNITE DANS LE PALUDISME -----	28
V-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME -----	29
V-1 Paludisme simple ou non compliqué-----	29
V-2 Paludisme grave ou compliqué-----	31
VI-DIAGNOSTIC CLINIQUE -----	31
VI-1 Accès palustre simple ou non compliqué-----	31

VI-2 Accès palustre grave ou compliqué ou pernicieux-----	32
VI-3 Autres formes cliniques du paludisme-----	33
VI-3-1 Paludisme viscéral évolutif-----	33
VI-3-2 Fièvre bilieuse hémoglobinurique-----	34
VII-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME-----	34
VII-1 Arguments indirects de présomption-----	35
VII-1-1 Hémogramme-----	35
VII-1-2 Examens sérologiques-----	35
VII-1-3 Autres examens biologiques-----	36
VII-2 Diagnostic direct de certitude-----	36
VII-2-1 Goutte épaisse (GE)/ Frottis sanguin (FS) -----	37
VII-2-2 QBC Malaria Test ou Quantitatif Buffy Coat-----	40
VII-2-3 Tests de diagnostic rapide (TDR) -----	40
VII-2-4 Polymerase chain reaction (PCR) -----	41
VIII-TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES-----	41
VIII-1 Médicaments antipaludiques-----	41
VIII-2 Schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire-----	44
VIII-2-1 Paludisme simple	44
VIII-2-1-1 En première intention-----	44
VIII-2-1-2 En deuxième intention-----	44
VIII-2-1-3 Chez la femme enceinte-----	45
VIII-2-2 En cas de paludisme grave-----	45
IX-CHIMIORESISTANCE-----	46
IX-1 Définition-----	46
IX-2 Historique: chronologie d'émergence et de diffusion de la résistance-	46

IX-3 Mécanisme de résistance de <i>Plasmodium falciparum</i> aux antipaludiques-----	48
IX-4 Facteurs favorisant la survenue et la propagation de la chimiorésistance-----	53
IX-4-1 Pression médicamenteuse-----	53
IX-4-2 Mouvements des populations-----	54
IX-4-3 Vecteurs anophéliens-----	54
IX-4-4 Degré d'immunité de la population-----	55
IX-5 Méthodes d'évaluation de la chimiorésistance-----	55
IX-5-1 Tests de chimiosensibilité <i>in vitro</i> -----	55
IX-5-2 Tests de résistance <i>in vivo</i> ou test d'efficacité thérapeutique-----	57
IX-5-3 Tests moléculaires-----	60
IX-5-4 Tests de biodisponibilité-----	60
DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE -----	62
I-MATERIEL ET METHODES -----	63
I-1 Zone d'étude-----	63
I-1-1 Données géographies-----	63
I-1-2 Environnement, niveau d'assainissement et structures socio-sanitaires-----	64
I-1-3 Activités économiques-----	65
I-2 Matériel-----	66
I-2-1 Période et lieux d'étude-----	66
I-2-2 Population d'étude-----	66
I-2-3 Matériel technique et réactifs de l'étude-----	68
I-2-4 Médicaments de l'étude-----	69
I-3 Méthodes-----	70
I-3-1 Type d'étude-----	70
I-3-2 Procédures et paramètres d'évaluation-----	70

I-3-2-1 Procédures-----	70
I-3-2-2 Paramètres d'évaluation-----	73
I-3-2-2-1 Evaluation de l'efficacité-----	73
I-3-2-2-2 Evaluation de la tolérance-----	74
I-3-3 Considérations éthiques-----	75
I-3-4 Gestion et analyse des données-----	76
II-RESULTATS -----	77
II-1 Résultats globaux-----	77
II-2 Comparaison des groupes thérapeutiques à l'inclusion (J1) -----	79
II-3 Evaluation de l'efficacité thérapeutique-----	82
II-3-1 Efficacité clinique-----	82
II-3-1-1 Evolution de la température moyenne-----	82
II-3-1-2 Evolution du nombre de sujets apyrétiques-----	83
II-3-1-3 Clairance thermique-----	84
II-3-2 Efficacité parasitologique-----	85
II-3-2-1 Evolution de la parasitémie moyenne-----	85
II-3-2-2 Clairance parasitaire-----	86
II-3-2-3 Taux de guérison à J14 et J28-----	87
II-3-2-3-1 Avant correction PCR-----	87
II-3-2-3-2 Après correction PCR-----	88
II-3-2-4 Répartition selon la réponse au traitement avant correction par PCR et après correction par PCR-----	89
II-3-2-5 Evolution du portage gamétocytaire-----	90
II-4 Evaluation de la tolérance-----	91
II-4-1 Tolérance clinique-----	91
II-4-2 Tolérance biologique-----	92
II-4-3 Tolérance globale-----	94
III-DISCUSSION -----	95

III-1 Aspects épidémiologiques et sociodémographiques-----	
III-1-1 Indice plasmodique-----	95
III-1-2 Indice spécifique-----	95
III-1-3 Indice gamétoocytaire-----	96
III-1-4 Caractéristiques sociodémographiques-----	97
III-2 Données cliniques et parasitologiques-----	98
III-2-1 Signes cliniques-----	100
III-2-2 Température corporelle à l'inclusion-----	100
III-2-3 Densité parasitaire à l'inclusion-----	101
III-3 Efficacité thérapeutique-----	101
III-3-1 Clairance thermique-----	103
III-3-2 Clairance parasitaire-----	103
III-3-3 Taux de guérison-----	104
III-3-4 Réponses au traitement-----	105
III-4 Tolérance-----	106
III-4-1 Tolérance clinique-----	108
III-4-2 Tolérance biologique-----	108
III-4-3 Tolérance globale-----	110
CONCLUSION -----	113
RECOMMANDATIONS -----	115
REFERENCES -----	118
ANNEXES -----	120

RESUME

Justification : Depuis l'année 2010, il a été mis en place un système de délivrance gratuite des CTA pour le traitement du paludisme dans la plupart des centres de santé publique de Côte d'Ivoire avec un risque de sélection d'isolats chimiorésistants de *Plasmodium falciparum* du fait de la pression de sélection.

Ainsi, il a paru nécessaire de contrôler l'efficacité et la tolérance des médicaments en vigueur pour la prise en charge de cette affection après deux années d'utilisation à large échelle.

C'est dans cette optique que s'inscrit notre étude dont l'objectif général est d'évaluer l'efficacité thérapeutique des associations Artésunate+Amodiaquine (ASAQ) *versus* Artéméther+Luméfántrine (AL), dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, ouverte et contrôlée sur deux groupes parallèles réalisée dans la ville de San Pedro. Un total de 100 patients ont été enrôlés à J1 selon les critères d'inclusion pour prendre part à l'étude dont 50 traités par l'association Artésunate+Amodiaquine et également 50 par l'association Artéméther+Luméfántrine. Ces derniers ont été soumis au protocole de suivi OMS de 28 jours.

Résultats : Au total, 96 patients ont été correctement suivis dont 47 dans le bras ASAQ contre 49 dans le bras AL. En fin de suivi, nous avons obtenu un très bon TCT moyen des 2 CTA avec 24,51 heures et 28,41 heures puis un bon TCP moyen avec 48,51 heures et 49,47 heures respectivement pour l'ASAQ et l'AL. L'on a noté une apyrexie totale après 48 heures et une absence totale de parasitémie à 96 heures pour ces 2 médicaments. Egalement, nous avons enregistré une bonne efficacité clinique et parasitologique avec un taux de guérison parasitologique réel de 100% à J14 et J28 dans les deux groupes de traitement. Nous avons rapporté aussi une RCPA de 100% pour ces 2 CTA. Toutefois, nous avons noté une tolérance relativement bonne pour les deux associations avec 68,1% pour le bras ASAQ contre 95,9% pour le bras AL.

Conclusion : Les 2 CTA préconisés pour le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* demeurent très efficaces et relativement bien tolérés à San Pedro. Ainsi, ils peuvent toujours être recommandés pour la prise en charge du paludisme simple.

Mots clés : Paludisme-*Plasmodium falciparum*-Artésunate+Amodiaquine-Artéméther+Luméfántrine-Efficacité-Tolérance.