

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES

Année : 2014– 2015

N° 1720/15

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

M. BONI BOUADI BERNARD

**SURVEILLANCE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE
DE L'ASSOCIATION ARTEMETHER - LUMEFANTRINE POUR LE TRAITEMENT
DU PALUDISME SIMPLE A *PLASMODIUM FALCIPARUM*
DANS LA VILLE D'ABENGOUROU EN 2012**

Soutenue publiquement le 09/04/2015

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame **SAWADOGO DUNI**, Professeur Titulaire

Directeur de thèse : Monsieur **MENAN EBY IGNACE HERVE**, Professeur Titulaire

Asseseurs : Monsieur **YAVO WILLIAM**, Maître de Conférences Agrégé

: Monsieur **AMIN N'CHO CHRISTOPHE**, Maître de Conférences Agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR
SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †

II. 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	Madame NADO
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

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique
M	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
Mme	KONE BAMBA Djéneba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacologie
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
MM	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie minérale
	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
	OUASSA Timothée	Bactériologie - Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Thérapeutique
MM	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M	DIAFOUKA François	Biochimie et Biologie de la Reproduction
---	-------------------	--

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
	DALLY Laba	Galénique
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	EZOULIN Miezan Jean Marc	Toxicologie
Mme	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M	MANDA Pierre	Toxicologie
Mmes	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques, Biophysique
	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique

	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire

4. ASSISTANTS

MM	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
Mmes	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKARANY-GRA Armelle Adjoua S.	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'Ddedey Asher	Bactériologie-Virologie
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
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
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
	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

5. IN MEMORIAM

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

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DIACHINE 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	AHOUSI 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 DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître Assistante
	OUASSA Timothée	Maître Assistant
	CABLAN Mian N'Dedey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	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	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	SANGARE Mahawa	Maître Assistant
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusebé	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 Kla Anglade	Professeur Titulaire
	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire
	AMIN N'cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BONY Nicaise François	Maître Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa André Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	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

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	Maître Assistante
	DJOHAN Vincent	Maître Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maitre Assistante
	ANGORA Kpongbo Etienne	Assistant
	KONATE Abibatou	Assistante

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

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

VII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE

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

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

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

IX. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

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

X. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

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

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS -----	3
LISTE DES UNITES -----	4
LISTE DES FIGURES-----	5
LISTE DES TABLEAUX -----	6
INTRODUCTION-----	7

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME ----- 11

I- DEFINITION ET HISTORIQUE-----	12
II- EPIDEMIOLOGIE-----	15
III- PHYSIOPATHOLOGIE -----	36
IV- SIGNES CLINIQUES-----	38
V- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE -----	41
VI- MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES -----	47
VII- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME -----	49
VIII- ACTUALITES SUR L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DES CTA -----	52

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE ----- 55

<u>CHAPITRE I</u> : MATERIEL ET METHODES -----	56
I- ZONE D'ETUDE -----	57
II- MATERIEL ET METHODE D'ETUDE -----	62
III- GESTION DES DONNEES -----	75

<u>CHAPITRE II</u> : RESULTATS-----	77
I-CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION -----	78
II- DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES -----	79
III- DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS-----	81
IV-EVALUATION DE L'EFFICACITE-----	86
V- EVALUATION DE LA TOLERANCE-----	93
<u>CHAPITRE III</u> : DISCUSSION -----	98
I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES -----	99
II- ASPECTS PARASITOLOGIQUES ET CLINIQUES-----	100
III-EVALUATION DE L'EFFICACITE-----	101
IV- EVALUATION DE LA TOLERANCE -----	103
CONCLUSION -----	106
RECOMMANDATIONS-----	108
DIFFICULTES-----	110
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -----	112
ANNEXES -----	124

LISTE DES ABREVIATIONS

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

LISTE DES UNITES

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

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: <i>Plasmodium falciparum</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	17
Figure 2	: <i>Plasmodium vivax</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	19
Figure 3	: <i>Plasmodium ovale</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	21
Figure 4	: <i>Plasmodium malariae</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	23
Figure 5	: <i>Plasmodium knowlesi</i> à divers stades de développement -----	26
Figure 6	: Anophèle femelle-----	28
Figure 7	: Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> -----	31
Figure 8	: Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2010 -----	34
Figure 9	: Goutte épaisse (A) et frottis sanguin (B) -----	44
Figure 10	: Répartition des patients inclus selon l'âge -----	79
Figure 11	: Répartition des patients inclus selon le sexe-----	80
Figure 12	: Répartition des patients inclus selon la température à l'inclusion -----	81
Figure 13	: Répartition des patients inclus selon la densité parasitaire -----	83
Figure 14	: Evolution de la température moyenne-----	87
Figure 15	: Evolution du nombre de sujets apyrétiques-----	88
Figure 16	: Répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique -----	89
Figure 17	: Evolution de la densité parasitaire moyenne -----	90
Figure 18	: Répartition des sujets suivant le temps de clairance parasitaire-----	91
Figure 19	: Evolution du nombre de porteurs de gamétocytes -----	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Médicaments antipaludiques -----	48
Tableau II	: Composition du médicament de l'étude -----	65
Tableau III	: Posologie du médicament de l'étude -----	66
Tableau IV	: Planning de suivi -----	68
Tableau V	: Récapitulatif des caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion-----	78
Tableau VI	: Répartition des patients suivis selon la température à l'inclusion et l'âge -----	82
Tableau VII	: Répartition de la densité parasitaire à l'inclusion en fonction de l'âge -----	84
Tableau VIII	: Répartition des signes cliniques des patients suivis à l'inclusion -----	85
Tableau IX	: Interruption de protocole -----	86
Tableau X	: Taux de guérison parasitologique à J14 et J28-----	91
Tableau XI	: Réponse au traitement avant correction par PCR -----	92
Tableau XII	: Réponse au traitement après correction par PCR -----	93
Tableau XIII	: Répartition de la tolérance globale -----	94
Tableau XIV	: Fréquence des événements indésirables observés -----	94
Tableau XV	: Valeurs moyennes des paramètres biochimiques de J1 à J4 ----	95
Tableau XVI	: Valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme à J1, J4-	96
Tableau XVII	: Répartition des patients suivis selon l'acceptabilité -----	97

INTRODUCTION

La résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques couramment utilisés est un problème majeur de santé publique [76]. Pour y remédier, les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine ont été adoptées dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans la plupart des pays où le paludisme est endémique.

Les CTA permettent, en effet, une guérison rapide et durable, tout en réduisant les échecs thérapeutiques y compris ceux dus aux souches résistantes de *Plasmodium falciparum*. De plus, leur action gamétocytocide diminue la transmission, avec pour corollaire une réduction sensible de la propagation de la résistance [58]. Leur prescription à grande échelle nécessite l'implémentation d'un système de surveillance de leur sécurité. L'apparition de la résistance aux dérivés de l'artémisinine à la frontière thaïlanno-cambodgienne et récemment dans la région du Mekong (entre le Laos et la Thaïlande), rend urgente une surveillance régulière et efficiente de l'efficacité des CTA [73 ; 36 ; 100 ; 107 ; 108].

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

Par ailleurs, l'automédication, la mauvaise observance aux médicaments, le recours fréquent à la médecine traditionnelle et les spécificités génétiques des populations sont des spécificités pouvant influencer le profil de sécurité des CTA dans notre contexte [2].

Plusieurs études menées en Afrique ont montré que les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, largement préconisées (Artéméther-Luméfantrine, Artésunate- Amodiaquine), possèdent une excellente efficacité et sont bien tolérées dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*. Les Réponses Clinique et Parasitologique Adéquates (RCPA) à J28

après correction PCR étaient de 98,4% pour l'artésunate-amodiaquine et de 96,2% pour l'artéméther-luméfantrine au Sénégal [38].

Depuis 2005, les CTA sont préconisées en Côte d'Ivoire [85], où le taux d'incidence déclaré du paludisme dans la population est passé de 69,25‰ en 2006 à 94,55‰ en 2010 et 90‰ en 2011 [69].

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

Pour toutes ces études, les associations artésunate/amodiaquine et artéméther/luméfantrine ont fait l'objet d'une RCPA toujours supérieure à 96% [66 ; 94]. Toutefois, les travaux de Yavo et al. [110] ont montré une baisse de la sensibilité de *P. falciparum in vitro* à l'amodiaquine ainsi qu'à l'artésunate [95].

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

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

Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), promoteur de la présente étude, évalue régulièrement les antipaludiques utilisés en première

ligne afin d'adapter ses stratégies. Le Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) a été retenu suite à l'appel à candidature lancé par le PNLP pour conduire ce projet financé par le Fonds Mondial (8^{ième} Round) de Lutte contre la Tuberculose, le VIH/Sida et le Paludisme.

L'objectif général de l'étude est de surveiller l'efficacité et la tolérance de l'association Artéméther-Luméfantrine pour le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* à Abengourou.

Les objectifs spécifiques sont :

- Evaluer l'efficacité clinique et parasitologique à J28 de l'association Artéméther-Luméfantrine dans le traitement du paludisme simple ;
- Déterminer les clairances thermiques et parasitaires au cours du suivi ;
- Evaluer la tolérance clinique et biologique de l'association Artéméther-Luméfantrine.

Notre étude ainsi définie s'articule autour de deux parties :

- La première est consacrée à la revue de littérature ;
- La deuxième, qui concerne l'étude expérimentale, décrit le matériel, la méthodologie utilisée, les résultats obtenus et leur discussion.

PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA
LITTERATURE SUR
LE PALUDISME

I- DEFINITION ET HISTORIQUE

I-1- DEFINITION

Endémie parasitaire, le paludisme (du latin *palus*= marais) ou malaria (de l'italien *malaria* = mauvais air) est une érythrocytopathie fébrile due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre de moustiques femelles infestées du genre anophèle [5].

I-2- HISTORIQUE

Le paludisme est une maladie très ancienne, et on pense que l'homme préhistorique a dû en souffrir. La maladie est probablement originaire d'Afrique et a suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée, jusqu'en Inde et en Asie du Sud-est. Dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais Pontins, autour de Rome et son nom a été tiré de l'italien (*malaria* ou "mauvais air"). Il était aussi connu sous le nom de fièvre romaine [45].

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

I-2-1- AU PLAN CLINIQUE

Les symptômes de fièvre intermittente ont été décrits par Hippocrate au V^{ème} siècle avant Jésus Christ. Il lie ces fièvres à certaines conditions climatiques et environnementales, et les divise en trois types selon leur périodicité: quotidienne, tierce ou quarte [26].

Au II^{ème} siècle avant Jésus Christ, les Grecs et les Romains avaient déjà établi un lien entre les fièvres intermittentes et la proximité des marécages [87].

Avicenne et **Avenzoar** décrivent la splénomégalie palustre et envisagent, après les Romains, le rôle du moustique dans la transmission palustre [42].

I-2-2- AU PLAN PARASITOLOGIQUE

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

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

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

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

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

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

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

En 1948, **Shortt** et **Garnham** décrivent l'étape intra-hépatique du développement du parasite dans l'organisme humain [40].

Une cinquième espèce (*Plasmodium knowlesi*) est décrite depuis peu en Asie du Sud-est [15].

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

I-2-3-AU PLAN THERAPEUTIQUE

En 1630, **Don Francisco Lopez** apprend des indiens du Pérou (Amérique du sud), les vertus de l'écorce du quinquina « l'arbre à fièvre » [40]. En 1820, les pharmaciens **Pierre Joseph Pelletier** et **Bienaimé Caventou** isolent et identifient chimiquement l'alcaloïde actif du quinquina : la quinine [41].

En 1891, **Erlich** et **Guttman** observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène [14].

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

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

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

Curd et coll. [16] mettent en évidence l'activité antimalarique de certains biguanides ; la première molécule synthétisée est le proguanil.

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

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

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

En 1972, les chercheurs de l'Institut de Shanghai, sous la direction de la pharmacologue **Youyou Tu**, mettent en évidence l'activité antiplasmodiale d'un extrait d'*Artemisia annua L.*, l'artémisinine ou quinghaosou [10].

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

En 1983, des tentatives de vaccination antipalustre sont envisagées.

II-EPIDEMIOLOGIE

II-1- AGENTS PATHOGENES

Il existe cinq espèces du genre *Plasmodium* parasites de l'homme. Il s'agit de protozoaires intracellulaires de 2 à 5 micromètres dont la multiplication est asexuée ou schizogonique chez l'Homme et sexuée ou sporogonique chez le moustique vecteur, l'anophèle femelle [12].

II-1-1-CLASSIFICATION

La position systématique du genre *Plasmodium* dans la classification des protistes est la suivante [41] :

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

Cinq espèces sont pathogènes chez l'Homme [12] :

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

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

II-1-2- SPECIFICITES

➤ *Plasmodium falciparum*

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

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

Son évolution se fait sans rechute à distance, et sa longévité est de 2 mois en moyenne (mais peut atteindre 6 mois ou même 1 an) [42]. Ses critères diagnostiques (**figure 1**) sont les suivants:

- il parasite toutes les hématies quels que soient l'âge, la taille et la forme ;
- les hématies parasitées sont de taille normale ;
- les trophozoïtes en forme d'anneau apparaissent fins et graciles. On dit qu'ils ont un aspect en bague en chaton. Il peut en avoir deux ou trois à l'intérieur d'une hématie : c'est le polyparasitisme ;
- certains trophozoïtes peuvent avoir deux noyaux ;
- les schizontes et les rosaces ne sont, en général, pas visibles dans le sang périphérique ;
- les schizontes possèdent 8 à 24 noyaux ;
- les gamétocytes sont en forme de banane ou de faucille ; d'où le nom de cette espèce plasmodiale ;
- des taches de Maurer peuvent être présentes dans les hématies parasitées [19] ;
- le frottis est monotone.

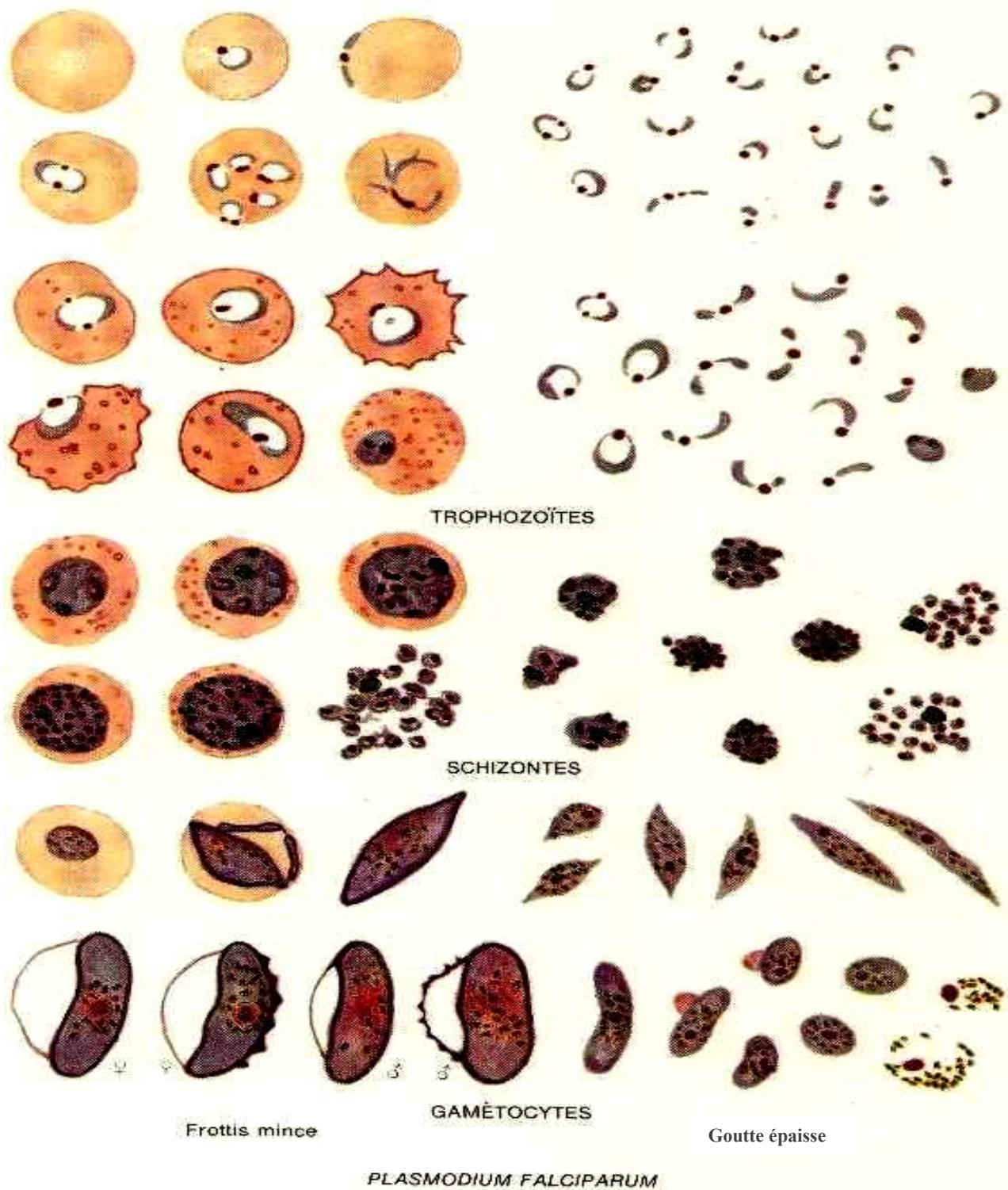


Figure 1 : *Plasmodium falciparum* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [77]

➤ *Plasmodium vivax*

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

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

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

- les hématies parasitées sont habituellement hypertrophiées ;
- les granulations de Schüffner sont fréquemment observées dans les hématies ;
- les trophozoïtes matures, de forme ovale, ont tendance à devenir plus larges et grossiers. Ils ont une forme amiboïde et un cytoplasme abondant ;
- les formes en développement (schizontes, rosaces) sont fréquemment rencontrées ;
- les schizontes ont 16 à 24 noyaux ;
- les gamétocytes sont plus ou moins ovoïdes et remplissent le globule rouge [19] ;
- le frottis sanguin est panaché avec la présence simultanée dans le sang périphérique de toutes les formes de division du parasite.



Figure 2 : *Plasmodium vivax* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [77]

➤ *Plasmodium ovale*

Il est assez proche de *Plasmodium vivax*. Il est responsable d'une fièvre tierce bénigne. Sa longévité est grande (environ 5 ans). Son cycle endo-érythrocytaire dure 48 heures. Il évolue également avec des rechutes à distance dues aux hypnozoïtes hépatiques. Il parasite les hématies jeunes. Il est localisé surtout en Afrique, notamment en Afrique occidentale et centrale [42].

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

- les hématies parasitées sont hypertrophiées, de forme ovale avec des bords frangés : elles contiennent précocement des granulations de Schüffner;
- les trophozoïtes, proches de ceux de *Plasmodium vivax*, sont larges et grossiers avec une pigmentation prononcée, lorsqu'ils sont jeunes ;
- le schizonte possède 8 à 16 noyaux. Lorsqu'il est mûr (rosace), les noyaux sont régulièrement répartis à la périphérie avec un pigment malarique au centre ; d'où la ressemblance avec celui de *Plasmodium malariae* ;
- le gamétocyte, de forme arrondie, présente un pigment malarique [19].

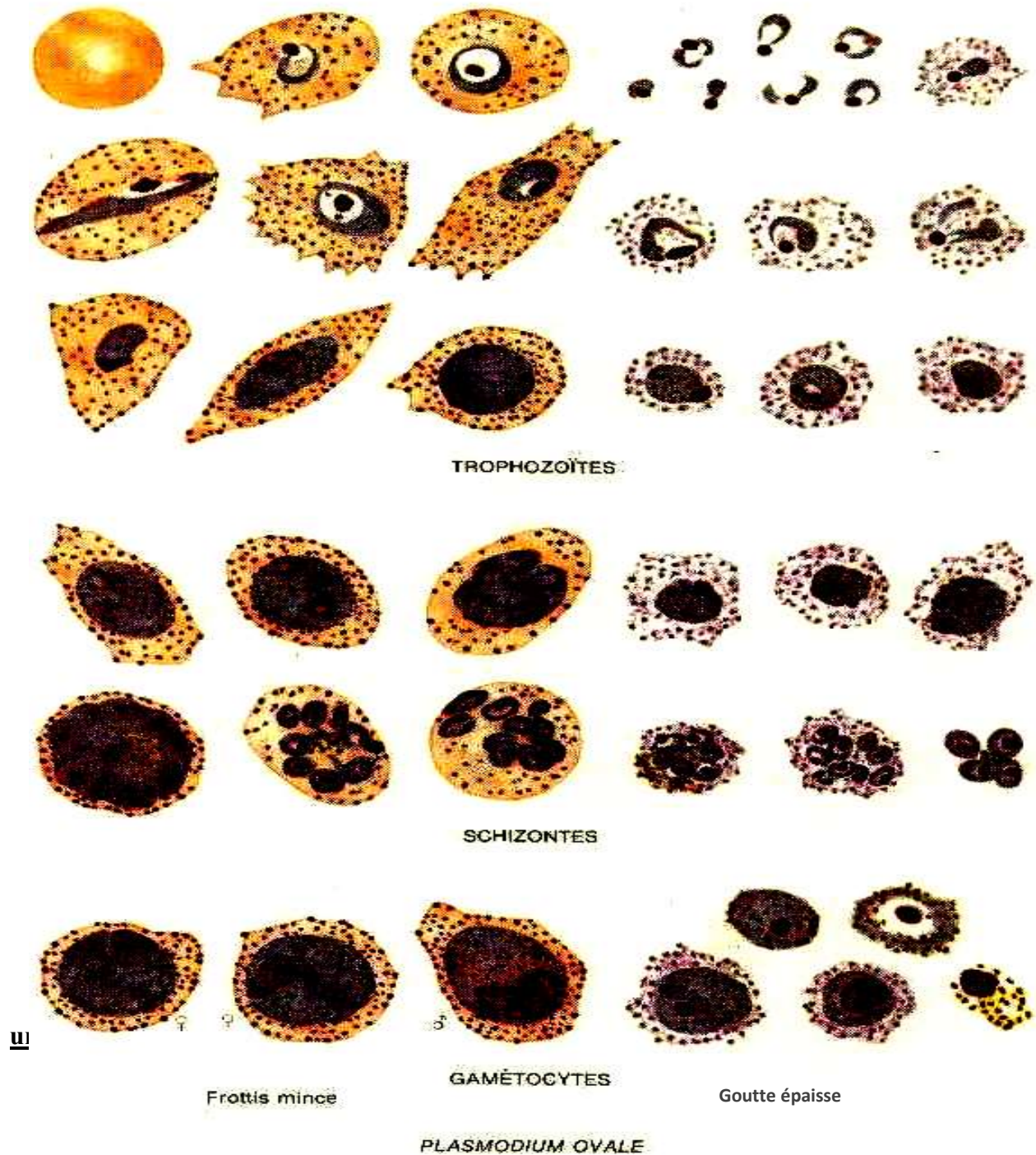


Figure 3 : *Plasmodium ovale* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [77]

➤ *Plasmodium malariae*

Il est responsable d'une fièvre quarte bénigne. La schizogonie endo-érythrocytaire dure 72 heures. On peut observer des recrudescences parasitémiqúes après 3 ans voire 20 ans en dehors de toute nouvelle infestation. Ces recrudescences seraient dues à une réactivation des formes érythrocytaires latentes ou s'exprimeraient à l'occasion d'une agression telle une splénectomie [42]. Cette espèce est rencontrée dans les zones tempérées et tropicales.

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

- les hématies parasitées sont, en général, de vieilles hématies : elles sont de petite taille et de forme normale ;
- le trophozoïte est annulaire et peut paraître ovale avec un pigment malarique précoce ;
- les formes en bande longitudinale caractérisent cette espèce, et on parle de trophozoïte en bande équatoriale ;
- le schizonte mature peut avoir une forme typique en marguerite grâce à ses noyaux au nombre de 6 à 8 disposés à la périphérie avec un pigment malarique au centre ;
- les gamétocytes sont petits, ronds, parsemés de pigments malariques et ne remplissent pas l'hématie [19].

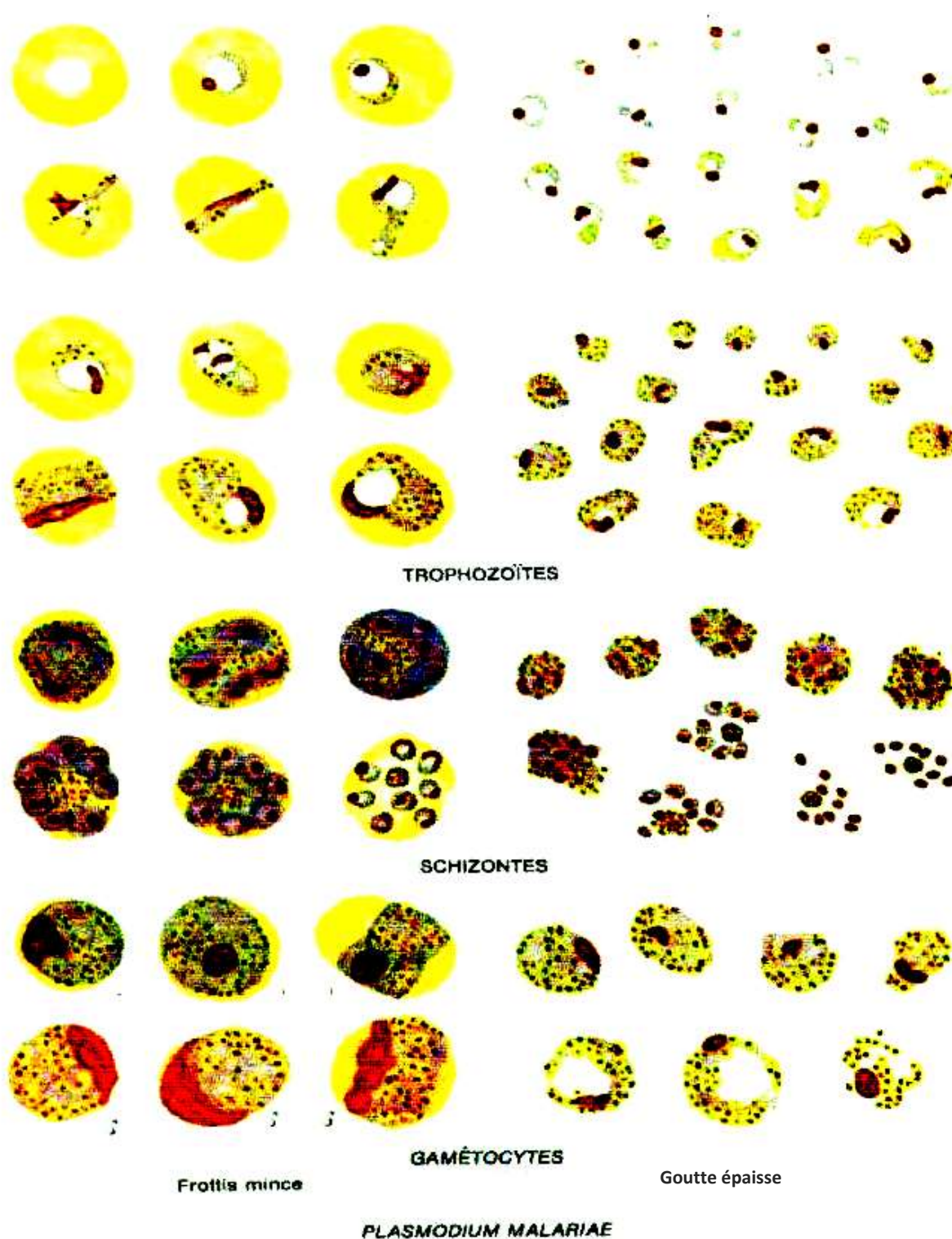


Figure 4 : *Plasmodium malariae* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [77]

➤ *Plasmodium knowlesi*

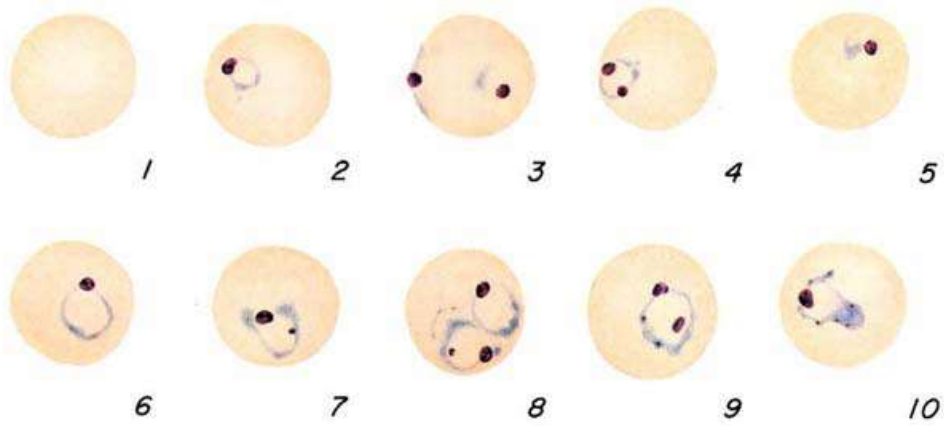
Il est localisé en Asie du Sud-est et provoque une fièvre quotidienne, pas de récurrences, pas d'hypnozoïtes dans le foie et donc absence de rechutes à distance ; des formes létales sont observées [64; 92]. Les sujets Duffy(-) sont protégés vis-à-vis de *Plasmodium knowlesi* car leurs érythrocytes sont dépourvus de DARC (Duffy Antigen Receptor of Chemokine), récepteurs naturels à des agents du paludisme : *P. vivax* et *P. knowlesi*.

Les critères de diagnostic sont :

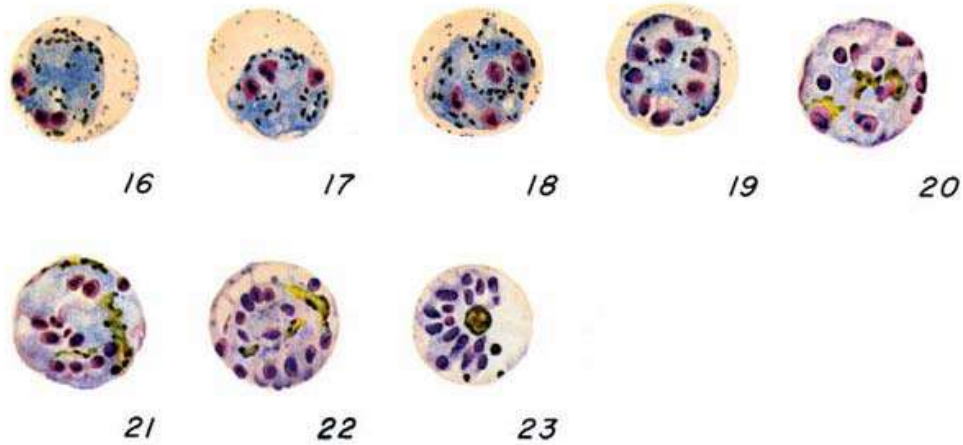
- les hématies parasitées sont de forme normale, arrondie, pas élargie, pas déformée ;
- tous les stades parasitaires sont rencontrés dans le sang périphérique ;
- le polyparasitisme est possible (2 ou 3 parasites dans l'érythrocyte) ;
- le trophozoïte jeune en forme d'anneau possède un cytoplasme dense avec 1 ou 2 voire 3 noyaux à l'intérieur ;
- le trophozoïte âgé possède un cytoplasme dense, légèrement amiboïde et irrégulier, forme en bande avec un pigment brun-foncé ;
- le schizonte mûr occupe tout l'érythrocyte avec 10 à 16 noyaux dispersés ou regroupés en grappes de raisin et des pigments dispersés ou réunis en une seule masse ;
- le gamétocyte arrondi, compact, occupe toute l'hématie avec des pigments dispersés ou réunis en une seule masse [92].

En pratique, le diagnostic microscopique conventionnel de *P. knowlesi* reste très limité. Les jeunes trophozoïtes sont morphologiquement similaires à ceux de *P. falciparum*, et tous les autres stades de développement sont semblables à ceux de *P. malariae* ; ce qui a occasionné des erreurs diagnostiques, notamment dans les régions endémiques où coexistent *P. knowlesi* et les autres espèces [7 ; 64 ; 92].

Au microscope, *P. knowlesi* est facilement confondu au conventionnel *P. malariae*, ce qui est gravissime car, contrairement à ce dernier, il peut être létal pour l'homme [7] ; mais, heureusement, il est sensible aux simples médicaments usuels utilisés dans le paludisme à *P. malariae*, notamment la chloroquine. Actuellement, la méthode de choix permettant de réaliser un diagnostic sûr de *Plasmodium knowlesi* est la PCR (Polymerase Chain Reaction) [61].



Trophozoïtes de *P. knowlesi*



Schizontes de *P. knowlesi*



Gamétocytes de *P. knowlesi*

Figure 5: *Plasmodium knowlesi* à divers stades de développement [64]

II-2- AGENTS VECTEURS

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

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

En Afrique subsaharienne, les principaux vecteurs sont *Anopheles funestus*, *Anopheles gambiae* et *Anopheles arabiensis*. En Côte d'Ivoire, le principal vecteur est *Anopheles gambiae*. Les mâles se nourrissent de nectar de fleurs tandis que les femelles sont hématophages (**figure 6**). Elles puisent les protéines sanguines indispensables à la maturation de leurs œufs en piquant l'homme et les mammifères [42].



Figure 6 : Anophèle femelle [76]

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

La reproduction des anophèles nécessite de l'eau, du sang et de la chaleur. Les gîtes de ponte varient avec les espèces d'anophèles. Ceux d'*Anopheles gambiae* et *Anopheles arabiensis* peuvent être des collections d'eau peu profondes et ensoleillées (empreintes de pas, flaques, petites mares, marécages aménagés, rizières, flaques résiduelles des cours d'eau en décrue). Leurs larves se rencontrent aussi dans d'autres types de gîtes, mais de manière inhabituelle. Elles ne se rencontrent pas, en principe, dans les eaux fortement ombragées, à courant rapide, alcalines ou polluées. Les gîtes larvaires d'*Anopheles funestus* sont typiquement des gîtes d'eaux profondes, claires, permanentes ou sub-permanentes, ombragées par la végétation (herbes, végétation flottante). Ce sont des mares, des marécages, des bordures de lacs et de cours d'eau [54].

Les œufs sont déposés à la surface de l'eau, et l'éclosion a lieu, en général, au bout de 36 à 48 heures. Les larves vivent dans les eaux calmes. Le stade nymphal dure souvent moins de 48 heures. Les stades aquatiques œufs, larves, nymphes précèdent l'émergence des adultes ou imagos [21].

II-3- CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES [42 ; 45]

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

Ce dernier comporte deux phases :

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

II-3-1- CYCLE SCHIZOGONIQUE OU ASEXUE

Ce cycle débute par l'inoculation à l'homme de formes infestantes (sporozoïtes). Le cycle asexué ou schizogonique se déroule en deux étapes : une étape hépatique et une étape sanguine.

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

➤ Schizogonie exo-érythrocytaire

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

Ces cryptozoïtes se multiplient par divisions nucléaires pour donner des schizontes intra-hépatiques matures. Le schizonte mûr prend le nom de « corps bleu » à l'intérieur duquel s'individualise chaque noyau en s'entourant d'un fragment de cytoplasme pour donner des mérozoïtes. Le corps bleu éclate pour libérer les mérozoïtes qui vont gagner le sang circulant et entamer la phase endo-érythrocytaire.

Lorsqu'il s'agit de *Plasmodium ovale* ou *Plasmodium vivax*, une partie des cryptozoïtes se transforme en éléments quiescents (endormis) appelés

hypnozoïtes. Ces hypnozoïtes restent à ce stade pendant un temps variable selon l'espèce plasmodiale, puis sont à l'origine de rechutes à distance appelées « accès de reviviscence ».

➤ **Schizogonie endo-érythrocytaire**

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

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

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

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

II-3-2-CYCLE SPOROGENIQUE OU SEXUE

La durée de ce cycle varie de dix à quarante jours en fonction de la température extérieure et de l'espèce plasmodiale. L'anophèle femelle, au cours de son repas sanguin chez un sujet impaludé, ingère des trophozoïtes, des schizontes, de rosaces et des gamétocytes. Seuls les gamétocytes survivent à la digestion dans l'estomac du moustique. Ils se transforment, ensuite, en gamètes mâles et en gamètes femelles dont la fusion donne naissance à un œuf mobile appelé ookinète.

Celui-ci traverse la paroi stomacale de l'anophèle et s'enkyste à la face externe de la paroi, formant ainsi l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. L'oocyste mûr qui devient sporocyste, éclate pour libérer des centaines de sporozoïtes qui migrent et s'accumulent dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle. A l'occasion d'un nouveau repas sanguin, l'anophèle va injecter dans la plaie de la piqûre les sporozoïtes, et le cycle reprend [42 ; 46].

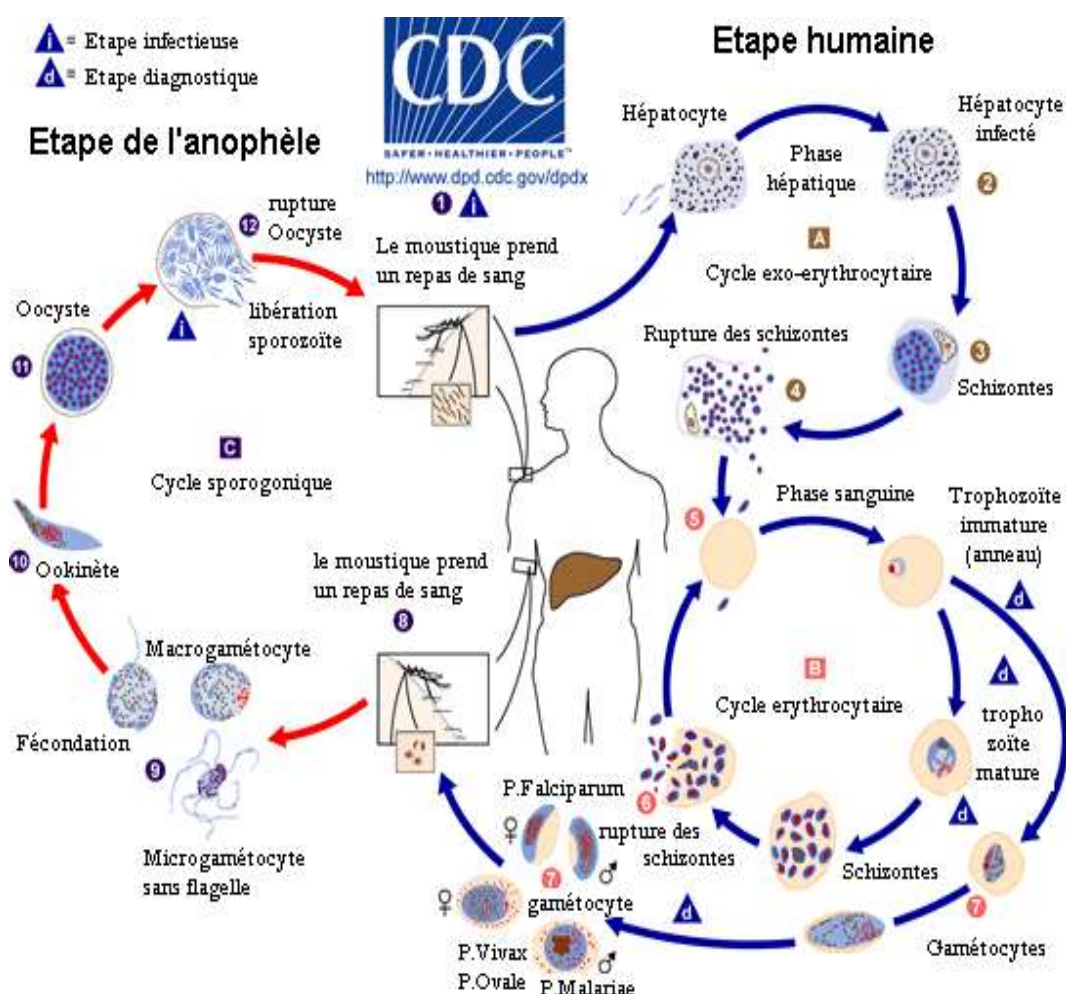


Figure 7 : Cycle évolutif du *Plasmodium* [18]

II-4- MODES DE TRANSMISSION

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

On distingue ainsi :

- le paludisme transfusionnel : bien connu, ce type de paludisme devrait justifier la chimio-prévention antipalustre presque systématique, administrée à l'occasion de toute transfusion sanguine ;
- le paludisme congénital ou transplacentaire : il s'agit d'une infestation parasitaire transmise de la mère au fœtus, *in utero*, par voie transplacentaire [62 ; 71].

II-5-REPARTITION GEOGRAPHIQUE [49 ; 91]

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de la pauvreté et touche 100 pays dans le monde (**figure 8**). En 1950, il a été éradiqué d'une grande partie de l'Europe, de l'Amérique centrale et du sud. Il est surtout redoutable en zone tropicale où l'on retrouve *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme grave.

II-5-1-EN EUROPE

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

II-5-2-EN AMERIQUE

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

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

II-5-3-EN OCEANIE

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

II-5-4-EN ASIE

Le paludisme sévit intensément avec comme espèces prédominantes :

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

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

II-5-5-EN AFRIQUE

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

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

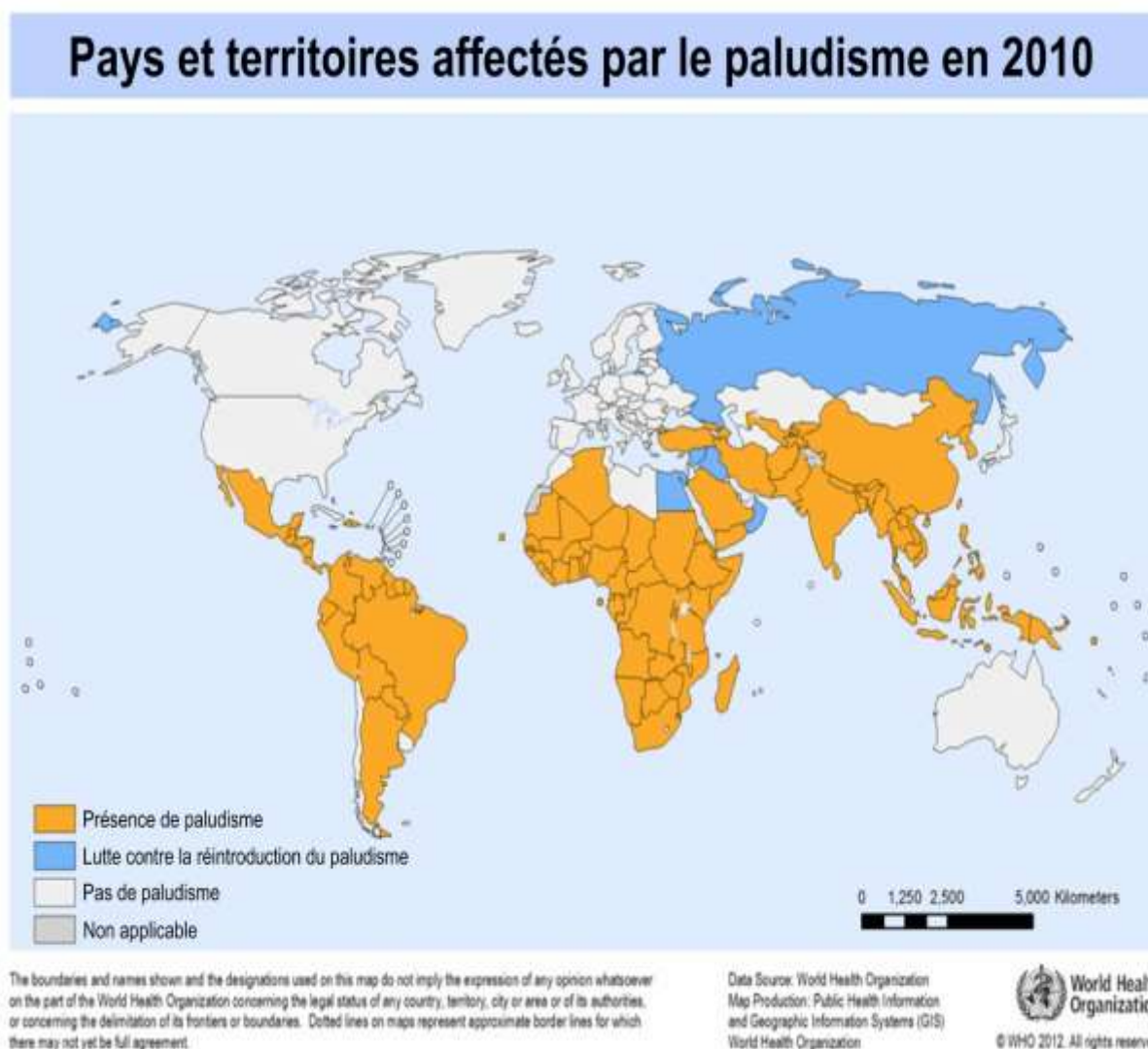
En Afrique du nord, le paludisme est rare, mais on y rencontre *Plasmodium vivax* [22].

II-5-6-EN COTE D'IVOIRE

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

saisons de pluies. Le principal parasite présent dans 80 à 97% des cas est *Plasmodium falciparum*. Ensuite, vient *Plasmodium malariae* avec 3 à 10% des cas [24]. Le vecteur le plus fréquent est *Anopheles gambiae*.

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



D'après l'OMS (2012)

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

II-6- IMMUNITE DANS LE PALUDISME [59]

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

Certains sujets porteurs d'hémoglobine S (drépanocytaire) sont plus résistants. Les sujets de race noire, qui sont du groupe sanguin DUFFY négatif, sont réfractaires au paludisme causé par *P. vivax*. Cependant, une étude récente réalisée à Madagascar a montré le contraire. En effet, d'après celle-ci, *P. vivax* a été retrouvé chez les sujets Duffy (-) [67]. Par ailleurs, il existe une immunité acquise qui est en réalité une semi-immunité appelée prémunition.

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

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

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

III-PHYSIOPATHOLOGIE [9 ; 63]

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

- soit au malade (niveau d'immunité) ;
- soit au parasite (espèce plasmodiale, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase de développement parasitaire, résistance du parasite) [63].

III-1- ACCES PALUSTRE SIMPLE [9]

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

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

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

III-2- L'ACCES PERNICIEUX PALUSTRE

Il relève exclusivement de *P. falciparum* dont la schizogonie érythrocytaire s'effectue dans les capillaires viscéraux profonds (reins, rate, foie, poumon, cœur, cerveau). Cette multiplication rapide et massive du *Plasmodium* dans les capillaires entraîne une anoxie des viscères, en particulier du cerveau [63].

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

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

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

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

- Phénomènes mécaniques

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

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

conséquences tant sur le métabolisme cérébral que sur la synthèse des neuromédiateurs : c'est la séquestration vasculaire.

- Phénomènes immunologiques

La présence du parasite chez l'hôte déclenche des réactions de défense organique caractérisée par la libération importante des cytokines par le biais du Tumor Necrosis Factor (TNF). Ces cytokines vont aggraver les perturbations mécaniques citées ci-haut (la perte de la déformabilité globulaire) : c'est le stress oxydant.

IV- SIGNES CLINIQUES [28]

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

IV-1-ACCES DE PRIMO-INVASION OU ACCES SIMPLE [9]

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

IV-2- PALUDISME GRAVE OU ACCES PERNICIEUX [18, 71, 78]

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

Cette variété de la malaria s'accompagne d'un nystagmus (tressautement des yeux dans le plan horizontal de façon incessante), quelques fois d'une raideur du cou et d'une perturbation des réflexes. Dans environ 15% des cas, il existe des hémorragies de la rétine (couche de cellules tapissant le fond de l'œil). La malaria sévère s'accompagne d'une anémie et d'un ictère (jaunisse). L'anémie constatée au cours de ce paludisme sévère est le résultat de la destruction et de l'élimination accélérée des globules rouges par la rate, associée à un déficit de production de ces globules par la moelle osseuse. Celle-ci pose des problèmes chez l'enfant et est à l'origine de la présence d'hémoglobine dans le sang, d'urine de couleur noire et de l'insuffisance de fonctionnement des reins. Elle nécessite généralement une transfusion [80]. Les convulsions surviennent essentiellement chez les enfants et seulement dans 50% des cas chez les adultes. Les autres signes de ce type de malaria sont :

- l'hypoglycémie qui est de mauvais pronostic et qui touche tout particulièrement les enfants et les femmes enceintes ;
- l'œdème pulmonaire qui peut être à l'origine d'un taux de mortalité dépassant les 80% et rarement rencontré chez l'enfant ;
- la fièvre bilieuse hémoglobinurique ;
- l'hématémèse due sans doute à une atteinte de l'estomac par ulcération due au stress [20].

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

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

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

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

- 1- Neuropaludisme (score de Glasgow < 9) ;
- 2- Trouble de la conscience (score de Glasgow < 15 et > 9) ;
- 3- Convulsions répétées (< 1/24 heures) ;
- 4- Prostration ;
- 5- Syndrome de détresse respiratoire ;
- 6- Ictère (clinique) ;
- 7- Acidose métabolique (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l) ;
- 8- Anémie grave (Hg < 5 g/dl ou Hte < 15 %) ;
- 9- Hyperparasitémie (> 4 % chez les sujets non immuns ou > 20 % chez les sujets immuns) ;
- 10- Hypoglycémie (< 2,2 mmol/l) ;
- 11- Hémoglobinurie macroscopique ;
- 12- Insuffisance rénale :
 - adulte : diurèse < 400 ml/24 h ou créatinémie > 265 μ mol/l ;
 - enfant : diurèse < 12 ml/kg/24h ou créatinémie élevée pour l'âge ;
- 13- Collapsus circulatoire (TAS < 50 mmHg avant 5 ans, TAS < 80 mmHg après 5 ans) ;
- 14- Hémorragie anormale ;
- 15- Œdèmes pulmonaires (radiologique).

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

V-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE [27;31;41]

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

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

V-1- DIAGNOSTIC DE PRESOMPTION

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

V-1-1- HEMOGRAMME

Il met en évidence :

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

V-1-2-AUTRES EXAMENS

Ils montrent :

- une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie à la phase aiguë des accès palustres ;
- une atteinte hépatique avec une élévation du lactate déshydrogénase (LDH) ;

- un rapport albumine / globuline abaissé.

V-2-DIAGNOSTIC DE CERTITUDE [21]

V-2-1-DIAGNOSTIC DIRECT

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

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

V-2-1-1-Goutte épaisse [1 ; 96]

Principe

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

Technique

- Sur une lame porte-objet dégraissée, déposer une goutte de sang (3-5µl) prélevée à la pulpe du doigt du patient à l'aide d'un vaccinostyle ou obtenue par ponction veineuse sur un anticoagulant.
- Procéder à la défibrination par des mouvements circulaires dans la goutte de sang pendant 2 minutes à l'aide du coin d'une lame.
- Laisser sécher à l'air libre, puis colorer pendant 10 minutes à l'aide d'une solution de Giemsa diluée au 1/10^e (9 volumes d'eau pour 1 volume de

solution mère de Giemsa). Cette solution est préparée de façon extemporanée.

- Ensuite rincer à l'eau délicatement et sur le revers de la lame, afin d'éviter le décollement de la pellicule de sang.
- Laisser sécher sur la pailasse.
- La lecture se fait au grossissement $\times 100$ (à l'immersion).

V-2-1-2- Frottis sanguin

▪ Principe

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

▪ Technique

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

- Sur un bon frottis mince, les hématies sont étalées en une seule couche et séparées les unes des autres.

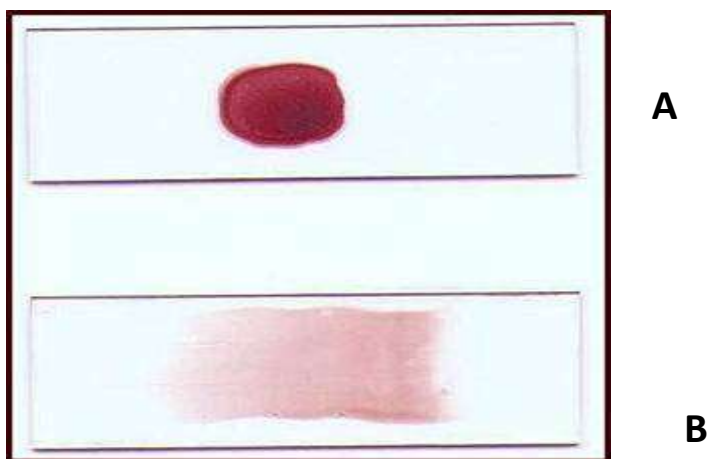


Figure 9: Goutte épaisse (A) et frottis sanguin (B) [31]

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

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

▪ Principe

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

▪ Technique

Le tube mesure 75 mm de longueur. Il contient de l'acridine orange à une extrémité et un anticoagulant à l'autre. Du côté de l'acridine orange existent deux traits bleus qui indiquent le niveau de remplissage du tube. Le tube est rempli par capillarité à partir de l'extrémité qui contient l'anticoagulant, et ce jusqu'à un niveau situé entre les deux traits bleus. Par retournement, on mélange

le sang avec l'acridine contenu dans le tube. Ensuite, on obture le tube du côté de l'acridine, et au niveau de l'autre extrémité, on introduit un flotteur cylindrique de 20 mm de long. On passe à l'étape de centrifugation qui est de 10000 tr/mn pendant 5 minutes.

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

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

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

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

Ils permettent de mettre en évidence des antigènes parasitaires.

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

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

V-1-2-5-Technique de PCR ou biologie moléculaire [29]

C'est une méthode très sensible qui détecte des séquences d'acides nucléiques spécifiques du *Plasmodium*. C'est une technique de biologie moléculaire qui ne peut être utilisée pour un diagnostic d'urgence. Elle est très coûteuse et est réservée aux laboratoires de recherche en particulier, pour la recherche

fondamentale sur la mutation des gènes du parasite impliqués dans l'apparition des résistances aux antipaludiques de synthèse.

V-2- DIAGNOSTIC INDIRECT [29]

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

Tests sérologiques [31]

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

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

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

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

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

VI-MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

Les antipaludiques sont des médicaments actifs vis-à-vis 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 a lieu, on distingue deux catégories de substances:

- les schizontocides ou schizonticides;
- les gamétocytocides ou gamétocides [75;83].

Le tableau I ci-après nous donne la classification et le mode d'action des différents antipaludiques.

Tableau I: Médicaments antipaludiques [48]

Classes	Molécules (exemples)	Sites et Modes d'action
Antipaludiques naturels ou d'hémisynthèse	<ul style="list-style-type: none"> • Quinine • Artémisinine et dérivés 	Gamétocytocides, Schizontocides endoérythrocytaires actifs sur les trophozoïtes endoérythrocytaires de <i>P. falciparum</i>
Antipaludiques de synthèse	<ul style="list-style-type: none"> • Amodiaquine • Chloroquine • Piperaquine 	Schizontocides sur les formes érythrocytaires du <i>Plasmodium</i>
<ul style="list-style-type: none"> • 4-Aminoquinoléïnes 	<ul style="list-style-type: none"> • Primaquine • Tafénoquine 	Gamétocytocides, Schizontocides sur les formes intrahépatiques et endoérythrocytaires
<ul style="list-style-type: none"> • 8-Aminoquinoléïnes 	<ul style="list-style-type: none"> • Halofantrine • Luméfántrine • Méfloquine 	Schizontocides sur les formes endoérythrocytaires du <i>Plasmodium</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Arylamino-alcools 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfamides + Diaminopyrimidines (Sulfadoxine/Sulfaméthopyrazine + Pyriméthamine) • Sulfones (Dapsone) 	Schizontocides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydroptéroate synthétase
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonamides 	<ul style="list-style-type: none"> • Pyriméthamine • Proguanil 	Schizontocides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydrofolate réductase
<ul style="list-style-type: none"> • Diaminopyrimidines Biguanides 	<ul style="list-style-type: none"> • Hydroxy-naphtoquinones 	Inhibe le transport des électrons dans la mitochondrie, et donc la synthèse de l'Adenosine TriPhosphate (ATP)
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Atovaquone 	
<ul style="list-style-type: none"> • Cyclines 	<ul style="list-style-type: none"> • Tétracycline • Doxycycline 	Schizontocides
<ul style="list-style-type: none"> • Macrolides 	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamycine • Spyramicyne • Azithromycine 	Schizontocides

VII- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME [25]

Afin de mieux lutter contre le paludisme et compte tenu de l'importance de la chloroquino-résistance en Côte d'Ivoire, le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique à travers le PNLP (Programme National de Lutte contre le Paludisme) a mis sur pied un nouveau schéma thérapeutique pour la prise en charge du paludisme en 2005.

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

VII-1-1-EN CAS DE PALUDISME SIMPLE

Les médicaments antipaludiques de première intention sont l'association artésunate/amodiaquine à la posologie de 4 mg/kg/j d'artésunate et 10 mg/kg/j d'amodiaquine base pendant trois (3) jours consécutifs et l'association artéméther/luméfantrine.

En cas d'utilisation de l'association artéméther/luméfantrine, il faut avoir recours à 6 doses à la posologie de 4 mg/kg d'artéméther et 24 mg/kg de luméfantrine par jour pendant trois (3) jours consécutifs en respectant un intervalle de huit heures entre les deux premières prises.

Cas particulier

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

VII-1-2-EN CAS DE PALUDISME GRAVE

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

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

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

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

Cas particulier

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

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

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

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

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

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

VII-3-POLITIQUE DE PREVENTION CHEZ LES GROUPES PARTICULIERS

VII-3-1-CHEZ LA FEMME ENCEINTE

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

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

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

VII-3-2-CHEZ LES PERSONNES TRANSFUSEES

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

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

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

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

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

VII-3-4-CHEZ TOUS LES ENFANTS

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

L'utilisation de la moustiquaire imprégnée d'insecticide, des grillages imprégnés aux portes et aux fenêtres doivent être préconisés à tous, en particulier à la femme enceinte dès le premier contact, aux enfants et aux personnes provenant de zones non impaludées.

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

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

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

Ces études ont montré que les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (artéméther-luméfantrine, artésunate-amodiaquine) possèdent une excellente efficacité et sont bien tolérées dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*.

Une étude menée d'Octobre 2010 en Août 2011 au Kenya chez les enfants âgés de six à 59 mois, a montré que la combinaison AL est efficace en tant que traitement de première ligne. Le taux de RCPA après correction PCR était de 97% à J28 [50]. Ce résultat est similaire à ceux obtenus dans de nombreux pays africains.

Une étude menée au Sénégal en 2009, qui a comparé l'efficacité de l'ASAQ à celui de AL, a indiqué un RCPA de 96,2% avec l'AL [38].

Enfin, des études menées au Libéria et en République Démocratique du Congo sur les associations artésunate-amodiaquine et artéméther-luméfantrine ont rapporté des réponses clinique et parasitologique Adéquates (RCPA) à J42 après correction PCR respectivement de 97,3% et 94,2% [90] et de 98,3% et 99,1% [37]. Si les CTA restent d'une grande efficacité clinique et parasitologique dans la plupart des régions, des taux élevés d'échec au traitement dans le cas de plusieurs CTA commencent à être rapportés, en particulier avec l'une des plus récentes, l'association dihydroartémisinine /pipéraquine, au Cambodge. La surveillance doit donc être maintenue en particulier sur les médicaments utilisés en combinaison avec les dérivés de l'artémisinine.

Des études récentes, cependant, le long de la Thaïlande et le Myanmar [17] et le Cambodge et la Thaïlande [34], des régions frontalières, ont montré des signes de résistance modeste artésunate/méfloquine. Au cours d'un protocole de suivi de 42 jours, des taux d'environ 80% de guérison PCR ajustés ont également été signalés au Cambodge ouest et le sud après le traitement par artésunate/méfloquine [86, 30]. De plus, le K13-propeller, un marqueur de

résistance à l'artémisinine, vient d'être mis en évidence au Cambodge en 2013[6]. Ces conclusions de résistance de paludisme à *Plasmodium falciparum* aux nouvelles CTA sont d'une immense préoccupation. En effet, la région de la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande a été l'épicentre de la résistance aux médicaments antipaludiques [104], qui s'est historiquement propagée vers l'ouest de l'Asie du sud à l'Afrique [99].

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

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

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

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE
EXPERIMENTALE

CHAPITRE I :

MATERIEL ET METHODES

I- ZONE D'ETUDE

I-1- LE DISTRICT SANITAIRE D'ABENGOUROU

I-1-1- SITUATION

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

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

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

I-1-2- POPULATION

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

I-1-3- DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

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

La population autochtone est estimée à 81 977 habitants, soit 28,4% de la population totale.

I-1-4- DONNEES GEOGRAPHIQUES

▲ Climat

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

▲ Relief

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

▲ Végétation

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

▲ Hydrographie

Elle est dominée par le fleuve Comoé avec ses affluents dont les plus importants sont le Béki et le Manzan.

I-2- PRESENTATION GENERALE DU CHR D'ABENGOUROU

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

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

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

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

SITUATION GEOGRAPHIQUE

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

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

Il est délimité :

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

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

DESCRIPTION PHYSIQUE

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

Ces bâtiments sont repartis comme suit :

A gauche de l'entrée principale, on trouve :

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

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

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

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

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

I-3 PRESENTATION DU DISPENSAIRE DE DIOULAKRO

Le dispensaire urbain de Dioulakro est un établissement sanitaire de premier contact ouvert depuis 1966. Il est situé au quartier Dioulakro, en face de l'antenne régional de l'Institut National d'Hygiène Publique et à environ 50 mètres de l'église Christ-Roi.

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

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

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

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

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

Les services offerts sont :

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

II-MATERIEL ET METHODE D'ETUDE

II-1-TYPE ET PERIODE D'ETUDE

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

Notre étude s'est déroulée dans la ville d'Abengourou, plus précisément au centre hospitalier régional (CHR) et au dispensaire de Dioulakro du 19 juin au 16 Aout 2012 sous la supervision du département de Parasitologie-Mycologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan- Cocody avec le financement du PNLP.

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

II-2-POPULATION DE L'ETUDE

Notre échantillonnage était constitué de patients reçus en consultation au CHR d'Abengourou et au dispensaire de Dioulakro et remplissant un certain nombre de conditions.

La sélection des patients s'est effectuée suivant les critères suivants :

✓ Critères d'inclusion

Ont été inclus, les patients :

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

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

✓ **Critères de non inclusion**

N'ont pas été retenus de l'étude, les patients :

- âgés de moins de 2 ans,
- présentant des signes de paludisme grave selon l'OMS [78],
- présentant des vomissements itératifs et/ou diarrhée,
- présentant une affection concomitante aiguë et/ou une affection chronique grave, cliniquement patente,
- présentant des allergies à l'un des médicaments des combinaisons à l'étude,
- ayant pris un médicament antipaludique dans les 7 jours précédant l'inclusion,
- ayant présenté un test de grossesse positif ou allaitant.

✓ **Critères de retrait de l'étude**

Était retiré de l'étude, tout patient répondant au moins à l'un des éléments suivants :

- survenue d'effets indésirables graves ;
- violation du protocole ;
- retrait du consentement de la part des patients ; pour les enfants, cette décision est prise par les parents ou tuteurs légaux ;
- l'apparition d'un ou plusieurs signes de paludisme grave, selon la définition de l'OMS [78].

II-3-MATERIEL

II-3-1-Matériel Technique et Réactifs

Le matériel technique est composé de :

- Un microscope optique binoculaire ;
- Des lames porte-objets ;
- Des aiguilles à ailettes relais de prélèvements (23G) ;
- Des tubes de prélèvements (tubes secs et tubes à EDTA) ;
- Du coton hydrophile ;
- Un sèche-cheveux ;
- Une éprouvette graduée de 50 ml ;
- Deux thermomètres à mercure ;
- Un compteur manuel de cellules ;
- Un cahier de table ;
- De l'eau minérale et des gobelets jetables ;
- Des rouleaux de papier essuie-tout ;
- Des gants;
- Du papier buvard ;
- Un pèse-personne ;
- Des cartons d'archives ;
- Des lancettes stériles ;
- Des coffrets de rangement des lames ;
- Des desséchants ;
- Des flacons prélèvement d'urines ;
- Des cartes pour les confettis ;
- Du scotch ;
- Une pipette pasteur ;
- Des tests de grossesse ;
- De l'eau de javel ;
- De l'huile à immersion ;
- Du méthanol ;
- Une solution de Giemsa pure ;
- De l'alcool à 90°.

II-3-2-MEDICAMENT ETUDIE

Pour notre étude, nous avons utilisé comme formulation, l'association artéméther-luméfantrine en comprimés dispersibles dont la composition se trouve dans le tableau ci-dessous (tableau II).

Tableau II : Composition du médicament de l'étude

	Comprimé 20 mg/120 mg
Artéméther	20 mg
Luméfantrine	120 mg

II-4-METHODOLOGIE

II-4-1-Protocole d'étude et schéma thérapeutique

Les patients retenus pour l'étude après inclusion ont été suivis selon le protocole standard de 28 jours défini par l'OMS et modifié en 2001 [74].

Le patient reçu à J1 à l'hôpital par le service d'accueil est orienté vers le médecin traitant après la prise de ses constantes (la température, la tension artérielle, le pouls, le poids, la taille ainsi que son âge) et notification dans son carnet de santé. Devant tout signe clinique évocateur du paludisme, il était

orienté au laboratoire d'analyses du centre de santé pour la réalisation du frottis mixte sur présentation d'un bulletin d'analyses délivré par le médecin traitant.

Avant le démarrage du protocole de l'étude, nous avons obtenu un consentement écrit et signé par le patient ou le représentant légal pour les mineurs. Du sang veineux a été prélevé par ponction au pli du coude dans deux tubes, l'un contenant comme anticoagulant l'EDTA pour l'examen hématologique et l'autre sans anticoagulant pour l'examen biochimique.

Le médicament a été administré au patient par l'investigateur en deux prises par jour pendant trois jours selon son poids (voir tableau III). Après administration du médicament, le patient était mis en observation pendant 30 minutes afin de noter d'éventuels vomissements, s'il vomissait ou rejetait le médicament dans cet intervalle de temps, la même dose lui était administrée. En cas de vomissements répétés, le patient était exclu de l'étude et un traitement de remplacement était instauré conformément aux recommandations du PNLP [25]. Des examens parasitologiques ont été réalisés de J1 à J4, puis à J7, J14, J21 et J28. Pour tout patient retenu, un confetti a été réalisé pour la PCR à J1, puis en cas de rechute à J7, J14, J21 et J28.

Tableau III: Posologie du médicament de l'étude

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

II-4-2-Planning des visites et Collecte des données

Chaque patient répondant aux critères d'inclusion et ayant donné son consentement éclairé écrit a été suivi pendant 28 jours au cours desquels il a été soumis à des examens cliniques et biologiques (tableau IV).

Il s'agissait en effet :

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

Tableau IV : Planning des visites

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

➤ **NB : Le consentement écrit devait être obtenu, à la première visite, avant le démarrage de toute activité concernant le protocole de l'étude.**

▪ **L'enregistrement des patients retenus**

➤ **Identification des patients**

Nous avons attribué à chaque patient retenu pour l'étude, un cahier d'observation (document confidentiel) tenu par l'investigateur sous un code

anonyme et individuel. Ce code était composé des deux premières lettres du nom et de la première lettre du prénom du patient, suivi du numéro d'inclusion.

➤ **Interrogatoire du malade**

Il a été réalisé par le médecin consultant le jour de l'inclusion afin de savoir si le patient remplissait les conditions d'inclusion.

Cet interrogatoire s'est poursuivi à chaque rendez-vous et a porté sur la tolérance du médicament, l'apparition d'effets indésirables.

Dans le cahier d'observation étaient reportées les données collectées (renseignements cliniques, résultats parasitologiques, hématologiques, biologiques obtenus et observations notées) tout au long du protocole de l'étude.

▪ **Collecte des données**

➤ **Données parasitologiques**

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

Il est réalisé de J1 à J28 conformément au calendrier des visites (tableau IV). La quantification nécessite l'utilisation de deux compteurs en parallèle, l'un pour compter les parasites, l'autre les globules blancs.

On compte le nombre de parasites pour 200 globules blancs.

S'ils sont inférieurs à 10, on continue de les compter jusqu'à ce que 500 globules blancs soient comptés.

On obtient ainsi le nombre de parasites pour 500 globules blancs, et on calcule la densité parasitaire selon la formule suivante :

Enfants (âge < 15 ans) :

Nombre de parasites par microlite de sang = nombre de parasites x 8000 / nombre de globules blancs.

Adultes (âge \geq 15 ans) :

Nombre de parasites par microlite de sang = nombre de parasites x 6000 / nombre de globules blancs.

➤ **Données anthropométriques**

○ **La température et le poids corporel**

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

○ **La tension artérielle et le pouls**

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

➤ **Données cliniques**

Elles ont été obtenues à la suite d'un examen clinique par le médecin traitant le jour de l'inclusion et tous les autres jours de rendez-vous. Elles ont permis d'apprécier l'état général du sujet.

➤ **Données hématologiques et biochimiques**

Du sang veineux a été prélevé au pli du coude le jour de l'inclusion avant l'administration du traitement puis à J4 pour la réalisation des examens hématologiques (numération formule sanguine) et biochimiques (transaminase, urée, créatininémie, bilirubine total).

Deux tubes de prélèvement ont été utilisés :

- Un tube violet (contenant l'EDTA comme anticoagulant) pour les examens hématologiques ;
- Un tube sec (sans anticoagulant) pour les examens biochimique.

➤ **Le test PCR**

Ce test permet d'identifier les vrais échecs thérapeutiques des cas de réinfestations.

Un prélèvement sanguin sur papier filtre pour la réalisation d'un confetti a été effectué à J1 et pour chaque goutte épaisse positive à partir de J7 pour une étude de PCR. Les confettis réalisés ont été acheminés au CeDReS pour leur analyse.

II-4-3-EVALUATION DE L'EFFICACITE

(CLASSIFICATION DE LA REPOSE AU TRAITEMENT SELON LE PROTOCOLE OMS DE 2001) [62]

La réponse au traitement de l'étude peut être classée en échec thérapeutique précoce, en échec thérapeutique tardif et en réponse clinique parasitologique adéquate.

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

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

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

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

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

➤ **Echec clinique tardif (ECT)**

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

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

➤ **Echec parasitologique tardif (EPT)**

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

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

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

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

II-4-4- Evaluation de l'efficacité et la tolérance

❖ **Evaluation de l'efficacité**

Elle a été évaluée selon les paramètres suivants :

▪ **Paramètres primaires d'efficacité**

- **Taux de guérison à J14** : il est défini comme étant la proportion de patients pour lesquels une élimination de la parasitémie est obtenue dans les 7 jours de l'étude sans recrudescence dans les 14 jours suivant le début de l'étude, la

recrudescence étant une nouvelle manifestation clinique de l'infection après élimination initiale des parasites dans le sang périphérique

▪ **Paramètres secondaires d'efficacité**

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

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

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

Nous avons également déterminé l'évolution de la température et de la parasitémie moyenne ainsi que la classification de la réponse au traitement suivant les critères de l'OMS 2001[74].

❖ **Evaluation de l'imputabilité**

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

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

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

II-4-5- Evaluation de la tolérance

Elle a consisté en la surveillance et à l'enregistrement de tout événement indésirable, la surveillance biologique (hématologique, biochimique) ainsi que l'appréciation de l'état clinique du sujet (signes vitaux, examens physiques) au cours du suivi. Les paramètres qui ont été mesurés sont:

- Les paramètres hématologiques : globules rouges, globules blancs, taux d'hémoglobine, taux de plaquettes ;
- Les paramètres biochimiques : créatinine, transaminases (TGO, TGP), glycémie, bilirubine ;
- Les signes vitaux : pouls, la tension artérielle, température axillaire ;
- L'examen physique : examen des différents systèmes (cardio-vasculaire, digestif et nerveux) ;

La tolérance a été :

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

❖ Considérations éthiques et réglementaires

Notre étude a été conduite conformément au texte de la Déclaration d'Helsinki adopté par la 18^{ème} Assemblée Médicale Mondiale en 1964 et à ses

amendements, aux recommandations ICH concernant les études cliniques et aux lois et réglementations nationales de la Côte d'Ivoire. Pour ce faire, cette étude est soumise au comité d'éthique national par l'investigateur. Par ailleurs, les deux documents suivants ont été confectionnés par l'investigateur: le formulaire d'information aux patients et le consentement éclairé.

✓ Formulaire d'Information aux patients

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

✓ Formulaire de consentement éclairé des patients

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

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

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

III-GESTION DES DONNEES

Le recueil des données s'est fait avec le plus grand soin dans le cahier d'observation du patient qui est resté un document confidentiel.

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées sur les logiciels SPSS version 16, Epi info version 6 et sur Microsoft Excel 2000.

L'analyse descriptive a consisté à décrire les données recueillies sous forme d'effectifs, de pourcentages, de moyennes et au moyen de tableaux et de graphiques.

Le test exact utilisé est le test de Fisher.

Les caractéristiques cliniques et biologiques d'efficacité et de tolérance ont été décrites à l'aide de proportions et moyennes accompagnées d'écart types.

Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à 0,05.

Pour P inférieur à 0,05 ; le résultat obtenu est significatif.

CHAPITRE II : RESULTATS

I- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont récapitulées dans le **tableau V**

Tableau V : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractères sociodémographiques	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Nombres de patients	49	100
Sexe M	23	46,9
F	26	53,1
Sex-ratio (M/F)	0,88	
Age moyen (écart-type)	6,61(10,8)	
Min-Max	2 R 52	
[2-5[30	61,2
[5-15[17	34,7
[15-43[2	4,1
Température moyenne (écart-type) °C	38,68 (0,96)	
Min-Max	37,5 R 41,2	
[37,5-38,5[27	55,1
[38,5-40,5[22	44,9
Parasitémie moyenne (écart-type) tpz/ μ l	70 600 (58 880)	
Min-Max	4 093-200 000	
Taux de portage gamétocytaire	1	2

II- DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Au cours de notre étude, nous avons inclus 49 patients souffrant de paludisme simple à *Plasmodium falciparum* et présentant une densité parasitaire comprise entre 2000 et 200000 trophozoites/ μ l de sang avec aucun perdu de vue.

Les données sont rendues sous formes de figures et de tableaux.

II-1- Répartition des patients inclus selon la tranche d'âge (J1)

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

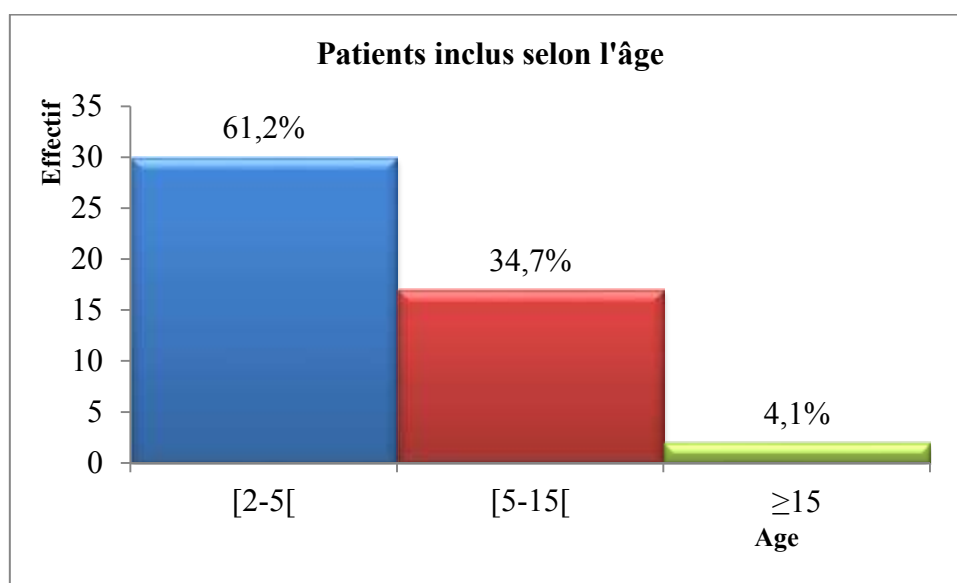


Figure 10: Répartition des patients inclus selon l'âge

Les patients reçus avaient un âge allant de 2 à 51 ans, avec une moyenne de 6,61 ans. La tranche d'âge la plus représentée était de 2 à 5 ans, avec 61,2% de sujets.

II-2- Répartition des patients inclus selon le sexe

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

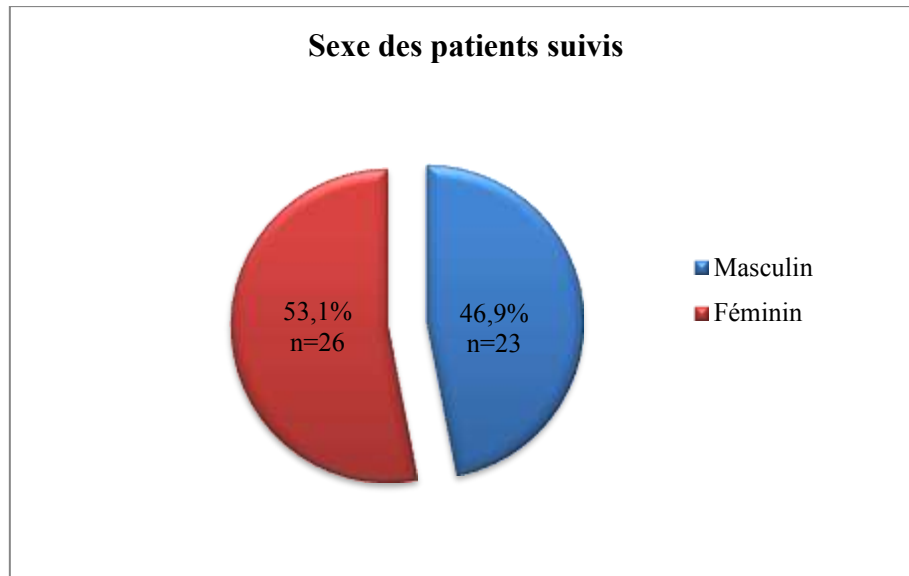


Figure 11: Répartition des patients inclus selon le sexe

Sex-Ratio (M/F) = 0,88

Lors de notre étude, nous avons suivi 49 patients dont 23 de sexe masculin et 26 de sexe féminin, soit une sex-ratio de 0,88 en faveur du sexe féminin.

III-DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS

III-1- LA TEMPERATURE A L'INCLUSION

La température à l'inclusion est représentée par la figure 12

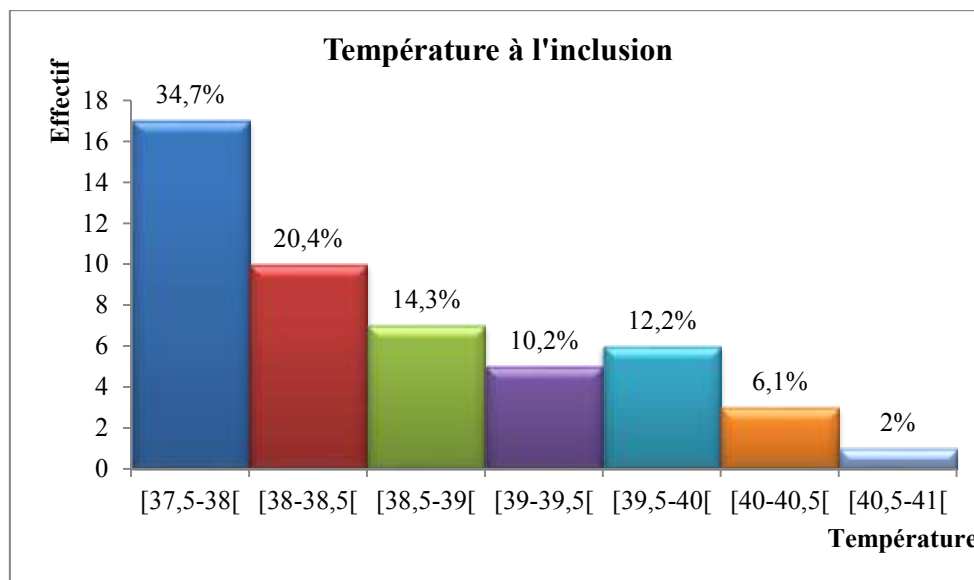


Figure 12: Répartition des patients inclus selon la température à l'inclusion

La température axillaire était comprise entre 37,5° et 41,2°C, avec une température moyenne de 38,68°C.

III-2- La température à l'inclusion en fonction de l'âge

Le tableau VI rapporte les températures des sujets suivis en fonction de l'âge.

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

Age	[2-5[[5-15[≥15	Total
Température				
[37,5-38[9	7	1	17
[38-38,5[8	2	0	10
[38,5-39[4	2	1	7
[39-39,5[3	2	0	5
[39,5-40[3	3	0	6
[40-40,5[2	1	0	3
[40,5-41]	1	0	0	1
Total	30	17	2	49

p= 0,92

Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre la température moyenne et les tranches d'âge.

III-3- La densité parasitaire à l'inclusion

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

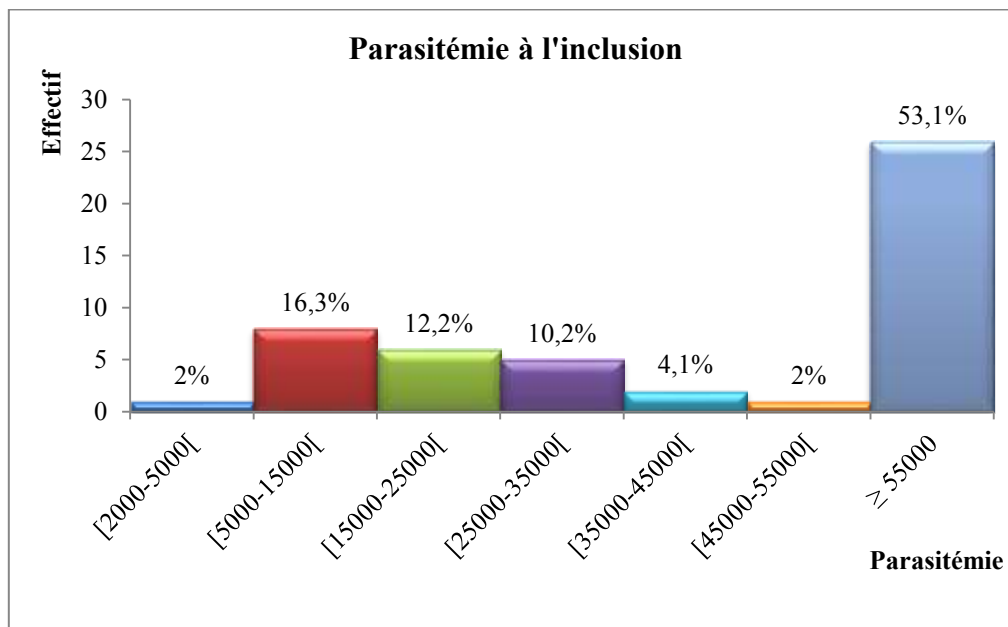


Figure 13 : Répartition des patients inclus selon densité parasitaire à l'inclusion

Parmi les patient inclus, 53,1% avaient une parasitémie supérieure à 55000 tpz/ μ l de sang tandis que les plus faibles parasitémies concernaient 2% des sujets, avec une parasitémie moyenne de 70600 tpz/ μ l de sang.

III-4- La densité parasitaire à l'inclusion en fonction de l'âge

La densité parasitaire à l'inclusion en fonction de l'âge est rapportée dans le tableau VII

Tableau VII : Répartition de la densité parasitaire à l'inclusion en fonction de l'âge

Age	[2-5[[5-15[≥15	Total
Parasitémie				
[2000-5000[1	0	0	1
[5000-15000[4	3	1	8
[15000-25000[5	1	0	6
[25000-35000[2	3	0	5
[35000-45000[0	2	0	2
[45000-55000[1	0	0	1
≥ 55000	17	8	1	26
Total	30	17	2	49

p= 0,653

P est supérieur à 0,05.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les densités parasitaires à l'inclusion et les tranches d'âge.

III-5- Signes cliniques des patients suivis à l'inclusion

A l'inclusion, les patients présentaient les signes inscrits dans le tableau **VIII**

Tableau VIII : Répartition des signes cliniques à l'inclusion

Signes	Effectif	Pourcentages (%)
Fièvre	49	100
Anorexie	27	55,1
Frisson	22	44,9
Céphalée	19	38,8
Asthénie	17	34,7
Vomissement	13	26,5
Douleurs abdominales	12	24,5
Pâleur	11	22,4
Splénomégalie	9	18,4
Arthralgie	8	16,4
Nausée	3	6,1
Courbatures	2	4,0
Toux	1	2,0
Aphtes	1	2,0
Brûlures mictionnelles	1	2,0
Selles chocolatées	1	2,0
Teignes	1	2,0
Urines brunes	1	2,0

La fièvre est le principal signe clinique rencontré. Elle est présente chez tous les patients (100%) suivie de l'anorexie (55,1%), de frisson (44,9%) et céphalées (38,8%).

IV-EVALUATION DE L'EFFICACITE

IV-1- INTERRUPTION DU PROTOCOLE

Les raisons de l'interruption de protocole sont indiquées dans le tableau **IX**

Tableau IX : Interruption de protocole

Raison	Effectif	Pourcentage (%)
Retrait de consentement	0	0
Perdus de vue	0	0
Total	0	0

Parmi les 49 patients suivis, nous n'avons enregistré aucun cas de perdus de vue.

IV-2- Efficacité clinique

IV-2 -1- Evolution de la température moyenne aux différents contrôles

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

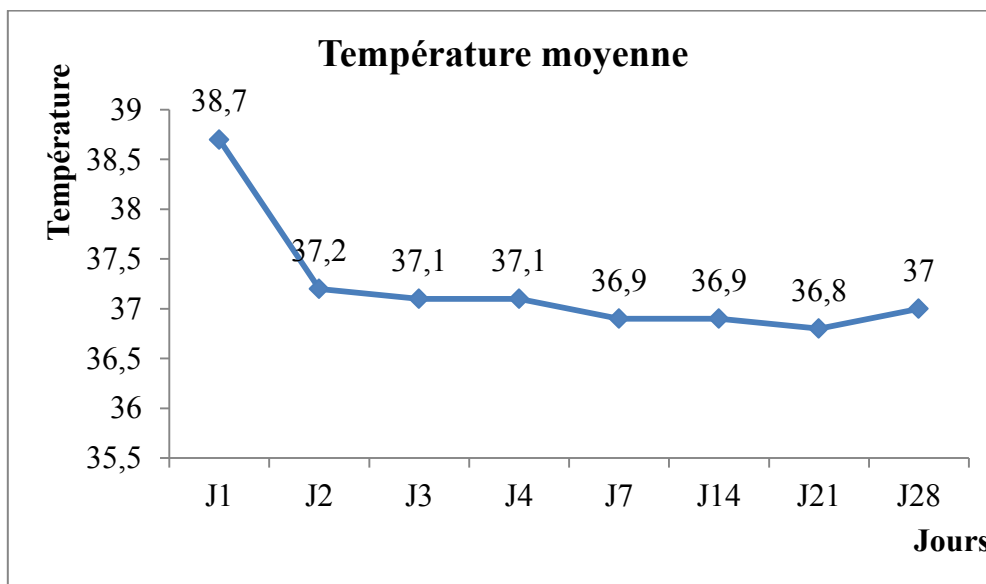


Figure 14 : Evolution de la température moyenne

La température a chuté dès le deuxième jour du traitement puis s'est stabilisée jusqu'à J28.

IV-2-2- Evolution du nombre de sujets apyrétiques

Cette évolution est représentée par la figure 15.

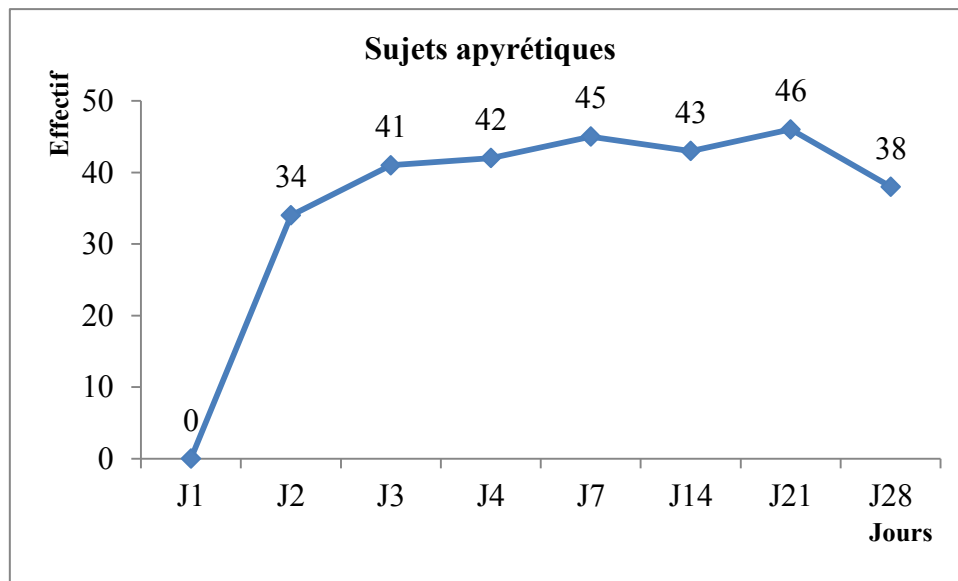


Figure 15 : Evolution du nombre de sujets apyrétiques

24 heures après l'administration du médicament, 34 patients étaient apyrétiques, et 42 patients l'étaient après 72 heures.

IV-2-3- Clairance thermique

La figure 16 représente la répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique.

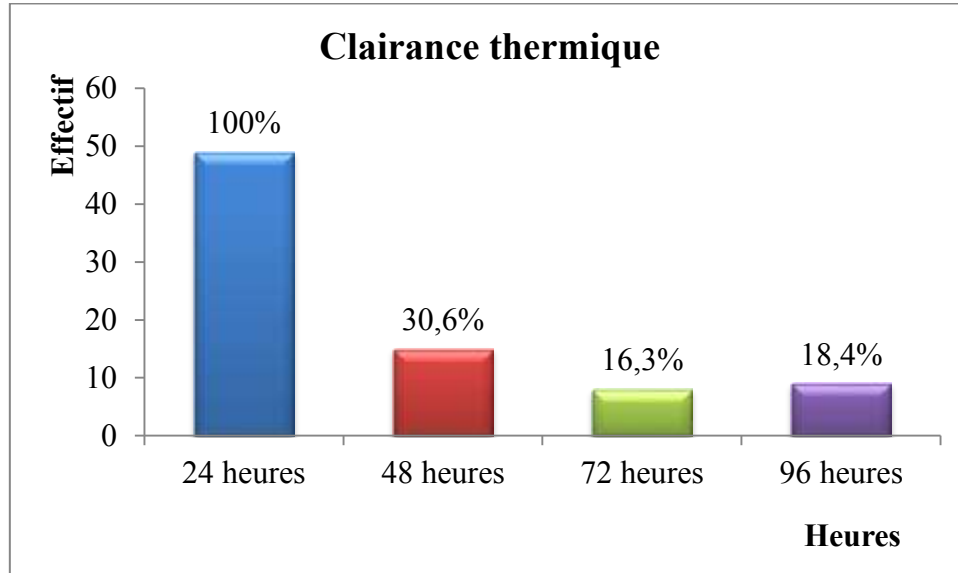


Figure 16 : Répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique

24h après administration du médicament, seulement 30,6% des patients restaient fébriles.

Le temps de clairance thermique est donc de 24 heures.

IV-3- Efficacité parasitologique

IV-3-1- Evolution de la parasitémie moyenne

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

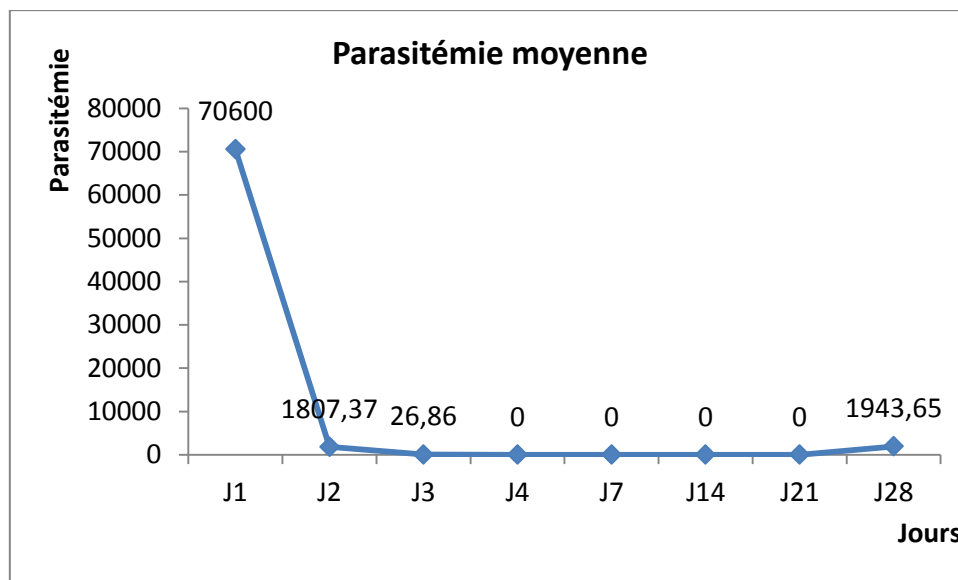


Figure 17 : Evolution de la densité parasitaire moyenne

La parasitémie moyenne à J1 a considérablement chuté à partir de J2 pour finalement disparaître à J4.

IV-3-2- Clairance parasitaire

La figure 18 représente la répartition des sujets suivant le temps de clairance parasitaire.

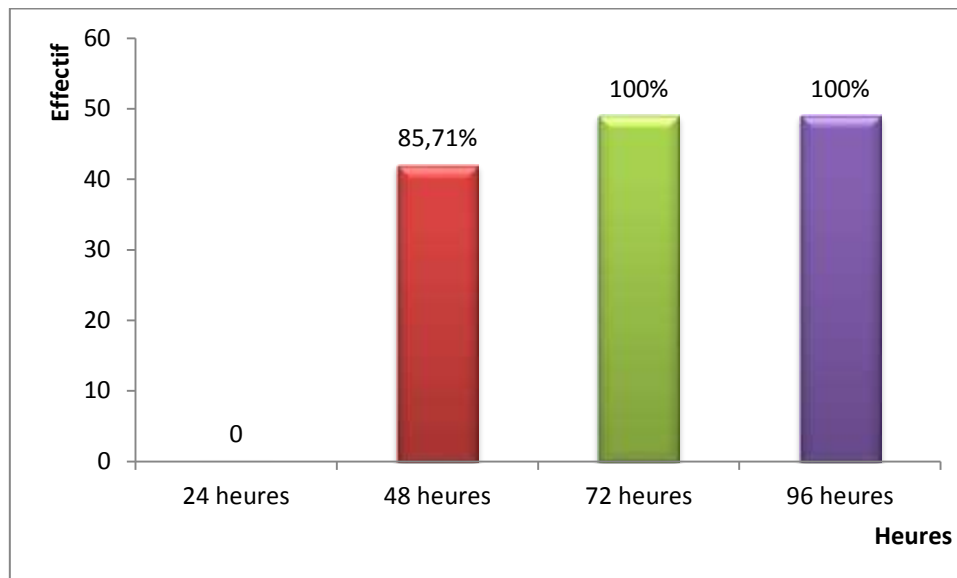


Figure 18: Répartition des sujets suivant le temps de clairance parasitaire

85,71% des parasites ont été éliminés après 48 heures. Le temps de clairance parasitaire est de 48 heures.

IV-3-3- Taux de guérison parasitologique à J14 et J28

Le taux de guérison parasitologique est rapporté dans le tableau X

Tableau X: Taux de guérison parasitologique à J14 et J28

Jours	Effectif	% de guérison
J14	49	100
J28	47	96

p= 0,45

Le taux de guérison est de 100% à J14 et 96% à J28. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le taux guérison à J14 et à J28 au cours de l'étude.

IV-3-4- Portage Gamétoctaire

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

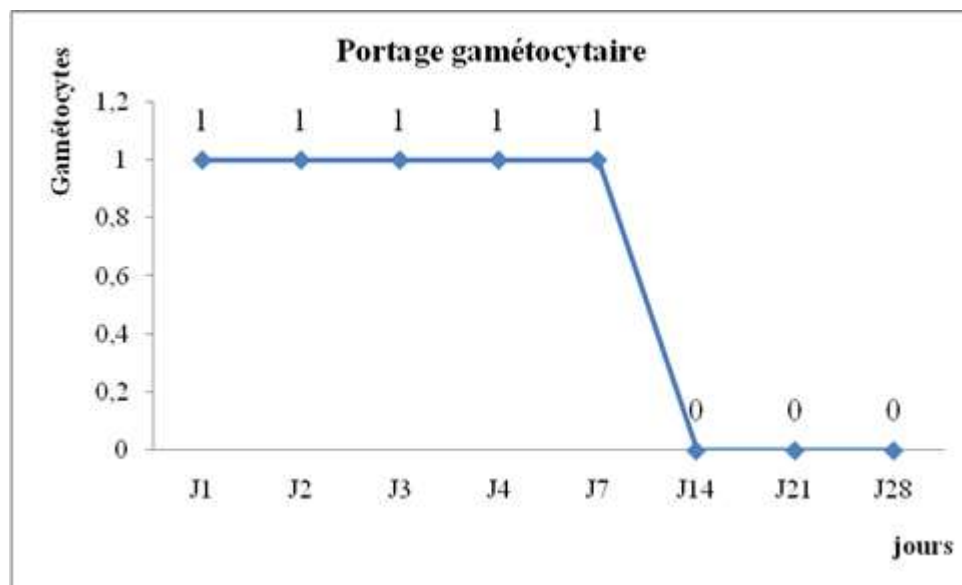


Figure 19 : Evolution du nombre de porteurs de gamétoctes
Une disparition des gamétoctes est observée à partir du 14^{ème} jour de suivi.

IV-4- Réponse au traitement

La réponse au traitement est rapportée dans les tableaux XI et XII.

Tableau XI : Réponse au traitement avant correction par PCR

Réponse	Effectif	Pourcentage (%)
RCPA	47	96,0
ETP	0	0
ECT	1	2,0
EPT	1	2,0

47 cas de réponse clinique parasitologique adéquat (96%) ont été observés contre 1 cas d'échec parasitologique tardif (2%) et 1 cas d'échec clinique tardif (2 %) à J28 avant correction par la PCR.

Tableau XII : Réponse au traitement après correction par PCR

Réponse	Effectif	Pourcentage (%)
RCPA	47	96,0
ETP	0	0
ECT	1	2,0
EPT	1	2,0
Total	49	100

Les deux cas d'échec ont fait l'objet d'un examen de PCR réalisé sur les confettis de J1, J21 et J28 sur les prélèvements sanguins de ces patients.

Les résultats de la PCR ont permis de noter que les souches plasmodiales retrouvées étaient identiques à celles diagnostiquées à l'inclusion. Il s'agissait donc de cas de recrudescence. Après PCR, la réponse clinique et parasitologique adéquate était de 96,0%.

V- EVALUATION DE LA TOLERANCE

V-1 Tolérance globale

Elle a été estimée par l'investigateur à partir des données cliniques et biologiques des patients. Le tableau XIII rapporte les résultats obtenus.

Tableau XIII : Répartition de la tolérance globale

Tolérance	Effectif	Pourcentage (%)
Très bonne	21	42,9
Bonne	21	42,9
Modérée	5	10,2
Mauvaise	2	4,0
Total	49	100

De façon générale, la combinaison thérapeutique a été bien tolérée chez 96% des patients.

V-2- Tolérance clinique

Elle a été estimée par l'investigateur. Le tableau XIV récapitule les résultats obtenus.

Tableau XIV : Fréquence des événements indésirables observés

Type d'effet	Effets indésirables	Effectif	Pourcentage (%)
Digestif	Vomissement	10	20,4
	Diarrhée	3	6,1
	Douleur abdominale	3	6,1
Métabolique	Asthénie	9	18,4
Respiratoire	Toux	5	10,2
Neurologique	Vertige	2	4,1
Allergique	Eruption cutanée	1	2,0
	Prurit	1	2,0

Au cours de notre étude, les effets indésirables rencontrés étaient principalement de type digestif (douleur abdominale, diarrhée et vomissement). Aucun effet indésirable grave n'a été observé.

V-3- Tolérance biologique

V-3-1 Evolution des valeurs moyennes des paramètres biochimiques de J1 à J4

Le tableau XV suivant rapporte les données sur les paramètres biochimiques à J1 et J4.

Tableau XV : Valeurs moyennes des paramètres biochimiques à J1et J4

Paramètres	Effectif	J1	J4	J1-J4	Stat (p)
ASAT (écart-type) UI/l	49	41,59 (24,69)	50,63 (114,61)	-9,04 (-89,92)	0,00001
ALAT (écart-type) UI/l	49	25,12 (15,55)	21,78 (13,60)	3,34 (1,95)	0,82
Créatinine (écart-type) mg/l	49	7,67 (2,26)	7,54 (2,78)	0,13 (-0,52)	0,55
Bilirubine (écart-type) mg/l	49	4,63 (3,72)	3,75 (2,39)	0,88 (1,33)	0,54

Une différence statistiquement significative ($p=0,00001$) a été observée entre les valeurs des ASAT de J1 et J4. La combinaison étudiée a entraîné une augmentation des valeurs moyennes des ASAT de J1 à J4.

V-3-2- Evolution des valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme de J1 à J4

Cette évolution est rapportée dans le tableau XVI

Tableau XVI : Valeurs moyennes des paramètres hématologiques à J1, J4

Paramètres	Effectif	J1	J4	J1-J4	Stat (p)
Globules blancs (écart-type) $10^3/\text{mm}^3$	49	8,23 (3,32)	7,23 (2,30)	1 (1,02)	0,60
Globules rouges (écart-type) $10^6/\text{mm}^3$	49	4,10 (0,62)	3,85 (0,74)	0,25 (-0,12)	0,43
Hémoglobine (écart-type) g/dl	49	10,18 (1,72)	9,51 (2,18)	0,67 (-0,46)	0,78
Hématocrite (écart-type) %	49	30,63 (4,53)	29,12 (7,60)	1,51 (-3,07)	0,57
Plaquettes (écart-type) $10^3/\text{mm}^3$	49	135511 (75597)	203592 (85210)	-68081 (-9613)	< 0,001

L'administration des médicaments n'a entraîné aucune variation statistiquement significative des valeurs moyennes des globules blancs, globules rouges et des hématocrites mais a augmenté celle des plaquettes.

V-4- ACCEPTABILITE

La répartition des patients suivis selon l'acceptabilité est rapportée dans le tableau XVII.

Tableau XVII : Répartition des patients suivis selon l'acceptabilité

Observance	Effectif	Pourcentage (%)
Très bonne	49	100
Bonne	0	0
Total	49	100

L'acceptabilité a été très bonne à 100%.

CHAPITRE III : DISCUSSION

I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

I.1. Répartition selon sexe

Lors de notre étude, le sex-ratio était de 0,88. Notre population d'étude était constituée d'une proportion plus élevée de sujets de sexe féminin. Ce résultat est proche de ceux rapportés par **KABIROU [52]** en 2012 à Yamoussoukro qui a obtenu un sex-ratio de 0,7 en faveur du sexe féminin, ainsi qu'à ceux de **GNANGBO [44]** et **TRAORE [97]** en 2004 à Abidjan qui ont obtenu respectivement des sex-ratios de 0,7 et 0,8.

Par contre, **AMINLIN [3]** en 2012 à Abengourou et **EFFO [35]** en 2005 à Abidjan ont obtenu des sex-ratios respectifs de 1,04 et 1,7 en faveur du sexe masculin.

I-2-Répartition par tranche d'âge

La majorité des patients de notre étude se retrouvait dans la tranche d'âge de 2 à 5 ans soit 61,2%.

Ce résultat est proche de celui de **KOUADIO [57]** à Abidjan en 2008 qui est de 70,3% pour la tranche d'âge de 2 à 5 ans.

Cependant, il est différent de ceux de **MIEZAN [68]** à San Pedro en 2012 et **OURA [79]** en 2007 à Abidjan qui ont obtenu des pourcentages respectifs de 65,3% et de 47,2% pour la tranche d'âge de 5 à 15 ans.

Notre résultat est conforme à celui rapporté par la littérature, qui indique que les enfants de moins de 5 ans sont plus vulnérables au paludisme du fait d'une part, de la perte de l'immunité acquise par leur mère aux alentours de 4-6 mois et, d'autre part, du fait de l'installation progressive de leur propre immunité [4].

II-ASPECTS PARASITOLOGIQUES ET CLINIQUES

II-1- Parasitémie moyenne à l'inclusion

A l'inclusion, la parasitémie moyenne obtenue était de 70.600 trophozoïtes/ μ l de sang, avec une densité parasitaire à J1 qui variait entre 4.093 et 200.000 trophozoïtes/ μ l de sang. Cette parasitémie moyenne est proche de celle rapportée par AMINLIN [3] en 2012 et BOSSE [11] en 2008 qui rapportent des densités parasitaires respectivement de 78.200 Tpz/ μ l et 68 138 Tpz/ μ l de sang.

II-2-Aspect clinique

Les causes de consultations étaient diverses, mais la fièvre est logiquement apparue comme la principale cause de consultation, avec un taux de 100% car constituant un critère d'inclusion. Ce constat a été également fait par TUO [98] à Abidjan en 2007, avec un taux de fièvre de 100%. Les autres symptômes les plus observés étaient l'anorexie, les frissons et les céphalées qui représentaient respectivement 55,1%, 44,9% et 38,8%.

II-3- Température moyenne à l'inclusion

La température moyenne initiale de nos patients (38,68°C) est comparable à celle de GBANGBO [44] en 2004 qui a observé une température moyenne initiale de 38,5°C.

III- EVALUATION DE L'EFFICACITE

III-1- Efficacité parasitologique

Dans notre étude, nous avons constaté que le temps moyen écoulé entre la première dose du traitement et la disparition des formes asexuées (Temps de Clairance Parasitaire (TCP) moyen) était de 48 heures.

Ce résultat est superposable à ceux rapportés par **SALISSOU et al. [88]** dans une étude similaire au NIGER en 2012 et par **BASCO et al. [8]** au CAMEROUN, qui ont noté respectivement un TCP moyen de 48 heures et 43 heures.

La densité parasitaire moyenne initiale a connu une régression rapide. Ainsi, dès J3, le taux de régression de la parasitémie était de 85,71%. Ce taux va atteindre 100% à J4 et va se maintenir jusqu'à J21. Cette évolution est superposable à celles obtenues par **KAUFFY [53]** dans l'évaluation in vivo de la sensibilité de *Plasmodium faciparum* à l'association sulfadoxine-pyrimétamine, dans le traitement du paludisme non compliqué en 2002 et **YAO [109]** dans l'étude de l'efficacité et de la tolérance de l'association Dihydroartémisinine/ Pypéraquline/ Trimétroprime en 2010 à Abidjan qui rapportaient respectivement des taux de régression à J4 de 81,5% et de 100%.

De même, **KOUADIO [56]** a rapporté en 2006 des taux de régression à J2, J3, J4 et J14 respectifs de 78% ; 86% ; 96,5% et 99,5% avec l'association sulfadoxine-pyriméthamine chez les enfants de moins de 5 ans.

Cette diminution notable de la densité parasitaire moyenne au cours de notre étude traduit l'efficacité antiplasmodiale de l'association Artéméther-Luméfantrine.

III-2- Efficacité clinique

Nous avons rapporté un temps de clairance thermique moyen de 24 heures.

Ce résultat est proche de ceux rapportés par **OURA [79]** lors d'étude comparée de l'efficacité de l'association Sulfalène/Pyrimétamine/Amodiaquine versus Luméfántrine/Artéméther dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* et **TUO [98]** avec l'association Artéméther-Luméfántrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Abidjan en 2007 qui ont noté respectivement un temps moyen de 27 heures et 27,92 heures. **LEFEVRE et al. [60]** en Thaïlande en 1999, lors d'une étude similaire, ont rapporté un temps de clairance thermique de 21 heures pour l'artéméther et d'au moins 60 heures pour la luméfántrine lorsque ses médicaments sont utilisés en monothérapie.

Au vu de ces résultats, nous pouvons affirmer que la bithérapie contribue à l'amélioration rapide des signes cliniques en général et de la fièvre en particulier.

III-3- Taux de guérison (J14, J28) et Réponse au traitement

Nous avons observé deux cas d'échec thérapeutiques qui après PCR se sont révélés être des cas de recrudescence.

Le taux de guérison des patients suivis étaient de 100 % à J14 et 96% à J28.

Ce résultat est superposable à ceux de **OURA [79]** en 2007 et de **SARAKA [89]** en 2009 à Abidjan qui ont rapporté des taux respectifs de 95,26% et 97,47% pour l'association artéméther-luméfántrine.

Selon la classification de l'OMS de la réponse au traitement, nous avons obtenu lors de notre étude à J28 les taux après correction par la PCR de RCPA à 96%, ETP à 0% et ETT à 4,0%.

Ce résultat est superposable à celui de **SALISSOU et al.** au NIGER en 2012 [88] qui ont rapporté une RCPA de 96,3%.

PIOLA et al. [81] ont rapporté 98% une RCPA en OUGANDA lors d'un essai sur l'association artémether-luméfantrine en 2005. **YAO** [109] à Abidjan en 2010, a rapporté une RCPA de 100% pour l'association Dihydroartémisinie/Pipéraquline/Triméthoprime.

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

IV- EVALUATION DE LA TOLERANCE

IV-1-TOLERANCE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE

L'usage d'artémether-luméfantrine sur 3 jours a entraîné des variations significatives de certains paramètres biologiques à savoir une augmentation des valeurs d'ASAT et des plaquettes qui toutefois demeureraient dans des valeurs normales. **MIEZAN** [68] en 2012 a rapporté une diminution des valeurs des transaminases dans le sens de leur normalisation alors que **KABIROU** [52] en 2012 n'a rapporté aucune variation significative de ces paramètres après administration de la même combinaison sur trois jours.

La combinaison a donné lieu après administration à l'apparition de certains effets secondaires dominés par des troubles digestifs majoritairement des vomissements (20,4%), des troubles métaboliques (asthénie à 18,4%) et à des troubles respiratoires (toux à 10,2%).

IBRAHIUM et al. [47] au SOUDAN en 2007 ont eux aussi noté l'apparition d'effets indésirables sous forme de nausée, de vomissement, de douleur

abdominale et de vertige qui n'ont cependant pas entraîné l'arrêt du traitement. **AMINLIN [3]** avait observé des effets secondaires de type de vomissement et douleurs abdominales à 12,4% et d'asthénie à 8,4% avec la combinaison artésunate+amodiaquine. **MIEZAN [68]** et **SARAKA [89]** arrivaient aux mêmes conclusions lors de leurs études respectives et témoignent donc du fait que l'administration de la combinaison AL peut donner lieu à l'apparition d'effets secondaires dominés par des troubles digestifs de types vomissement et métaboliques de type asthénie.

Bien que présents chez une certains patients, ces effets n'ont pas entraîné une perturbation notable du protocole, ce qui pourrait suggérer que la combinaison AL offre une très bonne tolérance clinique et biologique.

IV-2- TOLERANCE GLOBALE

Au terme de notre étude à J28, le praticien a estimé la tolérance de chaque patient au médicament reçu.

Ainsi, 42,9% des patients ont très bien toléré le traitement par l'association artéméther-luméfantrine. Une même proportion a présenté une bonne tolérance au traitement tandis que 10,2% des patients toléraient modérément le traitement, soit au total 96% des sujets ayant bien toléré le traitement.

Aucun évènement grave n'a été observé au cours de l'étude.

TUO [98] à Abidjan en 2007 a rapporté une bonne tolérance de 97,2%.

MAYXAY et coll. [65] avaient également rapporté une bonne tolérance de l'association artéméther-luméfantrine, avec toutefois des évènements indésirables mineurs ne nécessitant pas l'arrêt prématuré du traitement ou des soins médicaux spécifiques.

IV-3- L'ACCEPTABILITE GLOBALE

100% des patients ont très bien accepté le traitement. Ce résultat est superposable à ceux de **KABIROU [52]** en 2012, de **SARAKA [89]** en 2009 et **TUO [98]** en 2007 lors d'une étude similaire à Yamoussoukro et Abidjan qui ont rapporté respectivement des taux de 100% pour les deux premiers cités et 98,1% pour le dernier.

CONCLUSION

La résistance croissante de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques couramment utilisés est une préoccupation majeure pour une meilleure prise en charge du paludisme. L'émergence de la résistance aux dérivés de l'artémisinine en Asie du Sud-est constitue une menace sérieuse pour les autres zones d'endémie palustre. Des mesures urgentes doivent être prises pour éviter une propagation de cette résistance. La surveillance régulière de l'efficacité des CTA devient indispensable afin de prévenir l'émergence de cette résistance dans nos pays. Le présent travail sponsorisé par le PNLP s'inscrit dans cette stratégie. L'essai clinique conduit dans la ville d'Abengourou a montré une très bonne efficacité et une bonne tolérance de l'association artéméther-luméfantrine (AL). La RCPA à J28 était de 96% après correction par PCR.

La clairance thermique était de 24 heures et le taux de clairance parasitaire de 48 heures. Deux cas de recrudescence ont été notés.

Des effets indésirables mineurs ont été signalés, mais n'ont pas entraîné une interruption du traitement. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

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

Au vu de tous ces résultats, nous pouvons confirmer que l'association artéméther-luméfantrine est toujours efficace et peut être maintenue dans le schéma thérapeutique.

RECOMMANDATIONS

A la lumière de ce travail, nous formulons les recommandations ci-après :

- **Aux populations**

- ❖ Se rendre disponible pour les études d'évaluation thérapeutiques des CTA ;
- ❖ Respecter les rendez-vous fixés pour les différents contrôles au cours de l'étude ;
- ❖ Utiliser systématiquement la moustiquaire imprégnée ;
- ❖ Se rendre à la formation sanitaire la plus proche dès l'apparition de fièvre afin de bénéficier d'une prise en charge rapide et adéquate ;

- **Au personnel de santé**

- ❖ Renforcer la sensibilisation des populations quant à l'usage des mesures prophylactiques.

- **Autorités sanitaires**

- ❖ Organiser le renforcement régulier du personnel de santé aux méthodes de prévention et de prise en charge du paludisme par des séminaires de formation, des conférences, etc.
- ❖ Surveiller régulièrement les CTA par des études sur le territoire de l'émergence de souches résistantes.

DIFFICULTES

Au cours de notre étude, nous avons rencontré de nombreuses difficultés.

Ces difficultés se situent à plusieurs niveaux notamment:

- ❖ Au niveau du suivi des patients jusqu'à J28 : le non-respect des rendez-vous pour les contrôles lorsque les patient se sentent mieux ;
- ❖ Au niveau du prélèvement sanguins : il était très difficile de faire les prélèvements des jeunes patients du fait de la peur ;
- ❖ Il était très difficile de travailler avec plusieurs médecins car en cas de rendez-vous simultanés, il fallait se déplacer assez souvent entre les deux centres pour rencontrer tous les médecins.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

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

J. Sci. Pharm. Biol. 2011 ; (2) : 31-39.

3-Aminlin B. Tècle. Surveillance de l'efficacité et la tolérance de l'association artésunate-amodiaquine dans le traitement du paludisme simple à *plasmodium falciparum* dans la ville d'Abengourou.126p.

Th Pharm : Abidjan .2014, 1663.

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

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

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

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

8- Basco Ik, Same-ekobo a, N'gane vf. Therapeutic efficacy of Sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine and sulfadoxine-pyrimethamine-amodiaquine combination against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in young children in Cameroon.

Bulletin of the WHO. 2002; 80 (7)

9-Beauvais B., Derouin F., Lariviere M. Parasitologie Médicale.

Paris : Ellipses 1987.P.18- 34

10-Bergal S., Nores J.M., Rosenheim M. Paludisme.

Paris: Edition Spéciale, 1987. P 11-42

11-Bosse-Kehin D. Evaluation du « BERI COS PHARM MALARIA pLDH » test rapide pour le diagnostic biologique du paludisme à Abidjan. 133p.

Th. Pharm: Abidjan. Univ Cocody, 2008, 1309.

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

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

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

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

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

17-Carrara VI, Zwang J, Ashley EA et al. Changes in the treatment responses to artesunate-mefloquine on the northwestern border of Thailand during 13 years of continuous deployment. *PLoS One*.2009; 4:e 4551.

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

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

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

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

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

23- Côte d'Ivoire. Ministère de la santé Direction départementale de la santé de Yamoussoukro.
Rapport annuel. Yamoussoukro : DDS; 2009.

24-Côte d'Ivoire. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme. Abidjan
Rapport d'activités 2004. Abidjan : PNLP, 2004. 41p.

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

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

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

28-Danis M., Mouchet J. Paludisme.
Paris : Ellipse, 1991 : P131-167

29-Deluol A. M., Levillayer H., POIROT J. L. Diagnostic du paludisme, hôpital Saint Antoine, Paris. (Consulté le 02/06/2010).

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

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

31-Diagnostic du paludisme
(Consulté le 30/05/10) <<http://www.royal.perth.hospitalpalu.fr/>>

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

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

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

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

Th. Pharm: Abidjan, 2005, 1046.

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

37-Espié E, Lima A, 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 May 25; 11:174.

38-Faye B, Ndiaye JL, Ndiaye D 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 Aug 12;10:237. doi: 10.1186/1475-2875-10-237.

39. Gaye o, N'dir o, N'dieng T. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de quatre combinaisons d'antipaludiques dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans cinq districts sanitaires du Sénégal ; 6-9 fev 2006 ; Dakar, Sénégal. p149

40-Gentilini M., Duflo B. Maladies parasitaires : paludisme. 4è éd.

Paris: Flammarion Méd. Sciences, 1986. P 81-144.

41-Gentilini M. Maladies parasitaires: paludisme. 5è éd., 2è tir actualisé.

Paris: Flammarion Med Science, 1995. P 91-122

42-Gentilini M., Nozais J-P. Historique du paludisme.

In: Danis M., Mouchet J. Paludisme. Paris: Ellipses, 1991. P 17-21.

43-Gentilini M. Généralités. In : Danis M., Mouchet J. Paludisme

Paris : Ellipses, 1991. P 13-16.

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

Th. Pharm., Abidjan, 2004, 265.

45-Golvan Y. J. Paludisme. 4è éd. Paris : Flammarion Médecine Science, 1993. P 239-275.

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

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

48-Institut de Medecine et d'Epidémiologie Appliquée. Paris. Classification des antipaludiques. Memento final paludisme. Paris : **IMEA**, 2008. P28.

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

50-Joseph D, et al. Exploration of in vivo efficacy of artemether-lumefantrine against uncomplicated plasmodium *falciparum* malaria in under-fives in Tabora region, Tanzania. Malar J. 2013 Feb 11; 12:60.

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

52-Kabirou Adedokoun. Surveillance de l'efficacité et la tolérance de la combinaison artéméther-luméfántrine dans le traitement du paludisme simple à *plasmodium falciparum* dans la ville de Yamoussoukro. 131p. Th. Pharm : Abidjan, 2014, 1670.

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

54-Kettle D.S. Medical and veterinary entomology. 2è éd. Wallingford: CAB International, 1995. 725p.

55- Koko A. L. Efficacité et tolérance de l'association amodiaquine-artésunate (Artemidiam) dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* à Abidjan (protocole OMS 2001). 150 p. Th. Pharm: Abidjan. Université de Cocody, 2007, 1268.

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

Th. Pharm : Abidjan, 2006, 1022.

57-Kouadio K L. Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association Dihydroartémisinine/Pipéraquline (Duocoteexin) versus Artéméther-Luméfántrine (Coartem) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* dans le district d'Abidjan. 125p

Th Pharm: Abidjan, 2008, 1289

58-Kremsner P, Krishna S. Antimalarial combinations.

Lancet. 2004, 364:285-294.

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

60-Lefevre G, Looareeswan STreeparsertsuk S et al. Clinical and pharmacokinetics trial of six doses of artéméther R luméfántrine For multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand.

Am J Trop Med Hyg. 2001; 64:247-256

61-Link L, Bart A, Verhaar N et al. Molecular detection of *Plasmodium knowlesi* in a dutch traveler by real-time PCR.

J Clin Microb. 2012; 50(7): 2523-2524.

62-Malvy D., Djossou F., Lebra M. et al. Plasmodies-malaria.

Ency Méd. Chir infect. 1990, 8(4): 1-14.

63-Malvy D., Djossou f, Thiebaut R. et al. Plasmodies-Malaria forme clinique, diagnostic.

Encycl. Med. Chir, maladies infectieuses 8-507-A 20, 2000 p16.

64-Martinez-Salazar E, Tobon-Castano A, Blair S. Malaria en humanos por infección natural con *Plasmodium knowlesi*.

Boimédica. 2012; 32(Suppl. 1): 121-130.

65-Mayxay M, Khanthavong M, Chanthongthip O et coll. Efficacy of artemether-lumefantrine, the nationally-recommended artemisinin combination for the treatment of uncomplicated falciparum malaria, in southern Laos.

Malar J. 2012; n°11:184.

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

Malaria J. 2011; 10:185

67- Menard D., Barnadas C., Bouchier C. et al. *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people.

PNAS. 2010 March 30 ; 107 (13): 5967-5971.

68-Miezan Assohoum Jean Sebastien. Evaluation de l'efficacité et la tolérance de l'association artéméther-luméfántrine dans le traitement du paludisme simple à *plasmodium falciparum* dans la ville de San Pédro. 140p.

Th Pharm : Abidjan. 2014,1673.

69- Ministère de la Santé et de la Lutte Contre le Sida (2013). Revue des performances du Programme National de Lutte contre le Paludisme.

Abidjan: PNLP, 2013. 78p.

70-Mohanty A., Rath B., Mohanty R. et al. Randomized control trial of quinine and artesunate in complicated malaria.

Indian J. Pediatric. 2004 ; 71(4): 291-295.

71-Mouchet J, Robert V, Carvev et al. Le défi de la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale : place et limite de la lutte antivectorielle.

Cahier Santé. 1991 ; 1 :227-288.

72-Niamké N.S. Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association Artésunate-Amodiaquine (Camoquin Plus) dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 83 mois en zone de paludisme stable à Abobo dans le district d'Abidjan.126p

Th Pharm: Abidjan, 2009, 1326

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

74-Organisation Mondiale de la Santé. Genève. Résumé et points essentiels. Genève : OMS; 2012. 6 p

75-Organisation Mondiale de la Santé. Genève. Directives pour le traitement du paludisme deuxième édition. OMS: Genève, 2011. 1108. (Consulté le 12/05/2013). <www.who.int/publications/2011>

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

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

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

79-Oura A. Etude comparée de l'efficacité de l'association Sulfalène/Pyrimétamine/Amodiaquine versus Luméfantrine/Artémether dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* dans le district d'Abidjan. 117p
Th Pharm Abidjan, 2007 ,1113

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

81-Piola P, Fogg C, Bajunirwe F, Biraro S, et al. Supervised versus unsupervised intake of six dose artemetherlumefantrine for treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda: a randomised trial. Lancet. 365: 1467-473.

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

83-Pradines B, Dormoi J, Briolant S et coll. La résistance aux anti-infectieux : la résistance aux antipaludiques.Revue Francophone des Laboratoires. 2010; 422 : 51-62.

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

85-Programme National de Lutte contre le Paludisme. Abidjan. Directives de prise en charge du paludisme. Abidjan: PNLP, 2005. P5-10

86-Rogers WO, Sem R, Tero T. et al. Failure of artesunate-mefloquine combination therapy for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in southern Cambodia.

Malar J. 2009; 8:10.

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

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

88-Salissou A, Halima B.M.Abani M. et al Etude de l'efficacité et tolérance de l'association artémether-luméfantine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au Niger.

J. Rech. Sci. Univ. 2012 ; série D, 14 :79-84

89-Saraka K S. Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance des associations Artésunate-Amodiaquine (Camoquin plus) versus Artémether-Luméfantine (Coartem) dans le traitement du paludisme non compliqué à Abidjan.156p

ThPharm: Abidjan, 2009, 1402

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

91-Simon L, Hay et al. The global distribution and population at risk of malaria: past, present and future.

Lancet Infectious Diseases. 2004; 4(6): 327-336.

92-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.

93-Toure A. O. Etude de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois dans la commune d'Abobo (Abidjan) : Protocole OMS de 14 jours.143p.

Th. Méd : Abidjan, 2001, 2965.

94-Touré AO, Koné LP, Jambou R. et al. Sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* à la quinine, l'artésunate et la chloroquine à Abidjan (Côte d'Ivoire).

Cahiers Santé. 2008:18 :43-17.

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

Open Access Journal of Clinical Trials. 2011; 3: 67-76

96-Touze J. E., Charmot G. Le paludisme à *Plasmodium falciparum*: situation actuelle et perspectives.

Cahier Santé. 1993 ; 3 (4): 217-219.

97-Traoré F. Efficacité et tolérance de l'Artéquin® dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les sujets de plus de 55 kg. 93p.

Th. Pharm : Abidjan, 2004, 979

98-Tuo Z F. Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association Artémether-Luméfantrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Abidjan. 122p

Th Pharm: Abidjan, 2007, 1196:

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

100-White NJ, 2010. Artemisinin resistance - the clock is ticking.

Lancet. 376: 2051.

101-White NJ, Olliaro PL. Strategies for the prevention of antimalarial drug resistance: rationale for combination chemotherapy for malaria.

Parasitol Today. 1996; 12:399-401.

102-WHO Geneva: Methods for Surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva: WHO; 2009.

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

Malaria J. 2011; 10:198.

104-Wongsrichanalai C, Meshnick SR: Declining artesunate-mefloquine efficacy against *falciparum malaria* on the Cambodia-Thailand border.

Emerg Infect Dis. 2008; 14:716-719.

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

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

107-World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd edi. Geneva: WHO Press, 2010.

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

109-Yao A C. Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association Dihydroartémisinine/Pypéraquline/Trimétropine (ARTECOM) dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* à Abidjan.117p
Th Pharm: Abidjan, 2010 ,1424

110 -Yavo W, Bla KB, Djaman AJ, et al. In vitro susceptibility of *Plasmodium falciparum* to monodesethylamodiaquine, quinine, mefloquine and halofantrine in Abidjan (Côte d'Ivoire). Afr Health Sci.10:111R116. 2010; 10:111-116

ANNEXES

Annexe 1 : Valeurs normales de l'hémogramme (Laboratoire du CeDReS) sur automate Sysmex XT-2000i

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

Annexe 2: Valeurs normales de biochimie (CeDReS)

PARAMETRES	Valeurs normales	
	système traditionnel	système international
TGO/ASAT	H : < 38 UI/l (à 37° C) F : < 32 UI/l (à 37° C)	H : < 38 UI/l (à 37° C) F : < 32 UI/l (à 37° C)
TGP/ALAT	H : < 41 UI/l (à 37° C) F : < 31 UI/l (à 37° C)	H : < 41 UI/l (à 37° C) F : < 31 UI/l (à 37° C)
Bilirubinémie totale	< 10 mg/l	< 17 µmol/l
Créatinine	6 à 12 mg/l	53,1 à 106,2 µmol/l

Annexe 3 : CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

Je soussigné (e) :.....

Nom et Prénoms:.....

Adresse :.....

Accepte par la présente de participer à la recherche intitulée :

« Surveillance de l'efficacité et de la tolérance de l'associations Artéméther + luméfantrine pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans l'un des sites sentinelles de la Côte d'Ivoire (Abengourou) »

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.....

Annexe 4

NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT

« Surveillance de l'efficacité et de la tolérance des associations Artésunate+Amodiaquineet 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.

RESUME

Justification : La poly chimiorésistance simultanée ou croisée des souches de *P. falciparum* aux antipaludiques courants demeure un problème de santé publique majeur dans les pays tropicaux en général et en Côte d'Ivoire en particulier. Pour y remédier, le Programme National de Lutte contre le Paludisme de la Côte d'Ivoire a adopté l'association Artéméther-Luméfantrine en traitement de deuxième intention du paludisme simple en 2005. Après plusieurs années d'utilisation, il était important de contrôler son efficacité et sa tolérance. C'est ainsi qu'une étude transversale à visée expérimentale a été réalisée dans la ville d'Abengourou.

Objectifs : Surveiller l'efficacité et la tolérance de l'association Artéméther-Luméfantrine pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

Matériel et méthodes : Du 19 juin au 16 Août 2012, une étude transversale à visée expérimentale s'est déroulée au CHR et au dispensaire de Dioulakro à Abengourou. Elle a inclus 49 patients souffrant de paludisme simple à *Plasmodium falciparum*. Un frottis mixte a été réalisé en vue de confirmer le diagnostic.

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

Résultats : Nous avons noté un sex-ratio de 0.88, avec une prédominance du sexe féminin (53,1%) et un âge moyen de 6,61 ans.

Sur le plan de l'efficacité parasitologique et clinique, on a noté un temps de clairance parasitaire (TCP) moyen de 48 heures avec 85,71% de régression parasitologique à J2 et 100% à J3 ; le taux de guérison parasitologique est 100% à J14 et 96% à J28. Le temps de clairance thermique (TCT) est de 24 heures avec 69,4% de patients apyrétiques à J2 et 100% à J4.

Sur le plan de l'observance et de la tolérance biologique et clinique, on a observé une très bonne observance de 42,9%, une bonne observance de 42,9% et une observance modérée à 10,2%. De légères perturbations significatives de l'hémogramme et des paramètres biochimiques, des effets indésirables mineurs ont été enregistrés.

Conclusion : Au vu de tous ces résultats à Abengourou, nous pouvons confirmer que l'association artéméther-luméfantrine est toujours efficace et peut être maintenue dans le schéma thérapeutique.

Mots-clés: Artéméther-Luméfantrine, efficacité, tolérance, *Plasmodium falciparum*.