

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES

Année : 2014 – 2015

THESE

N° 1744/16

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

KOUASSI N'GUOTTA ALBERIC

**Etude de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance de
l'association artéméter-luméfántrine dans le traitement du
paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans la ville
d'Abidjan en 2013**

Soutenue publiquement le 22 Février 2016

Composition du jury

Président du jury : Monsieur MENAN EBY I. HERVE, Professeur titulaire
Directeur : Monsieur YAVO WILLIAM, Maître de Conférences agrégé
Asseseurs : Monsieur ABROGOUA DANHO P., Maître de Conférences agrégé
: Madame SACKOU KOUAKOU JULIE, Maître Assistant

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT
DE L'UFR DES 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-AKPRO Marie Josette
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, Bromatologie
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., 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	Pharmacie Clinique
	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
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	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 organique, Chimie thérapeutique
	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

4-MAITRES ASSISTANTS

Mme AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie
M ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie - Mycologie
Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie
MM BONY François Nicaise Chimie Analytique
CLAON Jean Stéphane Santé Publique
DALLY Laba Pharmacie Galénique
DJOHAN Vincent Parasitologie -Mycologie
Mme FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie
Mme IRIE N'GUESSAN Amenan Pharmacologie
M KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie
Mmes KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie
KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie
M MANDA Pierre Toxicologie
Mmes POLNEAU VALLEE Sandrine Mathématiques-Statistiques
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

5-ASSISTANTS

MM	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mme	AKARANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
M	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mme	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	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 Andre Philippe	Chimie Analytique

LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
M N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
OUAYOGODE-AKOU BET Aminata	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
M TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes TUO Awa	Pharmacie Galénique
YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

6- ATTACHES DE RECHERCHE

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
M LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOË 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
	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2-MAITRES DE CONFERENCES

MM	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
---	---------------------	------------------------

4- NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE
L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I- BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef du département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse CABLAN Mian N'Dédey Asher DOTIA Tiepordan Agathe LATHRO Joseph Serge APETE yah sandrine épouse TAHOU	Maître- assistante Assistant Assistante Assistant Assistante

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

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	HAUHOUOT épouse ATTOUNGBRE M. L. AHIBOH Hugues AKE EDJEME N'Guessan Angèle DIAFOUKA François	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric KONAN Konan Jean Louis KONE Fatoumata KOFFI Akissi Joelle épouse SIBLI	Maître-assistant Assistant Assistante Assistante

III- BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

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

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
	AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
	YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire
Professeurs	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 Andre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant
	N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Assistant
	COULIBALY Songuigama	Assistant

VI- PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef du 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	Maître-assistante
	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante

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

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef du 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
	BOKA Paule Mireille épouse A.	Assistante
	N'GUESSAN Kakwopko C.	Assistante
	TUO Awa Nakognon	Assistante

VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE,

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

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

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
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
	BROU N'GUESSAN Aime	Assistant

X- PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-assistante

XI- SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef du département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
	MANDA Pierre	Maître-assistant
	SANGARE TIGORI B.	Maître-assistante
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître-assistante
	DIAKITE Aissata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant

SOMMAIRE

	Page
LISTE DES ABREVIATIONS -----	XXXI
LISTE DES UNITES -----	XXXII
LISTE DES FIGURES ET SCHEMAS -----	XXXIII
LISTE DES TABLEAUX -----	XXXIV
INTRODUCTION-----	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME -----	4
I- DEFINITION ET HISTORIQUE-----	5
II- EPIDEMIOLOGIE -----	8
III- PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME -----	33
IV- SIGNES CLINIQUES -----	35
V- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE -----	40
VI- MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES -----	48
VII- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME -----	51
VIII-DIVERSITE GENETIQUE DE <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> -----	54
IX- CHIMIORESISTANCE-----	55
X-PREVENTION -----	63
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE -----	67
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES -----	68
I- ZONE D'ETUDE -----	69
II- MATERIEL ET METHODES -----	74
CHAPITRE II : RESULTATS-----	88
I-RESULTATS GLOBAUX ET DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES-	89
II- DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS -	93

III-EVALUATION DE L'EFFICACITE-----	97
IV- EVALUATION DE LA TOLERANCE -----	104
CHAPITRE III : DISCUSSION -----	108
I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIODEMOGRAPHIQUES -----	109
II- REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE, LA TRANCHE D'AGE -----	110
III-ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES-----	111
IV- EVALUATION DE L'EFFICACITE -----	112
V-EVALUATION DE LA TOLERANCE-----	117
CONCLUSION -----	119
RECOMMANDATIONS-----	121
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -----	123
ANNEXES -----	139

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribo-nucléique
Ag	: Antigène
AL	: Artéméther-Luméfantrine
ASAQ	: Artésunate-Amodiaquine
C	: Celsius
CTA	: Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés de l'Artémisinine
ECT	: Echec Clinique Tardif
EPT	: Echec Parasitologique Tardif
EDTA	: Ethylène Diamine Tétracétique
ELISA	: <i>Enzym Linked ImmunoSorbent Assay</i>
EMP	: <i>Epithelial membrane Protein</i>
FS	: Frottis Sanguin
Ha	: Hectare
IFI	: ImmunoFluorescence Indirecte
j	: jour
MSLS	: Ministère de la Santé et de la lutte contre le sida
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
QBC	: <i>Quantitative Buffy Coat</i>
RCPA	: Reponse Clinique et Parasitologique Adéquat
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SP	: Sulfadoxine Répyriméthamine
TDR	: Test de Diagnostic Rapide
Tpz/μl	: Trophozoïte par microlitre
TPI	: Traitement Préventif Intermittent
UFR	: Unité de Formation et de Recherche
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES UNITES

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

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1 : <i>Plasmodium falciparum</i> à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse-----	11
Figure 2 : <i>Plasmodium vivax</i> à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse -----	14
Figure 3 : <i>Plasmodium ovale</i> à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse -----	16
Figure 4 : <i>Plasmodium malariae</i> à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse-----	18
Figure 5 : <i>Plasmodium knowlesi</i> à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse-----	21
Figure 6 : Anophèle femelle -----	23
Figure 7 : Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> chez l'homme et le moustique -----	28
Figure 8 : Pays où la transmission du paludisme est active, 2013 -----	32
Figure 9 : Frottis mixte (C) goutte épaisse (A) et le frottis sanguin (B) -----	44
Figure 10 : Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de <i>Plasmodium falciparum</i> -----	57
Figure 11 : Les différentes communes du district d'Abidjan et leur population--	70
Figure 12 : Répartition des sujets inclus selon l'âge -----	91
Figure 13 : Répartition des patients inclus selon le poids -----	92
Figure 14 : Répartition de la densité parasitaire des patients à l'inclusion -----	94
Figure 15 : Répartition des signes cliniques des patients à l'inclusion -----	96
Figure 16 : Evolution de la température moyenne des patients inclus -----	97
Figure 17 : Evolution des sujets apyrétiques au cours du suivi-----	98
Figure 18 : Clairance thermique des patients suivis-----	99
Figure 19 : Evolution de la parasitémie des patients suivis -----	100
Figure 20 : Clairance parasitaire des patients suivis-----	101

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau I : Classification des médicaments antipaludiques -----	50
Tableau II : Classification des réponses au traitement -----	61
Tableau III : Posologie du médicament AL -----	79
Tableau IV : Planning des visites -----	82
Tableau V : Profil de l'essai montrant le nombre de patients sélectionnés, ainsi que le nombre de ceux ayant bénéficié d'un suivi complet. -----	90
Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge à l'inclusion -----	91
Tableau VII : Répartition des patients selon la température à l'inclusion -----	93
Tableau VIII : Répartition des patients suivis selon la température à l'inclusion et l'âge -----	93
Tableaux IX : Répartition des patients selon l'âge et la charge parasitaire ----	95
Tableau X : Taux de guérison des patients suivis à J14 et J28 après correction par PCR -----	101
Tableau XI : Réponse au traitement à J28 avant et après correction par PCR en ITT -----	102
Tableau XII : Réponse au traitement à J28 avant et après correction par PCR en PP -----	103
Tableau XIII : Répartition de la tolérance globale -----	104
Tableau XIV : Récapitulatif des effets indésirables -----	105
Tableau XV : Evolution des valeurs moyennes des paramètres biochimiques entre J1 et J4 -----	106
Tableau XVI : Evolution des valeurs moyennes des paramètres hématologiques entre J1 et J4 -----	107

Introduction

Maladie parasitaire due à un protozoaire du genre *Plasmodium*, le paludisme demeure la parasitose la plus mortelle dans les régions tropicales et en particulier en Afrique subsaharienne où elle demeure un problème de santé publique. Cette affection sévit actuellement dans 97 pays du monde. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de cas déclarés fut estimé à 214 millions dont 438000 cas de décès au niveau mondial en 2014 [82].

En Côte d'Ivoire, le paludisme représente 43% des motifs de consultation dans les centres de santé avec un taux moyen d'incidence déclarée de 104 cas pour 1000 habitants dans la population générale. Il est responsable de 40% des causes d'absentéisme en milieu scolaire et professionnel et, de 50% de pertes de revenu agricole. Les populations consacrent près de 25% de leurs revenus à la prévention et au traitement de cette maladie [27].

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge des cas de paludisme non compliqué se fait désormais par les Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) sur recommandation de l'OMS. C'est ainsi que depuis 2007, le Ministère de la santé de la Côte d'Ivoire à travers le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) a adopté l'utilisation des associations Artésunate-Amodiaquine (ASAQ) et Artéméther-Luméfántrine (AL) pour le traitement du paludisme simple [25]. Cette nouvelle thérapeutique a suscité beaucoup d'espoir quant à la prise en charge efficace des cas d'infections à *Plasmodium*. Toutefois, la récente émergence dans l'ouest du Cambodge des cas de résistance des souches de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine demeure préoccupante d'autant plus que cette région constitue l'épicentre de la chimiorésistance du parasite [3 ; 38 ; 39 ; 71 ; 88 ; 91]. Cette résistance de plus en plus croissante de *P. falciparum* aux antipaludiques est due, entre autre, à une sélection des souches mutantes chimiorésistantes de ce parasite du fait de la pression médicamenteuse et de la mauvaise utilisation de ces antipaludiques par les populations infectées (automédications abusives,

mauvaise observance). Il est, de ce fait, nécessaire de mettre en œuvre une stratégie de surveillance de la chimiorésistance afin d'élaborer des moyens de lutte appropriés pour le contrôle voire l'éradication du paludisme. Dans cette perspective, plusieurs outils sont utilisés. Il s'agit des tests d'efficacité thérapeutique, des tests de chimiosensibilité *in vitro* et des marqueurs moléculaires.

Ainsi, après plusieurs années d'utilisation des CTA en Côte d'Ivoire, il nous a semblé opportun de savoir si l'association AL était toujours efficace et bien tolérée dans la prise en charge du paludisme simple à *P. falciparum* à Abidjan. Notre choix s'est porté sur cette ville en raison d'une part du brassage important des populations qui y vivent, et d'autre part des conditions climatiques et environnementales favorables à la transmission du paludisme.

Notre étude avait pour objectif général d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association Artéméther-Luméfantrine chez des patients souffrant d'accès palustre simple à *P. falciparum*.

Les objectifs secondaires étaient de :

- déterminer la proportion d'échecs thérapeutiques et de réponses adéquates avec l'association Artéméther-Luméfantrine;
- mesurer les clairances parasitaire et thermique au cours du suivi ;
- déterminer la tolérance clinique et biologique de l'association Artéméther-Luméfantrine.

Notre travail s'articulera autour de deux grandes parties : la première portera sur la revue de la littérature sur le paludisme, la seconde présentera le matériel et les méthodes utilisés au cours de l'étude, les résultats et la discussion qui en découlent ainsi que les recommandations formulées.

Première partie :

REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LE PALUDISME

I- DEFINITION ET HISTORIQUE

I-1- DEFINITION

Endémie parasitaire, le paludisme (du latin palus= marais) ou malaria (de l'italien *mal'aria* = 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 *Anopheles* [5].

I-2- HISTORIQUE

Le paludisme est une maladie très ancienne, aussi 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 (*mal'aria* ou "mauvais air"). Il était aussi connu sous le nom de fièvre romaine [48].

Toutefois 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 VI^{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 [30].

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 [95].

AVICENNE et **AVENZOAR** décrivent la splénomégalie palustre et envisagent, après les Romains, le rôle du moustique dans la transmission palustre [45].

I-2-2- Au plan parasitologique

En 1878, l'hématozoaire du paludisme fut découvert par **LAVERAN A.**, médecin militaire français, à Bône (maintenant devenue ANNABA), en Algérie. Cette découverte fut confirmée en 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* et
- *Plasmodium malariae*.

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

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 [16;44 ; 46].

En 1948, **SHORTT** et **GARNHAM** décrivent l'étape intra-hépatique du développement du parasite dans l'organisme humain [43].

Une cinquième espèce plasmodiale, *Plasmodium knowlesi*, a été découverte en 1930 chez un macaque, par **KNOWLESS** et **DAS GUPTA** à Calcuta en Inde. C'est seulement autour des années 1960 que seront décrits des cas de transmission humaine. Après plusieurs observations d'infestation naturelle de l'Homme dans certains pays d'Asie du sud-est, *P. knowlesi* sera admis comme 5^{ème} espèce plasmodiale humaine en 2004 [60; 101].

En 1976, **TRAGER** et **JANSEN** réussissent la culture continue de *Plasmodium falciparum*.

En 2011, Il a été rapporté que *Plasmodium ovale* était en fait constitué de 2 espèces distinctes et sympatriques : *Plasmodium ovale curtisi* et *Plasmodium ovale wallikeri* [73].

En 2014, un premier cas de transmission humaine par *Plasmodium cynomolgi*, espèce plasmodiale d'origine simienne a été signalé [103].

I-2-3-Au plan thérapeutique

En 1630, **DON FRANCISCO LOPEZ** apprend des indiens du Pérou (Amérique du Sud), les vertus de l'écorce du quinquina « l'arbre à fièvre » [44].

En 1820, les pharmaciens **PIERRE JOSEPH PELLETIER** et **BIENAIME CAVENTOU** isolent et identifient chimiquement l'alcaloïde actif du quinquina : la quinine [46].

En 1891, **ERLICH** et **GUTTMAN** observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène [46].

En 1926, le premier antipaludique de synthèse est obtenu : la Primaquine. Il s'agit d'une 8-Amino-quinoléine.

ANDERSON synthétisa, en 1934, des dérivés 4-Amino-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 al. [16] mettent en évidence l'activité antimalarique de certains biguanides; la première molécule synthétisée est le proguanil.

En 1961, on note l'apparition de résistance des souches de *P. falciparum* à la chloroquine.

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

En 1971, ces travaux aboutissent à la synthèse de la Mefloquine 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 *qinghaosu* [11].

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 [11].

II-1-1-Classification

La position systématique du genre *Plasmodium* dans la classification des protistes est la suivante [44]:

- Règne ----- ANIMAL
- Sous-règne ----- PROTOZOEAE
- Phylum ----- APICOMPLEXA
- Classe ----- SPOROZOEAE
- Sous-classe ----- COCCIDIA
- Ordre ----- EUCCOCCIDIIDA
- Sous-ordre ----- HAEMOSPORINA
- Famille ----- PLASMODIIDAE
- Genre ----- PLASMODIUM.

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

- *Plasmodium falciparum* ;
- *Plasmodium vivax* ;

- *Plasmodium ovale* (dont deux sous espèces *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri*) ;
- *Plasmodium malariae* ;
- *Plasmodium knowlesi*.

Récemment il a été décrit un cas de transmission humaine par *P. cynomolgi* [103].

II-1-2-Spécificités

- *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'Equateur.

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) [45]. Ses critères diagnostics (**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. On dit qu'ils sont polynuclées ;
- 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 tâches de Maurer peuvent être présentes dans les hématies parasitées **[20]** ;
- le frottis sanguin est monotone.

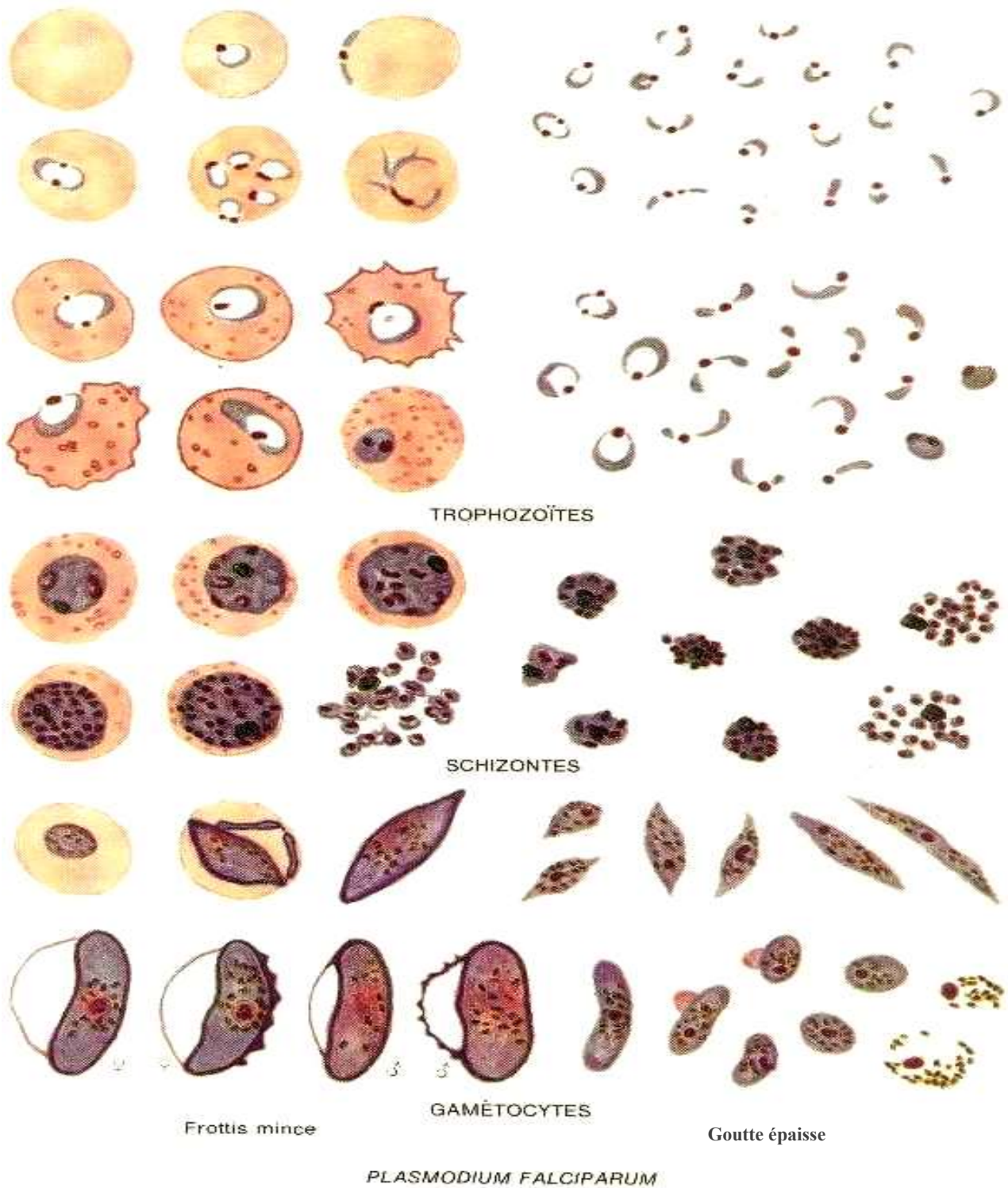


Figure 1 : *Plasmodium falciparum* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [77].

- *Plasmodium vivax*

Cette espèce est moins répandue que *P. falciparum*. Elle est à l'origine d'une fièvre tierce bénigne qui ne tue pas et se rencontre du 37^{ème} degré de latitude nord au 25^{ème} 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. La longévité de *P. vivax* est de 3 à 4 ans.

Il parasite surtout les hématies jeunes (réticulocytes). De nombreuses observations épidémiologiques indiquaient que le paludisme à *Plasmodium vivax* ne touchait pas les populations de groupe sanguin Duffy négatives vivant en Afrique de l'Ouest, en Afrique Centrale ou en Amérique du Sud. *Plasmodium vivax* était précédemment inféodé uniquement aux sujets Duffy positifs: l'antigène Duffy sur la paroi de l'érythrocyte était nécessaire à la pénétration du mérozoïte *P. vivax*. Il était considéré comme exceptionnel chez les sujets mélanodermes [20; 44]. Mais récemment *P. vivax* a émergé chez les individus Duffy négatifs dans certains pays africains allant de Madagascar à la Mauritanie et également en Amérique du Sud. Ainsi le groupe Duffy ne pourrait conférer une protection absolue contre *P. vivax* [66 ; 110].

Ses critères diagnostics (**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 [20] ;
- le frottis sanguin est panaché avec la présence simultanée dans le sang périphérique de toutes les formes de division du parasite.

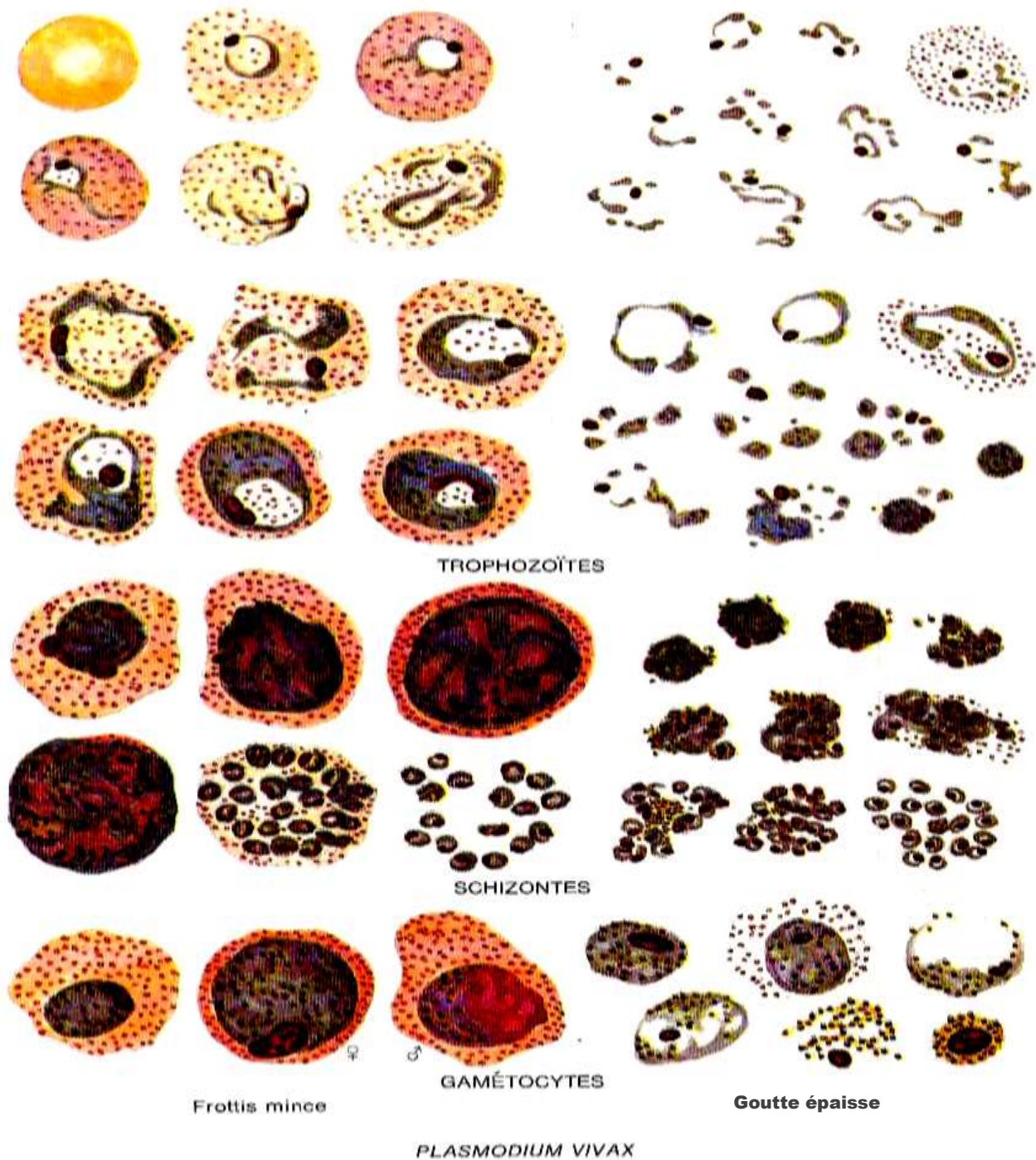


Figure 2 : *Plasmodium vivax* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [77].

- *Plasmodium ovale*

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

Ses critères diagnostics (**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 *P. vivax*, sont larges et grossiers avec une pigmentation prononcée, lorsqu'ils sont jeunes ;
- le schizonte est ovale, situé au centre de l'hématie et possède 8 à 12 noyaux en moyenne ;
- le gamétocyte est ovoïde avec un gros noyau et de nombreuses granulations de Schüffner [20] ;
- le frottis sanguin est panaché avec la présence simultanée dans le sang périphérique de toutes les formes de division du parasite.

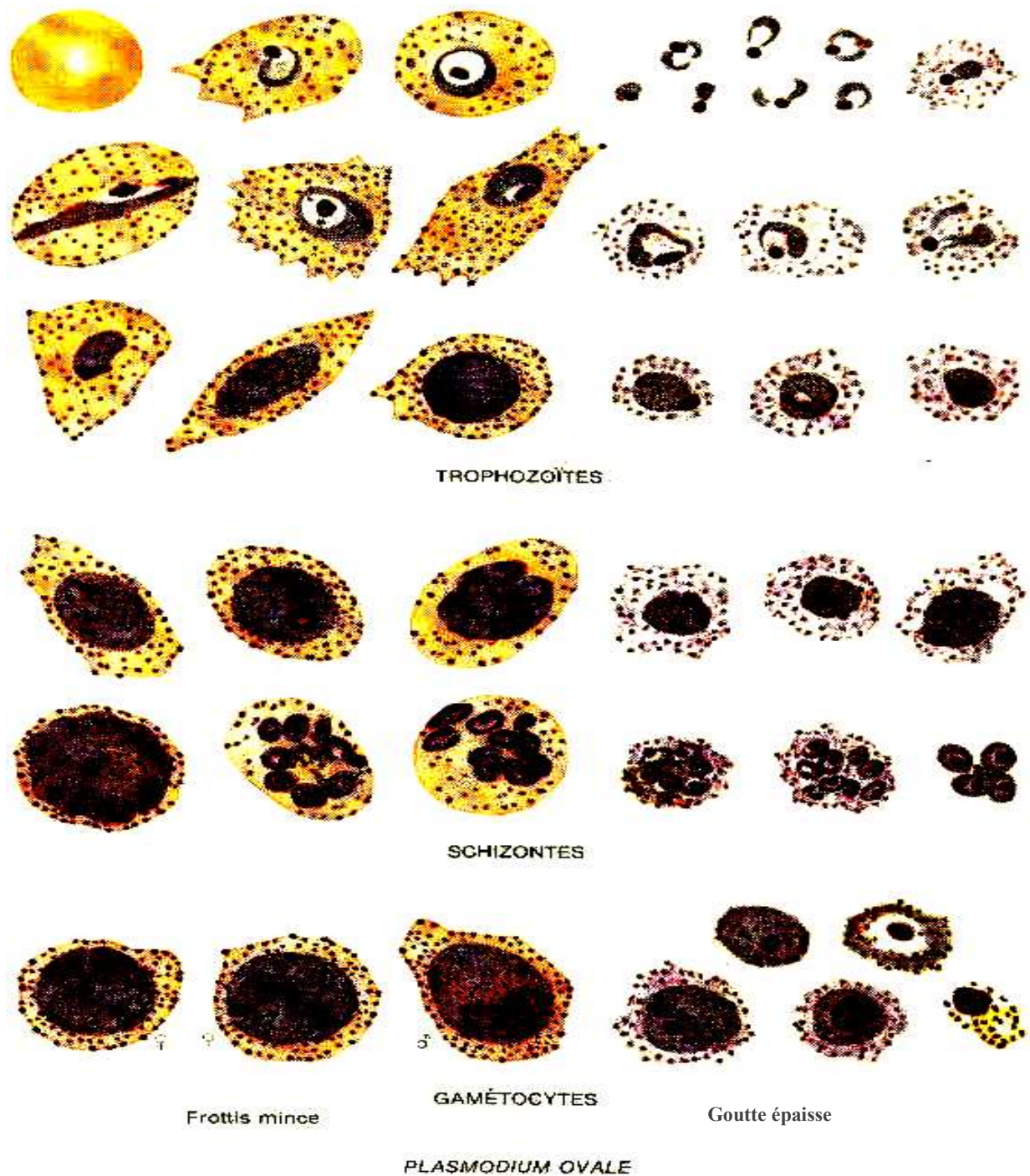


Figure 3 : *Plasmodium ovale* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [77].

- *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 qui s'exprimeraient à l'occasion d'une agression telle une splénectomie [44]. Cette espèce est rencontrée dans les zones tempérées et tropicales.

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

- les hématies parasitées sont en général de vieilles hématies ; elles sont de petite taille et de forme normale ;
- le trophozoïte est annulaire et peut paraître ovale avec un pigment malarique précoce ;
- les formes en bande longitudinale caractérisent cette espèce et on parle de trophozoïte en bande équatoriale ;
- le schizonte mature peut avoir une forme typique en marguerite grâce à ses noyaux au nombre de 6 à 8 disposés à la périphérie avec un pigment malarique au centre ;
- les gamétocytes sont petits, ronds, parsemés de pigment malarique et ne remplissent pas l'hématie [20] ;
- le frottis sanguin est panaché avec la présence simultanée dans le sang périphérique de toutes les formes de division du parasite.

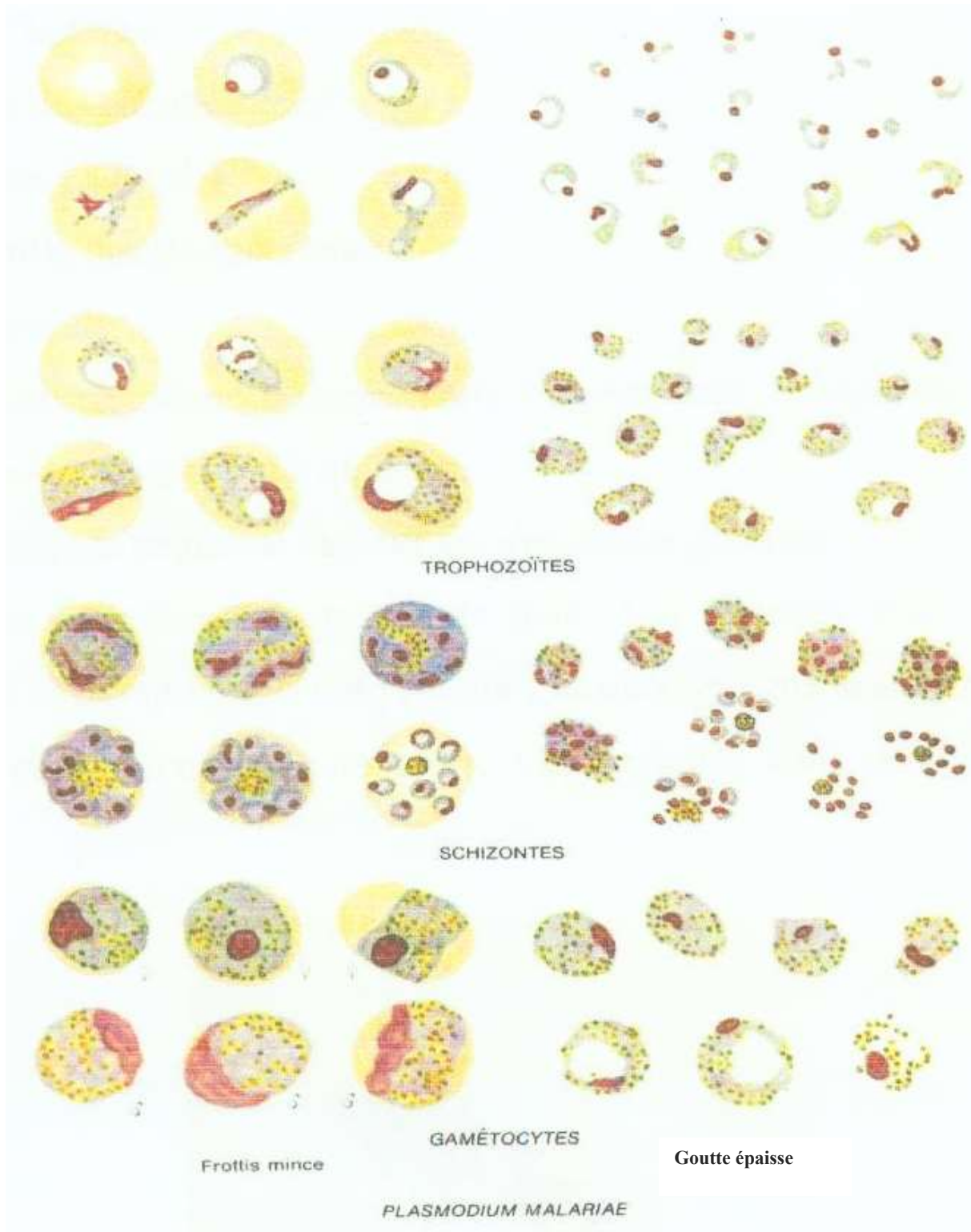


Figure 4 : *Plasmodium malariae* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [77].

- *Plasmodium knowlesi*

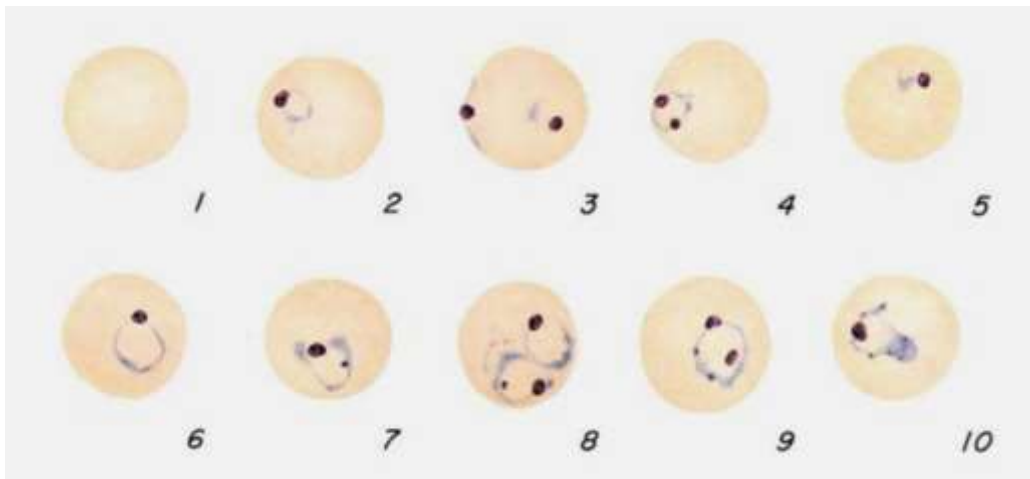
Il est localisé en Asie du Sud-est et provoque une fièvre quotidienne. Il n'y a pas ici de récurrences, ni d'hypnozoïtes dans le foie et donc absence de rechutes à distance. Des formes létales sont observées [63; 101]. Les sujets Duffy(-) sont protégés vis-à-vis de *P. knowlesi* car leurs érythrocytes sont dépourvus de DARC (*Duffy Antigen Receptor of Chemokine*), récepteurs naturels à des agents du paludisme : *P. vivax* et *P. knowlesi*.

Les critères diagnostics sont :

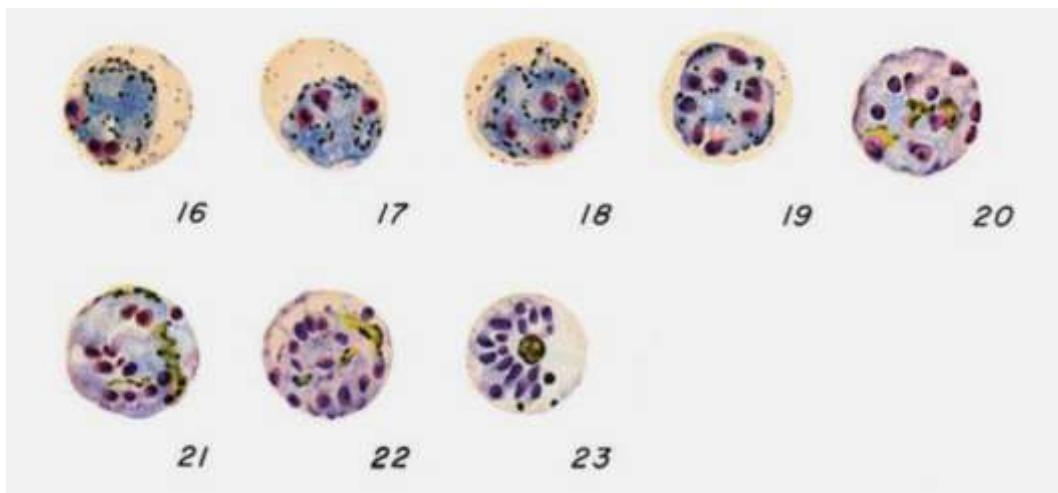
- les hématies parasitées sont de forme normale, arrondie, pas élargie, pas déformée ;
- tous les stades parasitaires sont rencontrés dans le sang périphérique ;
- le polyparasitisme est possible (2 ou 3 parasites dans l'érythrocyte) ;
- le trophozoïte jeune en forme d'anneau possède un cytoplasme dense 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 et compact, occupe toute l'hématie avec des pigments dispersés ou réunis en une seule masse [101].

En pratique, le diagnostic microscopique conventionnel de *P. knowlesi* reste très limité. Les jeunes trophozoïtes sont morphologiquement similaires à ceux de *P. falciparum*. Tous les autres stades de développement sont semblables à ceux de *P. malariae* ; ce qui a occasionné des erreurs diagnostics notamment dans les régions endémiques où coexistent *P. knowlesi* et les autres espèces [7; 63 ; 101]. 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 *P. knowlesi* est la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) [60].



Trophozoïtes de *P. knowlesi*



Schizontes de *P. knowlesi*



Gamétocytes de *P. knowlesi*

Figure 5: *Plasmodium knowlesi* à divers stades de développement [63].

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 [67]:

- Règne ----- ANIMAL
- Phylum ----- ARTHROPODES
- Sous-Phylum ----- 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 *A. gambiae* sp. 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 autres mammifères [48].



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'*A. gambiae* et *A. 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'*A. 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 [55].

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

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 (**figure 7**) :

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

II-3-1- Cycle schizogonique ou asexué

Ce cycle débute par l'inoculation à l'Homme de formes infestantes : les 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 [45 ; 48].

-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 d'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 » intra-hépatique 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 *P. ovale* ou *P. 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. Ce dernier 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 *P.falciparum*, *P.ovale* et *P.vivax*, 72 heures pour *P.malariae* et 24 heures pour *P.knowlesi*

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

II-3-2-Cycle sporogonique ou sexué

La durée de ce cycle varie de dix à quarante jours. (Ce cycle est plus long par exemple pour *P.falciparum* de 9 à 20 jours entre respectivement 30°C et 20°C tandis qu'il est plus rapide pour *P.vivax* à température équivalente) L'anophèle femelle, au cours de son repas sanguin chez un sujet impaludé, ingère des trophozoïtes, des schizontes, des rosaces et des gamétocytes.

Seuls les gamétocytes survivent à la digestion dans l'estomac du moustique. Ils se transforment ensuite, en gamètes mâle et femelle 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 préférentiellement 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 infectants et le cycle reprend [45].

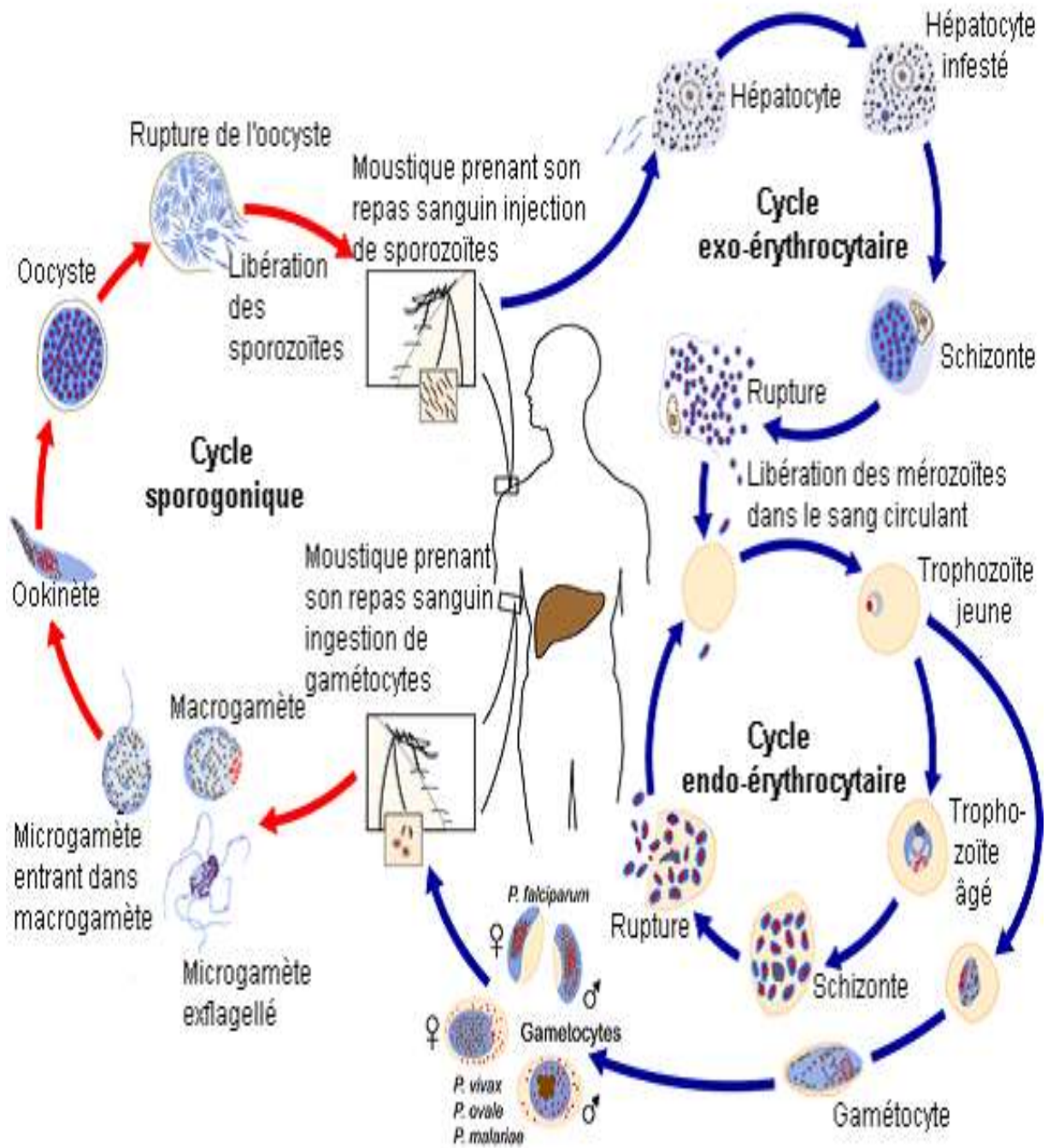


Figure 7 : Cycle évolutif du *Plasmodium* [18]

II-4- MODES DE TRANSMISSION

En général, la contamination de l'Homme se fait par la piqûre de l'anophèle femelle infesté. 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 chimioprévention 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 [15].

II-5-REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de la pauvreté et touche 97 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 en majorité *P. falciparum*, agent du paludisme grave [82 ; 83].

II-5-1-En Europe

Le paludisme a disparu des foyers anciens, mais on constate une recrudescence du paludisme d'importation du fait de l'essor des déplacements vers les pays tropicaux et de la négligence de la chimioprophylaxie. On observe également le paludisme des aéroports dont la transmission est assurée, lors d'étés chauds autour des grands aéroports internationaux, par des anophèles femelles infestés « voyageurs » [53].

II-5-2-En Amérique

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

- *Plasmodium vivax* : dans les régions de basses altitudes ;
- *Plasmodium malariae* : autour de la mer des Caraïbes et le golfe du Mexique.
- *Plasmodium falciparum* [53].

II-5-3-En Océanie

Le paludisme sévit dans certaines îles comme la Nouvelle-Guinée et l'île Salomon. On y rencontre des souches de *P. vivax* résistantes à la chloroquine. D'autres îles comme la Tahiti et la Nouvelle-Calédonie sont indemnes de paludisme. On note la disparition des foyers de paludisme au nord-est de l'Australie [53].

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 [53].

On rencontre des souches de *Plasmodium* multi-résistantes, entre autres *P. falciparum* résistant à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine, à la méfloquine et récemment aux dérivés de l'artémisinine en Asie du sud-est [38;39 ;71;90].

II-5-5-En Afrique

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

- *P. falciparum* qui est surtout retrouvé en Afrique sub-saharienne ;
- *P. malariae* qui est fréquent en zone tropicale et quelques foyers en Afrique du Nord ;
- *P. ovale* qui est rare, mais il en existe quelques foyers en Afrique occidentale et centrale.

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

II-5-6-En Côte d'Ivoire

Le paludisme est endémique en Côte d'Ivoire. Sa transmission se fait de manière permanente, au cours de l'année avec des pics saisonniers d'hyperendémicité pendant les périodes de pluies.

Le principal parasite présent dans 80 à 97% des cas est *P. falciparum*. Ensuite vient *P. malariae* avec 3 à 10% des cas [23].

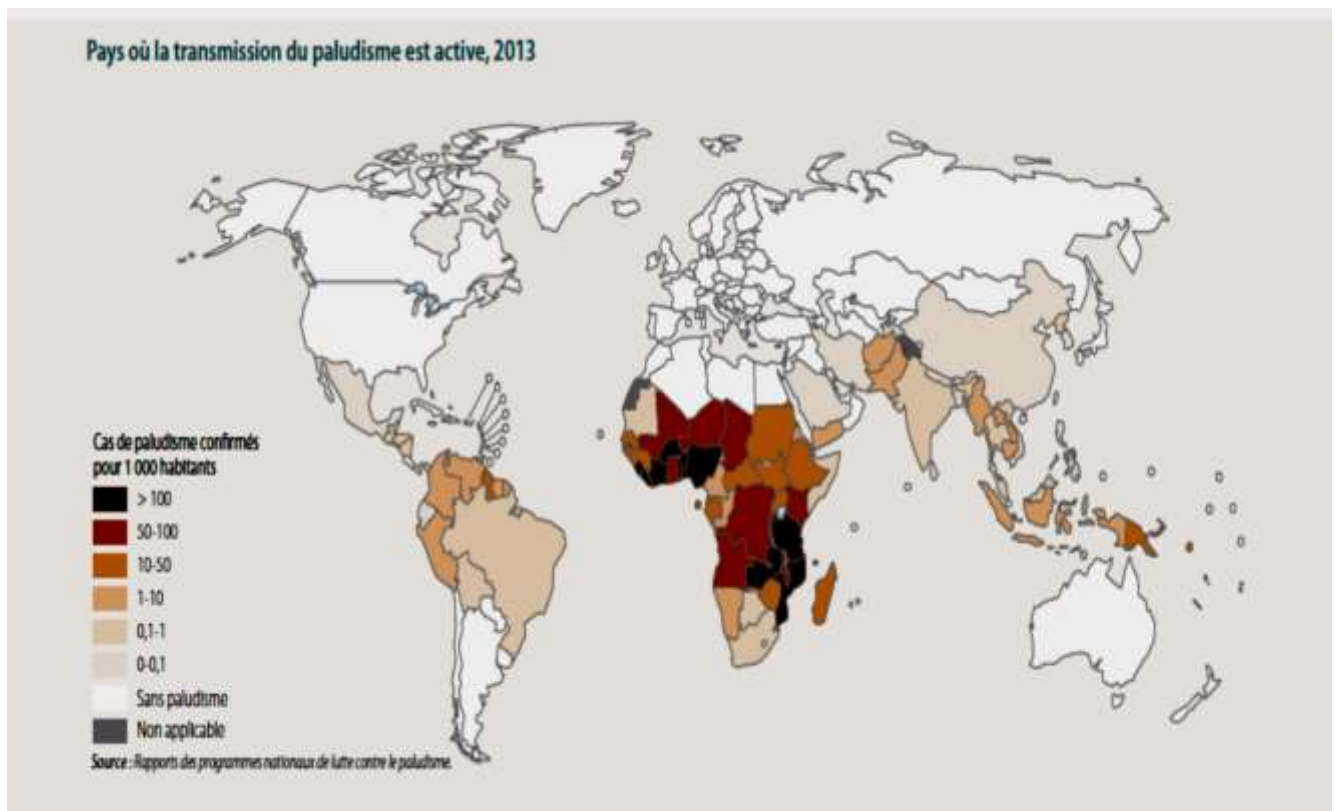


Figure 8 : Pays où la transmission du paludisme est active 2013 [82].

II-6-IMMUNITÉ DANS LE PALUDISME

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

Par contre certains sujets porteurs d'hémoglobine S (drépanocytaire) sont plus résistants. De plus il existe une immunité acquise qui est en réalité une semi-immunité appelée prémunité.

Un sujet prémuni est porteur d'hématozoaires. Mais ceux-ci restent en nombre limité dans le sang. Ils seront à l'origine de production d'anticorps permettant de réduire les risques de développer un paludisme grave. Cette prémunité s'acquiert au prix d'infestations répétées lorsqu'on vit en zone d'endémie, mais disparaît en un à 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 forte endémicité palustre, les enfants nés de mères prémunies 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 [59].

III-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME

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) [62].

III-1- ACCES PALUSTRE SIMPLE

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 quotidien, tierce ou quarte). Ainsi, sans traitement, elle se répète quotidiennement en présence de *P. knwolesi* ; tous les deux jours (fièvre tierce) en présence de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale* et tous les trois jours (fièvre quarte) en présence de *P. malariae*.

L'anémie est due à la lyse des hématies parasitées, mais également des hématies saines, selon un mécanisme immunologique d'activation des macrophages et de fixation d'immunoglobulines sur la paroi de ces hématies.

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 parasitées par ses histiocytes. Le foie intervient également dans la phagocytose par ses cellules de Kupffer et transforme l'hémoglobine libérée en bilirubine d'où la fréquence d'un ictère.

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 de cette espèce dans les capillaires entraîne une anoxie des viscères, en particulier du cerveau.

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

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

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

Par ailleurs, la présence du parasite chez l'hôte déclenche des réactions de défense organique caractérisée par la libération importante des cytokines par le biais du *tumornecrosis factor* (TNF). Ces cytokines vont aggraver les perturbations mécaniques citées plus haut (la perte de la déformabilité globulaire) : c'est le stress oxydant [62].

IV- SIGNES CLINIQUES

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. Plusieurs formes cliniques sont observées [31].

IV-1- ACCES SIMPLE

- Ici nous avons l'**accès de primo-invasion**. Il apparaît chez les sujets neufs non immuns. C'est-à-dire les enfants de 4 mois à 5 ans vivant en zone d'endémie ou les sujets quittant une zone exempte de paludisme, vers une zone d'endémie palustre. Généralement, cet accès se présente sans signes de gravité. Mais à tout moment cette bénignité peut brusquement évoluer vers l'accès pernicieux. L'accès de primo invasion débute brusquement, parfois après une brève période d'asthénie, par une fièvre à 39°-40°C, continue, accompagnée de céphalées frontales, de myalgies très vives, de diarrhée, de vomissement, et souvent d'un herpès naso-labial.

Les jours suivants, la fièvre persiste, en plateau, ou prend un caractère irrégulier, rémittent, les accès étant précédés de frissons et suivis de sueurs. L'état général s'altère (prostration, obnubilation) etc. Les signes digestifs s'aggravent : (inappétence totale, diarrhée, vomissements parfois bilieux). S'ajoutant aux sueurs profuses, ils peuvent entraîner une déshydratation importante (surtout

chez l'enfant). Il peut apparaître un subictère ou même un ictère et une hépatomégalie douloureuse. Les urines sont rares et foncées avec parfois présence d'albumine.

Non diagnostiqués, l'évolution de ces accès non traités peut se faire :

- favorablement : persistance durant 10 à 15 jours d'une fièvre irrégulière avec frissons et sueurs, apparition (de bon pronostic) d'une splénomégalie modérée. Il existe alors un amaigrissement souvent important et une pâleur signant l'anémie. La fin de la période fébrile s'accompagne d'une récupération assez rapide de l'état général.

Mais au cours des semaines suivantes peuvent survenir un ou deux accès de réviviscence atténués avec accès plus ou moins rythmés de type tierce, avant la guérison définitive sans séquelles ;

- vers la survenue d'un accès pernicieux. [9]

-L'**accès intermittent**. Il est stéréotypé d'une durée de 8 à 10 heures, se succédant tous les deux jours (rythme tierce pour *P. vivax* et *P. ovale*) ou tous les trois jours (rythme quarte de *P. malariae*).

Le début peut être brutal, souvent la nuit, soit après un paludisme de primo invasion non traité. Il est caractérisé par la succession de trois stades et une rythmicité particulière.

- Stade de frissons :

Le malade frissonne, se blottit sous ses couvertures, présente une hyperthermie et une splénomégalie. Sa tension artérielle baisse. Au bout d'une heure, les frissons cessent.

- Stade de chaleur :

Le malade dont la température atteint 40°C à 41°C rejette ses draps. Sa peau est sèche et brûlante. Sa rate diminue de volume. Ce stade peut durer trois à quatre heures. Puis, apparaît le stade de sueurs.

- Stade de sueurs :

Des sueurs abondantes baignent le malade ; ses draps se trempent. La température s'effondre brutalement avec une phase d'hypothermie. La sudation peut durer deux à quatre heures. Généralement tout se termine par une singulière sensation d'euphorie de bien-être.

Le rythme des accès est variable selon l'espèce plasmodiale. Pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum*, les accès se répètent régulièrement sur un rythme tierce qui correspond à une schizogonie de quarante-huit heures, c'est-à-dire les clochers thermiques surviennent le 1^{er}, le 3^{ème}, le 5^{ème}, le 7^{ème} jour, etc. Ils sont séparés par un jour d'apyrexie. Cependant le rythme régulier est rare avec *P. falciparum* : on parlera plutôt d'accès asynchrones. Pour *P. malariae*, les accès se répètent sur un rythme quarte qui correspond à une schizogonie de 72 heures. Les accès fébriles surviennent le 1^{er}, 4^{ème}, 7^{ème} jour etc. Ils sont donc séparés par deux jours d'apyrexie.

L'évolution est favorable sous traitement [32].

IV-2-PALUDISME GRAVE OU ACCES PERNICIEUX

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

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

Les critères de gravité du paludisme selon l'OMS [81] sont les suivants :

- 1- Neuropaludisme (score de Glasgow <9) ;
- 2- Troubles de la conscience (score de Glasgow <15 et >9) ;
- 3- Convulsions répétées (<1/24 heures) ;

- 4- Prostration ;
- 5- Syndrome de détresse respiratoire ;
- 6- Ictère (clinique) ;
- 7- Acidose métabolique (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l) ;
- 8- Anémie grave (Hg < 5 g/dl ou Hte < 15 %) ;
- 9- Hyperparasitémie (> 4 % chez les sujets non immuns ou > 20 % chez les sujets immuns) ;
- 10- Hypoglycémie ($< 2,2$ mmol/l) ;
- 11- Hémoglobinurie macroscopique ;
- 12- Insuffisance rénale :
 - adulte : diurèse < 400 ml/kg/24 h ou créatinémie > 265 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).

Le paludisme est dit grave lorsqu'au moins un de ces signes est présent avec une goutte épaisse positive.

IV-3-PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF

Aussi appelé cachexie palustre, il survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations palustres massives et répétées et ne se soumettant pas à un traitement ou à une chimioprophylaxie efficace [9].

Les plus concernés sont les enfants de 2 à 5 ans des régions rurales d'endémies. Il peut s'observer chez les adultes originaires des pays du nord qui ne se soumettent pas à une prophylaxie.

Le tableau clinique est marqué par :

- une anémie qui entraîne une pâleur ;

- une fièvre avec une température allant de 37,5 à 38,5°C ;
- une asthénie ;
- une anorexie ;
- une splénomégalie ;
- des œdèmes des membres inférieurs ;
- un souffle systolique anorganique ;
- un retard staturo-pondéral chez l'enfant ;
- un amaigrissement chez l'adulte.

En cas de traitement spécifique, la guérison est lente mais spectaculaire, sinon les troubles disparaissent lentement et parallèlement à l'installation de l'immunité [61].

IV-4-FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE

La fièvre bilieuse hémoglobinique ou « BLACK WATER FEVER » est une réaction immuno-allergique et non une conséquence directe de *P. falciparum*.

Elle a été décrite chez les expatriés ayant des antécédents d'accès à *P. falciparum* et prenant irrégulièrement une prophylaxie ou un traitement à la quinine. Des cas ont été signalés avec la méfloquine et l'halofantrine. Mais aujourd'hui nous l'observons avec plusieurs antipaludiques.

Elle se caractérise par une hémolyse intra-vasculaire massive entraînant une hémoglobinurie. Elle survient brutalement en « coup de barre » lombaire avec une forte fièvre et une pâleur. Il est à noter au cours de l'évolution :

- une hémoglobinurie ;
- des vomissements bilieux ;
- des urines rares et rouge porto ;
- une hypertension artérielle,
- un ictère.

Le bilan sanguin confirme l'hémolyse massive : anémie, bilirubinémie élevée.

La parasitémie est faible ou le plus souvent nulle, ce qui distingue ce syndrome d'un accès pernicleux. Le pronostic étant très sombre, la prise en charge de ces patients doit être rapide par une réanimation avec exsanguino-transfusion ou épuration extra-rénale. Chez ces patients, la quinine est formellement contre indiquée ; de même que tout autre produit susceptible d'entraîner ces mêmes effets [54].

V-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME

Deux types de diagnostic sont utilisés :

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

V-1- DIAGNOSTIC DE PRESOMPTION

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

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-Examens biochimiques

Ils montrent :

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

V-2-DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

Il repose sur la mise en évidence d'hématozoaires dans le sang circulant.

V-2-1-Diagnostic direct

Il peut être réalisé par plusieurs techniques :

- ❖ la goutte épaisse ;
- ❖ le frottis sanguin ;
- ❖ le QBC ;
- ❖ les tests immunochromatographiques ou tests rapides ;
- ❖ la technique de PCR [21].

V-2-1-1-Goutte épaisse

▪ Principe

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

▪ Technique de la goutte épaisse

- Sur une lame porte-objet dégraissée et propre, déposer une goutte de sang (3-5 μ l) prélevée à la pulpe du doigt du patient à l'aide d'un vaccinostyle ou obtenue par ponction veineuse sur un anticoagulant.
- Procéder à la défibrination par des mouvements circulaires dans la goutte de sang pendant 2 minutes à l'aide du coin d'une lame.
- Laisser sécher à l'air libre, puis colorer pendant 10 à 15 minutes à l'aide d'une solution de Giemsa diluée au 1/10^e (9 volumes d'eau pour 1 volume de solution mère de Giemsa). Cette solution est préparée de façon extemporanée.
- Rincer ensuite à l'eau délicatement et sur le revers de la lame, afin d'éviter le décollement de la pellicule de sang.
- Laisser sécher sur la pailasse.
- La lecture se fait au grossissement $\times 100$ (à l'immersion) [1 ; 107].

V-2-1-2- Frottis sanguin

▪ Principe

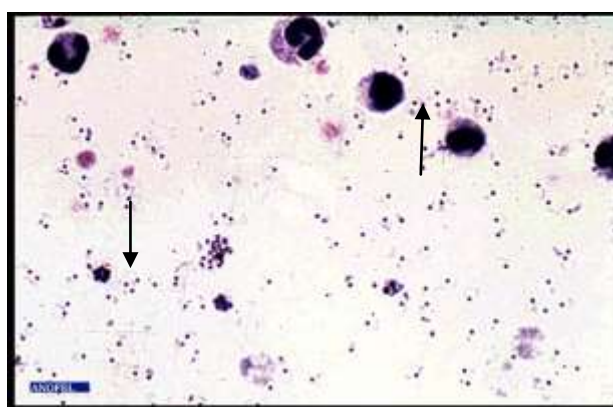
Cet examen permet la recherche de parasite dans un étalement en couche mince d'une goutte de sang après coloration. Il permet d'identifier l'espèce plasmodiale.

▪ **Technique**

- Il consiste à déposer une petite goutte de sang (1 μ L) sur une lame porte-objet dégraissée ; ce sang provenant de la pulpe du doigt ou d'une ponction veineuse.
- Placer de façon inclinée (45°) une deuxième lame au contact de la goutte de sang et laisser le sang s'étaler dans le dièdre ainsi formé.
- Puis, faire glisser d'un geste rapide et précis la deuxième lame vers l'extrémité de la première lame. Le sang s'étale en formant une couche mince homogène avec des franges. Agiter vigoureusement le frottis pour éviter d'avoir des hématies crénelées.
- Le frottis est ensuite fixé au méthanol, puis laisser sécher à température du laboratoire.
- Colorer ensuite au Giemsa dilué au 1/10^{ème} pendant 10 à 15 minutes.
- 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.



A



B



C

G×100

→ Indique les trophozoïtes à l'examen microscopique

Figure 9: frottis mixte (A) goutte épaisse(B), frottis sanguin(C), [109]

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

▪ Principe

Cette technique consiste à concentrer les hématies parasitées par centrifugation à haute vitesse dans un tube à hémocrite contenant de l'acridine orange et un anticoagulant (EDTA). L'acridine orange a la propriété de se fixer sur l'ADN qui prendra une coloration verte-fluorescente sous lumière UV.

▪ 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, il existe 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, le sang est mélangé avec l'acridine contenu dans le tube. Ensuite, le tube du côté de l'acridine est obturé au niveau de l'autre extrémité, un flotteur cylindrique de 20 mm de long y est introduit. 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. La durée d'exécution de ce test varie de 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 [50].

V-1-2-5-Technique de PCR

C'est une méthode très sensible qui détecte des séquences d'acides nucléiques spécifiques du *Plasmodium*. En aucun cas, elle 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 impliqué dans l'apparition des résistances aux antipaludiques de synthèse[34].

V-2-2-Diagnostic indirect

Il est basé sur la mise en évidence des anticorps anti-plasmodium par les tests sérologiques. 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 par la recherche directe du parasite, mais par la mise en évidence des anticorps antiplasmodiums fabriqués par l'organisme infesté par le parasite[35].

Les tests sérologiques sont plus volontiers utilisés pour la sécurité transfusionnelle dans les pays non endémiques, dans le cadre d'études épidémiologiques, et dans le diagnostic du paludisme évolutif du fait de la primo-infestation.

La sérologie n'a aucun intérêt dans le diagnostic des accès palustres aigus en raison de l'apparition tardive des anticorps (Ac) antipalustres par rapport à l'émergence des parasites dans le sang [99].

Divers techniques peuvent être utilisées pour le diagnostic indirect du paludisme.

➤ **Immunofluorescence Indirecte (IFI)**

Elle utilise les antigènes de *Plasmodium* pour faire réagir les anticorps fabriqués par l'organisme infesté par ce parasite.

La liaison entre les antigènes du test et les anticorps du malade est rendue visible par la fluorescéine et donne une IFI positive.

➤ **Technique ELISA**

C'est un test immunoenzymatique qui met en contact un antigène plasmodial spécifique avec le sérum du malade contenant l'anticorps à tester et un conjugué enzymatique anti globuline humaine.

La réaction positive se traduit par une réaction colorée dont l'intensité de la coloration est proportionnelle au taux d'anticorps présente dans le sérum.

VI-MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

Les antipaludiques sont des médicaments actifs vis-à-vis de l'infestation de l'organisme par *Plasmodium*.

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

- les schizontocides ;
- les gamétocytocides **91 Tableau (I).**

VI-1-SCHIZONTOCIDES

Les schizontocides sont des médicaments qui sont actifs sur les formes endo-érythrocytaires du cycle schizogonique. Ils regroupent la quasi-totalité des médicaments antipaludiques dont les combinaisons thérapeutiques à base des dérivés d'artémisinine (CTA). En réponse à la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques utilisés en monothérapie, l'OMS recommande aujourd'hui les CTA pour le traitement du paludisme non compliqué. On peut citer comme associations à base d'artémisinine: Artéméther-Luméfántrine (Coartem[®]) ; Artésunate-Amodiaquine (Co-Arsucam[®]) ; Artésunate-Sulfaméthopyrazine/Pyriméthamine (Co-Arinate[®]) ; Artésunate-Méfloquine (Artéquin[®]) ; Dihydroartémisinine-Pipéraquline (Duo-Cotecxin[®]).

VI-2-GAMETOCYTOCIDES

Les gamétocytocides sont les 8-aminoquinoléines. Ils agissent contre les formes intrahépatiques de toutes les espèces de *Plasmodium* et sur les formes tissulaires latentes responsables des accès de reviviscence. Ils agissent aussi sur les formes asexuées (trophozoïtes, schizontes) et sur les formes sexuées du parasite. Ils entravent le cycle sporogonique et bloquent la transmission de l'espèce

plasmodiale. Ces antipaludiques présentent de nombreux effets secondaires d'où la restriction de leur usage. Comme molécules nous avons : la Primaquine, la Tafénoquine. La Primaquine était retrouvée dans les spécialités : Primaquine[®] ; Rhodoquine[®] ; Quinocide[®].

TABLEAU I: Classification des médicaments antipaludiques [52]

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

VII- POLITIQUE NATIONALE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME

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 la lutte contre le Sida à travers le PNLP (Programme National de Lutte contre le Paludisme) a mis sur pied un nouveau schéma thérapeutique pour la prise en charge du paludisme.

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

VII-1-1-En cas de paludisme simple

Chez toute personne en général, le traitement du paludisme simple se fera en première intention avec l'une des combinaisons fixes suivantes en 3 jours consécutifs par voie orale :

- artésunate + amodiaquine à la posologie de 4mg /kg/jour d'artésunate + 10mg /kg/ jour d'amodiaquine.
- artéméther + luméfantrine à la posologie de 4mg/kg/jour d'artéméther + 24 mg/kg/jour de luméfantrine.

En cas de prise biquotidienne, il faut observer un délai de 12 heures entre les deux prises.

En cas d'échec ou de contre-indication de ces combinaisons, l'alternative est la quinine orale qui devient ainsi le médicament de deuxième intention à la dose de 25 mg /kg/jour de quinine base fractionnée en 3 prises pendant 5 à 7 jours.

Par ailleurs, en cas de non disponibilité des deux combinaisons recommandées :

L'artésunate + amodiaquine et de l'artéméther + luméfantrine, il existe d'autres possibilités de traitement du paludisme qui sont autorisées : Il s'agit de :

- l'artésunate + méfloquine (AS+MF) à la posologie de 4mg/kg de AS plus 8,3mg/kg MF base par jour pendant 3 jours consécutifs ;

- la dihydroartémisinine + pipéraqune (DHA+PPQ) à la posologie de 4mg /kg de DHA plus 18 mg/kg de PPQ par jour pendant 3 jours consécutif[29].

VII-1-2-En cas de paludisme grave

La politique nationale du traitement du paludisme grave recommande l'utilisation de l'artésunate injectable, ou l'artéméther injectable, ou la quinine injectable.

En raison de son efficacité et de sa tolérance (avec baisse de mortalité de 20,6% à 34,7% de décès lié au paludisme grave) comparativement à la quinine injectable, l'artésunate injectable doit être choisi de façon préférentielle.

- l'artésunate injectable sera administré à la posologie de 2,4 mg/kg en intraveineuse pendant 7 jours selon le schéma suivant :
 - J1-J7 une dose (2,4mg/kg) toutes les 24 heuresEn dehors du premier jour, les injections doivent être espacées de 24 heures pour les autres jours.

NB : La poudre d'acide artésunique doit être dissoute dans 1 ml de solution de bicarbonate de sodium à 5% pour obtenir l'artésunate, puis diluée dans 5ml de dextrose à 5% et administrée immédiatement par intraveineuse en bolus ou par voie intramusculaire.

- l'artéméther injectable sera administrée à la posologie de :
 - chez l'enfant : 3,2mg/kg de poids en intramusculaire dès l'admission, puis 1,6mg/kg par jour pendant 5 jours.
 - chez l'adulte : 160mg en intramusculaire le premier jour puis 80mg les jours suivants pendant 5 jours.

- la quinine injectable sera administrée à la posologie de 24mg/kg de quinine base par jour, répartie dans 3 perfusions le premier jour, soit 8mg /kg de quinine base par perfusion puis à partir du deuxième jour, poursuivre par 2 perfusions par jour soit 12mg /kg de quinine base par perfusion pendant 4 à 6 jours.

NB : - Prendre le relais avec une CTA par voie orale lorsque l'état du malade le permet, après 3 jours de traitement parentéral.

- Le traitement de relais doit débuter au moins 12 heures après la dernière dose du traitement parentéral afin d'éviter des interactions médicamenteuses avec risque accru d'effets indésirables[29].

VII-1-3-En cas de formes chroniques du paludisme

Le traitement des cas de paludisme viscéral évolutif ou de splénomégalie palustre hyperactive, repose sur le schéma suivant :

Artésunate + Amodiaquine ou Arthéméther + Luméfantrine selon les posologies recommandées. Puis le relais est pris une semaine après l'administration de la sulfadoxine-pyriméthamine en une dose (3 comprimés) tous les 15 jours pendant 6 mois[29].

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.

VIII-DIVERSITE GENETIQUE DE *PLASMODIUM FALCIPARUM*

P. falciparum est un sporozoaire dont l'expansion mondiale aurait débuté il y a plusieurs dizaines de milliers d'années, à partir d'une petite population d'Afrique.

Ses 14 chromosomes possèdent 5300 gènes dont une large proportion est dévolue à l'évasion immunitaire et aux interactions hôte-parasite. Les parasites exhibent un important polymorphisme génétique qui est le fruit de mutations génomiques générant de nouveaux allèles, mais surtout de nombreuses recombinaisons (crossing-over). Ces recombinaisons se produisent au sein du moustique lors de la courte phase diploïde issue de la fécondation. Lorsqu'un moustique ingère des gamétocytes et que ceux-ci sont issus de parasites génétiquement différents, des recombinaisons méiotiques se produisent et génèrent ainsi un brassage des gènes à l'origine de nouvelles combinaisons alléliques et de nouveaux haplotypes. Le polymorphisme génétique est donc plus important dans les régions où la transmission du paludisme est intense, car le parasitisme humain est fréquemment polyclonal (multiparasitisme) et les recombinaisons méiotiques chez l'anophèle femelle après un repas sanguin surviennent alors fréquemment entre des parasites génétiquement différents. Il apparaît au contraire limité dans les zones de faible transmission.

De nouvelles souches de *P. falciparum* génétiquement différentes peuvent en outre être importées par des personnes infectées voyageant depuis les régions voisines. Les flux de populations humaines et l'isolement géographique sont donc

également des facteurs accroissant la diversité génétique au sein d'une population parasitaire.

A l'inverse, la diversité génétique des populations de *P. falciparum* peut être diminuée par divers types de pression de sélection, immunitaire (chez l'homme comme chez le moustique) ou médicamenteuse, qui sélectionnent alors les parasites hébergeant des mutations conférant un degré suffisant de résistance [93].

IX- CHIMIORESISTANCE

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini en 1965 et 1973 la résistance comme la capacité d'une souche plasmodiale à survivre et/ou à se multiplier en dépit de l'administration et de l'absorption d'un médicament donné à doses égales ou supérieures à celles habituellement recommandées mais dans les limites de tolérance du malade. Il a été ajouté en 1986 que la forme active du médicament devait pouvoir atteindre le parasite ou accéder à l'intérieur de l'érythrocyte infecté pendant la durée nécessaire à son action normale.

Il s'agissait de tenir compte du fait que les individus pouvaient différer par leur capacité à métaboliser les antipaludiques comme les sulfonamides et les sulfones, que les molécules antipaludiques pouvaient se lier fortement aux protéines plasmatiques et que des médicaments administrés de façon simultanée pouvaient avoir un effet antagoniste sur l'efficacité de l'antipaludique. Pour des raisons historiques et pratiques, la définition de la résistance est donc essentiellement clinique et parasitologique [90].

IX-1-HISTORIQUE ET ACTUALITE

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

La chloroquine a fait son apparition après la seconde guerre mondiale. Efficace, rapide et bon marché, elle s'est imposée comme un incontournable antipaludique. Cependant, dès les années 1950, la chloroquinorésistance est apparue simultanément le long de la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge et celle entre le Panama et la Colombie. Cette chimiorésistance va plus tard se propager dans toute l'Asie du Sud-est et l'Amérique du Sud, migrer vers l'Afrique orientale dans les années 1970, puis se répandre dans toute l'Afrique dans les années 1990 [90]. De même, la résistance à la pyriméthamine a été détectée à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge dans les années 1960 et s'est ensuite propagée à d'autres régions d'Asie et à d'Afrique. [90]

En Côte d'Ivoire, les cas de résistance à la chloroquine ont été relatés pour la première fois à Adzopé, en 1986, et confirmés en 1987 [69].

Des taux de chloroquinorésistance élevée ont été rapportés dans le pays. Ainsi à Aboisso un taux d'échec thérapeutique de *P. falciparum* à la chloroquine de plus de 50% fut rapporté en 2000 [87]. Face à cette baisse d'activité de la chloroquine sur les isolats de *P. falciparum*, il a été procédé à son remplacement dans le traitement de première intention du paludisme non compliqué ainsi que dans la chimioprévention par l'utilisation étendue des anti-malariques alternatifs, notamment l'association pyriméthamine-sulfadoxine.

En pratique cette recommandation n'était pas observée dans toute sa rigueur et la chloroquine continuait d'être utilisée au sein de nos populations [36].

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

Notons également une récente émergence de souches résistantes aux dérivés de l'artémisinine dans l'Ouest du Cambodge [38 ; 39 ; 71 ; 88].

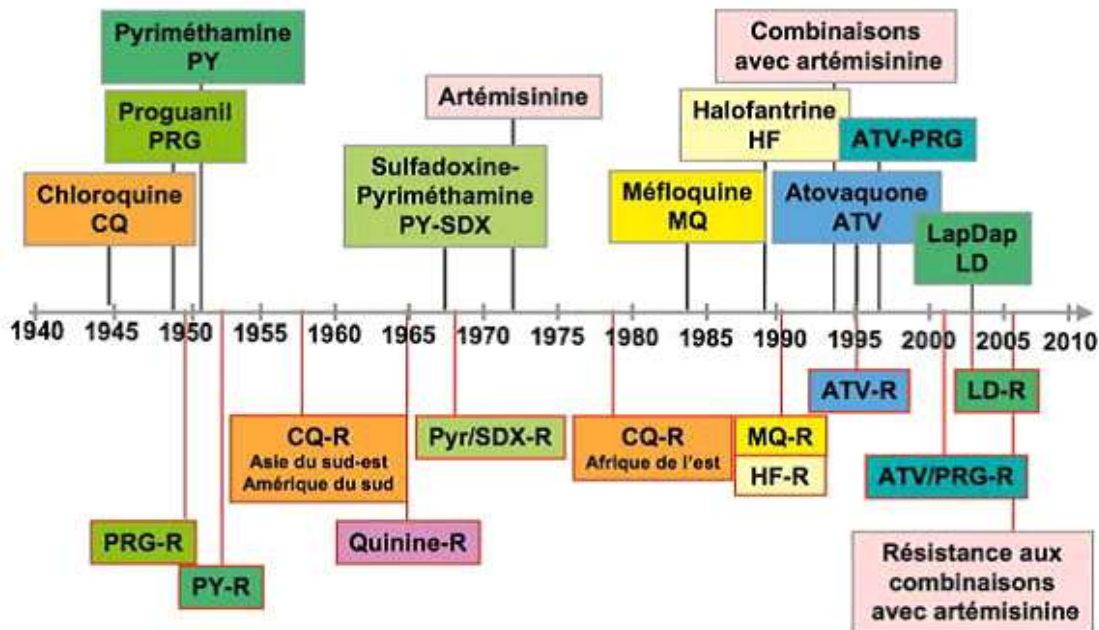


Figure 10 : Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de *Plasmodium falciparum* [90].

IX-2-TESTS D'EVALUATION DE LA RESISTANCE DES PLASMODIUMS AUX ANTIPALUDIQUES

Quatre approches méthodologiques permettent d'évaluer la chimiorésistance du *Plasmodium* dans une zone géographique donnée. Ce sont les tests d'efficacité thérapeutique ou tests *in vivo*, les tests de chimiosensibilité *in vitro*, les tests moléculaires d'étude des gènes impliqués dans la résistance et les tests de biodisponibilité par dosage des antipaludiques dans le sang du malade [8].

IX-2-1- Tests de chimiosensibilité *in vitro*

Le principe des tests de chimiosensibilité *in vitro* consiste à mesurer la réponse du *Plasmodium* en culture en présence de concentrations croissantes de médicaments antipaludiques en dehors des contextes pathologiques et

immunologiques de l'organisme hôte [8 ; 13]. La plupart des tests sont réalisés avec *P. falciparum*. Il se distingue:

- les tests optiques dont le micro-test OMS ;
- les tests isotopiques dont le micro-test isotopique de **DESJARDINS** et le semi-micro-test isotopique de **LE BRAS et DELORON** où les résultats sont donnés en coups par minute (CMP) ;
- les tests colorimétriques notamment le test enzymatique au lactate déshydrogénase (pLDH) de Makler et celui à la protéine riche en histidine 2 (HRP 2);
- le test de cytométrie en flux;
- le test de microfluorimétrie (Picogreen, Sybrgreen) [10; 13].

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

De nombreux médicaments expérimentaux (nouveaux antipaludiques de synthèse ainsi que des extraits de plantes à activité antipaludique issus de la pharmacopée traditionnelle) sont également testés de cette façon. Toutefois, en partie parce que ces tests *in vitro* ne tiennent pas compte des facteurs de l'hôte, la corrélation entre les résultats des tests *in vitro* et *in vivo* n'est pas systématique ni bien comprise. De plus, les différents isolats plasmodiaux peuvent s'adapter différemment en culture, ce qui peut modifier les résultats du test. Par exemple, si une souche résistante s'adapte moins bien en culture et meurt donc plus tôt, le résultat est une surestimation de sa sensibilité. Les promédicaments, tels que le proguanil, qui doivent être convertis en métabolites actifs chez l'hôte humain ne peuvent être testés, et il est impossible d'évaluer *in vitro* la sensibilité de *P. ovale* et *P. malariae* à cause des difficultés rencontrées pour cultiver ces espèces [10; 40].

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

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

Depuis 2001, l'OMS recommande un seul protocole standardisé dans le monde entier dont l'objectif prioritaire est de fournir des données factuelles pour éclairer l'élaboration de lignes directrices et/ou de politiques relatives au traitement du paludisme non compliqué. Ainsi le protocole d'étude de l'efficacité thérapeutique est destiné à déterminer l'efficacité d'un schéma thérapeutique donné dans le but d'établir s'il conserve son utilité, ou s'il doit être remplacé pour le traitement de routine du paludisme non compliqué [79 ; 80]. Il constitue la méthode de base pour évaluer la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques.

Ce protocole qui tient compte à la fois, des réponses cliniques et parasitologiques, exige une durée minimale de suivi de 14 jours dans les régions à transmission intense et de 28 voire 42 jours dans celles à faible et moyenne transmission. En cas de suivi de 28 voire 42 jours, des tests moléculaires devront être réalisés afin de distinguer une recrudescence parasitologique d'une réinfestation. Le seuil de densité parasitaire minimal pour l'inclusion dans un test *in vivo* est habituellement de 2000 trophozoïtes/ μ l de sang en zones de transmission intense et de 1000 trophozoïtes/ μ l en zones de transmission faible à modérée [105].

Après détermination de la densité parasitaire chez un sujet malade fébrile (température $>37,5^{\circ}\text{C}$), la dose normale d'antipaludique est administrée. Puis, l'évaluation de la température et de la parasitémie est suivie pendant 14 jours au moins à 28 voire 42 jours selon le mode de suivi.

Aux termes du délai imparti pour le suivi du patient (28 à 42 jours), l'évolution clinique et parasitologique du malade est classée en quatre types de

réponses[80]: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA), Echec Thérapeutique Précoce (ETP), Echec Thérapeutique Tardif (ETT) subdivisé en Echec Clinique Tardif (ECT) et Echec Parasitologique Tardif (EPT) **tableau (I)**. Les tests d'efficacité thérapeutique permettent également d'obtenir des données épidémiologiques et cliniques du paludisme sur le terrain. Cependant, certains paramètres peuvent entraver leur réalisation ou biaiser l'appréciation du niveau de résistance. Ce sont:

- les difficultés liées au suivi des patients avec parfois un nombre élevé de perdus de vue;

- les cas de violation du protocole (automédication avec des antipaludiques de synthèse ou à base de plantes durant le suivi) ou de retrait du consentement éclairé par les malades;

- l'influence de la prémunition antipalustre;

- la prise antérieure d'antipaludiques;

- les troubles d'absorption intestinale et les troubles de métabolisation du médicament [80; 105]. **Le tableau (II)** présente la classification de la réponse au traitement en fin de suivi du patient.

Tableau II: Classification des réponses au traitement [79].

Echec thérapeutique précoce (ETP)	
REGION DE TRANSMISSION INTENSE	REGION DE TRANSMISSION FAIBLE A MODEREE
Apparition de signes de danger ou de paludisme grave aux jours 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie	Apparition de signes de danger ou de paludisme grave aux jours 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie
Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire	Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire
Parasitémie au jour 3 et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	Parasitémie au jour 3 et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$
Parasitémie au jour 3 $\geq 25\%$ par rapport à celle du jour 0	Parasitémie au jour 3 $\geq 25\%$ par rapport à celle du jour 0
Echec thérapeutique tardif (ETT)	
REGION DE TRANSMISSION INTENSE	REGION DE TRANSMISSION FAIBLE A MODEREE
- <i>Echec clinique tardif (ECT)</i>	- <i>Echec clinique tardif (ECT)</i>
Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce	Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce
Présence d'une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, n'importe quand entre Jour 4 et jour 14, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce	Présence d'une parasitémie et température Axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, (ou antécédent de fièvre) n'importe quand entre Jour 4 et jour 28, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce
- <i>Echec parasitologique tardif (EPT)</i>	- <i>Echec parasitologique tardif (EPT)</i>
Présence d'une parasitémie entre jour 7 et jour 14 et température axillaire $< 37,5^{\circ}\text{C}$, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce ou d'Echec clinique tardif	Présence d'une parasitémie n'importe quand entre jour 7 et jour 28, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce ou d'Echec clinique tardif et température axillaire $< 37,5^{\circ}\text{C}$
Réponse clinique parasitologique adéquate (RCPA)	
REGION DE TRANSMISSION INTENSE	REGION DE TRANSMISSION FAIBLE A MODEREE
Absence de parasitémie au jour 14, quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce, d'Echec tardif ou d'Echec parasitologique tardif	Absence de parasitémie au jour 28, quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'Echec thérapeutique précoce, d'Echec tardif ou d'Echec parasitologique tardif

IX-2-3- Tests moléculaires

La technique de PCR permet d'analyser le polymorphisme des gènes identifiés comme pouvant jouer un rôle dans la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques. Cette analyse se fait, soit par séquençage, soit par digestion enzymatique, au niveau des sites de restriction d'un fragment d'ADN plasmodial amplifié. Cette amplification se fait à l'aide d'amorces spécifiques en présence d'une polymérase. On peut ainsi définir le caractère sauvage ou muté du gène et éventuellement corréler la proportion d'isolats mutés au niveau de résistance de *P. falciparum* à un antipaludique donné [8].

IX-2-4- Tests de biodisponibilité

Le dosage des antipaludiques dans le sang permet de déterminer la dose de médicament réellement résorbée par le sujet et donc un taux plasmatique compatible avec une bonne absorption du médicament. Ce test couplé aux tests *in vivo* permet d'apprécier l'influence des paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques sur la réponse clinique et parasitologique. L'on peut ainsi mieux évaluer la chimiosensibilité de *P. falciparum* au sein d'une population donnée. La technique de référence la plus sensible et la plus fiable parmi les méthodes de dosage est la chromatographie liquide de haute performance (CLHP). Toutefois, après la lyse des hématies, un dosage colorimétrique au spectrophotomètre de la concentration de l'antipaludique peut aussi être réalisé. Mais, cette méthode est beaucoup moins sensible et moins spécifique que la CLHP [8].

X-PREVENTION

La prévention comporte actuellement deux volets complémentaires :

- la chimioprophylaxie ;
- la lutte anti-vectorielle.

X-1- CHIMIOPROPHYLAXIE

- Chez la femme enceinte, en plus de la prise en charge de la grossesse, le régime chimioprophylactique retenu est le Traitement Préventif Intermittent (TPI) avec la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) administrée par voie orale, à raison de 3 doses espacées de 1 mois au moins (une dose = 3 comprimés) pendant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse. La première dose sera donnée à partir de la 16^{ème} semaine de grossesse ou dès l'apparition des mouvements actifs fœtaux. Les autres doses seront administrées à un mois d'intervalle chacune jusqu'à l'accouchement. La prise du médicament se fera sous observation directe du personnel en charge des consultations prénatales ou des agents de santé communautaire dûment mandatés.

- Chez la femme enceinte séropositive au VIH sous prophylaxie au cotrimoxazole, il n'est pas recommandé d'administrer la SP en TPI, car le cotrimoxazole a des effets antiplasmodiaux prouvés.

Lors de l'administration de la SP chez la femme enceinte sous prophylaxie antianémique avec l'acide folique + fer, il est recommandé de suspendre le traitement antianémique et le reprendre quinze jours après la prise de SP.

NB : l'administration de la SP est déconseillée au premier trimestre de la grossesse à cause du risque tératogène lié à la sulfadoxine.

- Chez les sujets provenant des zones non inpaludées

Pour les séjours de moins de 6 mois en zone d'endémie palustre, il est recommandé d'administrer un traitement préventif à base Proguanil+Atovaquone (Malarone®), Méfloquine (Lariam®) ou doxycycline [29].

X-2-LUTTE ANTI-VECTORIELLE

La lutte anti-vectorielle a pour but de réduire, au mieux, de supprimer la transmission du parasite dans une collectivité. Elle est primordiale dans la lutte contre le paludisme et porte sur deux axes principaux : la prévention individuelle et la prévention collective [17 ; 94].

X-2-1-Prévention individuelle

La prévention individuelle consiste à éviter à l'homme d'être piqué par les moustiques vecteurs.

Diverses méthodes sont utilisées :

- utilisation des grillages fins aux portes et aux fenêtres ;
- port de vêtements protecteurs dès le crépuscule ;
- utilisation des répulsifs ou de tortillons insecticides ;
- installation de rideaux imprégnés d'insecticide aux fenêtres, aux portes et aux niveaux des espaces qui séparent le toit des murs ;
- l'utilisation des Moustiquaires Imprégnées d'insecticide à Longue durée d'Action (MILDA) ;

Ces MILDA ciblent l'ensemble des populations et consistent à dormir toutes les nuits sous ces moustiquaires pour éviter le contact homme-vecteur [29].

D'autres mesures individuelles supplémentaires incluent l'application d'insectifuges [81].

X-2-2-Prévention collective

Cette prévention collective est essentiellement basée sur la lutte contre les vecteurs (anophèles adultes et larves) et l'aménagement de l'environnement pour supprimer les gîtes larvaires.

X-2-2-1- Lutte anophélienne

La lutte anophélienne a constitué pendant plusieurs années le volet principal de la lutte antimalarique dans l'option de son éradication. La lutte contre les vecteurs a pour but de diminuer, et si possible, de supprimer la transmission du parasite dans une communauté.

Cette lutte peut viser soit les stades larvaires, soit les stades adultes.

X-2-2-1-1-La lutte contre les stades larvaires

Cette lutte consiste à un drainage des points de stagnation des eaux situées autour des habitations, des boîtes de conserves, des fossés, des vieux pneus, des petits étangs etc. La destruction des larves peut faire, également, appel à des méthodes biologiques telles que l'introduction des prédateurs au sein des populations de moustiques. Ces prédateurs peuvent être des bactéries : *Bacillus thuringiensis* H-14 et *Bacillus sphaeriensis* ou des *Gambusia* qui sont des poissons larvivores [19].

X-2-2-1-2-Lutte contre les anophèles adultes

Ce type d'action fait appel à des moyens chimiques, biologiques et mécaniques :

- pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides sur les murs intérieurs et les plafonds ou autour des habitations ;
- parquer le bétail entre les collections d'eau et les villages afin de détourner les moustiques vers les animaux [55 ; 78].

X-2-2-1-3-Aménagement de l'environnement

Il s'agit d'une planification minutieuse des projets de développement en milieu rural et en milieu urbain :

- amélioration de l'habitat ;
- drainage des eaux domestiques usées ou des périmètres irrigués;
- remblayage et drainage des marais ;
- reboisement dans les zones marécageuses pour dessécher la terre ;
- aménagement de barrage ;
- entretien des réseaux d'irrigation ;
- changement de comportement des individus [14].

Deuxième partie :

ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

I-ZONE D'ETUDE

I-1- SITES D'ETUDE

Notre étude a été réalisée dans le district d'Abidjan, précisément dans les communes de Koumassi, Abobo et Yopougon.

Abidjan est la capitale économique de la Côte d'Ivoire et la ville la plus peuplée de l'Afrique de l'Ouest francophone, avec une population estimée à 4 351 086 habitants en 2012 [89].

Elle est située au Sud de la Côte d'Ivoire, au bord du golfe de Guinée, et est traversée par la lagune Ebrié.

De part sa situation géographique, la ville d'Abidjan jouit d'un climat de type subéquatorial, chaud et humide. Ce climat comporte une grande saison des pluies (avril-juillet), une petite saison des pluies (octobre-novembre), une grande saison sèches (décembre-mars) et une petite saison sèches (août-septembre) [58].

Les précipitations y sont abondantes : environ 2 mètres d'eau par an. La température moyenne annuelle est d'environ 27°C.

Le district d'Abidjan est divisé en 13 communes dont les communes de Yopougon, Koumassi et Abobo. Au niveau de ces trois communes, nous avons mené notre étude respectivement au FSU-COM de Yopougon Toits-rouges, au CSU-COM de Koumassi quartier Divo et au Centre de santé EL Rapha d'Abobo.

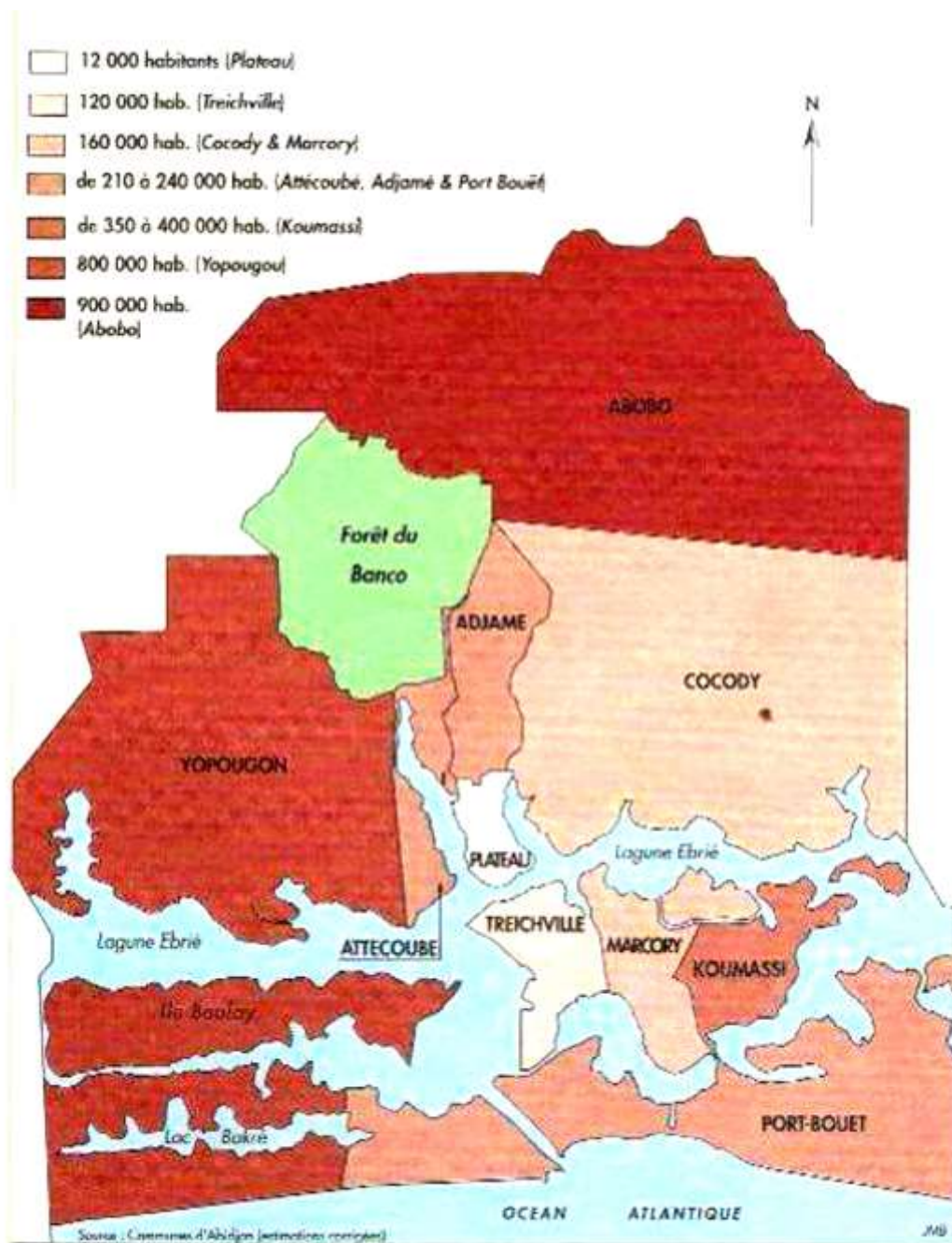


Figure 11 : Les différentes communes du district d'Abidjan et leur population [26].

I-2 - DONNEES DEMOGRAPHIQUES CLIMATIQUES ET NIVEAU D'ASSAINISSEMENT

❖ Koumassi

Le district sanitaire de Koumassi qui a été l'un des sites de notre étude, a été créé par l'arrêté n°189 du 28 mai 2001. Il fait partie de la région sanitaire des lagunes 2 et couvre l'unique commune de Koumassi. C'est une presqu'île dans la lagune Ebrié. Il s'étend sur une superficie de 10 km² ;

Le district regroupe trois (3) formations sanitaires publiques à savoir :

- l'Hôpital Général de Koumassi (HGK) ;
- le Centre Antituberculeux (CAT) ;
- le Service de Santé scolaire et Universitaire (SSSU) ;
- cinq (5) centres de santé urbains communautaires (CSU-COM) qui sont :
 - CSU-COM Pangolin,
 - CSU-COM cité Houphouët Boigny,
 - CSU-COM Divo,
 - CSU-COM Aklomianbla,
 - CSU-COM Zoé Bruno,
- un (1) centre de santé confessionnel de l'enfant Jésus ;
- un (1) centre social ;
- trente cinq (35) pharmacies privées ;
- cinquante (50) cabinets privés de soins [28].

Dans cette commune, la forte pluviométrie ajoutée au système défaillant d'évacuation des eaux usées, favorise la prolifération des anophèles femelles. En effet :

- au moins 3/4 des ménages évacuent les eaux de douche et lessive dans leurs cours, la rue, les caniveaux ou la lagune ;

- plus de la moitié des ménages jettent les déchets solides dans les drains naturels ou caniveaux ainsi que dans les décharges sauvages ;
- un ménage sur deux a de l'eau stagnante dans la cour ou à proximité du domicile [58].

❖ **Abobo**

La commune d'Abobo est située au nord de l'agglomération d'Abidjan, à une dizaine de kilomètres du centre-ville. Elle regroupe 28 quartiers et villages. La population de la commune d'Abobo a atteint 938 424 habitants en 2011. Le taux d'accroissement annuel s'élève à 2,69%. Le territoire communal d'Abobo s'étend sur une superficie de 7 800 ha, avec un relief dominé par un vaste plateau. Le climat de la commune d'Abobo est tropical humide avec 2 200 mm de pluie par an sur sept mois. Cette forte pluviométrie ajoutée à la précarité du niveau d'assainissement de cette localité entraîne la présence de nombreux points d'eaux stagnantes favorables au développement des anophèles d'où une transmission permanente du paludisme [84].

La commune d'Abobo est divisée en 2 districts sanitaires : Abobo-Est et Abobo-Ouest.

Le district sanitaire d'Abobo-est regroupe :

- l'Hôpital Général d'Abobo Nord ;
- quatre (4) Formations Sanitaires Urbaines (FSU) à savoir :
 - FSU-COM Abobo Avocatier,
 - FSU-COM Akéikoi,
 - FSU Abobo Sud,
 - FSU COM Abobo-Baoulé ;
- quatre (4) Centres de Santé urbains Communautaires (CSU-COM) :
 - CSU-COM Aboboté,

- CSU-COM Kennedy Klouetcha,
 - CSU-COM Banco Sud,
 - CSU-COM Belle Cité ;
- des centres de santé que sont :
- Centre Médical El-Rapha,
 - Centre Médical Soutra,
 - Centre Médical SOS,
 - Centre Médical Cité Policière,
 - Centre Socio-Sanitaire Ange Gardien ;
- un (1) Centre Anti-Tuberculeux (Centre de soins) ;
- un (1) Centre d'éducation sanitaire Aboboté.

Le district sanitaire d'Abobo-Ouest regroupe :

- des formations sanitaires urbaines :
- FSU-COM Anonkoua-kouté,
 - FSU-COM Abobo Sagbé ;
- des Centres de Santé Urbains :
- CSU-COM Anonkoua 3 ;
 - CSU-COM Bocabo [28].

❖ Yopougon

La commune de Yopougon s'étend sur une superficie de 153,06 km² et couvre le Nord-ouest de la ville d'Abidjan. Elle est la plus vaste des communes d'Abidjan et elle se décompose en 40 quartiers dont 12 villages de type traditionnel ainsi que de nombreux quartiers précaires. Elle a une population estimée à plus d'un million d'habitants d'après les études menées par la mairie de ladite commune en 2014. Elle est aussi marquée par une diversité relativement forte d'ethnies ivoiriennes et de communautés étrangères. Les quartiers précaires

sont en grand nombre et disséminés dans la commune. Ce sont entre autres Yahoséi, Doukouré et « Mon mari m'a laissé » avec leur cortège d'insalubrité propice au développement des anophèles. La commune est sub-divisée en deux districts sanitaires : Yopougon-est et Yopougon-ouest.

Le district sanitaire de Yopougon-Est comprend :

- sept (7) formations sanitaires urbaines :

- FSU-COM Sicobo Doukouré,
- FSU-COM Toits-rouges,
- FSU-COM Wassakara,
- FSU-COM Kouté village,
- FSU-COM Andokoua,
- FSU-COM Ile Boulay,
- FSU Mudesca Koweit.

-Le district sanitaire de Yopougon-Ouest comporte :

- des hôpitaux confessionnels :

- Hôpital baptiste de Yopougon Assanvon
- Hôpital baptiste de Yopougon Siporex [28].

II-MATERIEL ET METHODES D'ETUDE

II-1-MATERIEL

II-1-1-Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude prospective à visée expérimentale, non comparative, ouverte à un seul bras, conçue pour évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance de l'association Artéméther-Luméfántrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

Notre étude s'est déroulée concomitamment sur trois sites du district d'Abidjan :

- FSU-COM Toits rouges (Yopougon) ;
- CSU-COM du quartier Divo (Koumassi) ;
- Centre médico-social EL Rapha (Abobo).

Elle a eu lieu du 04 septembre 2013 au 27 mars 2014.

Cette étude a bénéficié de l'expertise de l'équipe du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme (CRLP) de l'INSP et du financement du *Medical Research Council UK (40600718)* dans le cadre du réseau *African Plasmodium Diversity Network*. Les examens biologiques ont été effectués au sein des laboratoires des différents sites ainsi qu'au CeDReS (Centre de Diagnostics et de Recherche sur le Sida et les autres maladies infectieuses).

II-1-2-Population de l'étude

Elle était constituée de patients venus en consultation dans les centres de santé retenus pour l'étude pour des signes évocateurs de paludisme simple.

Les critères de sélection étaient les suivants :

Critères d'inclusion:

- 1) Patient âgé d'au moins 2 ans, quel que soit le sexe,
- 2) Fièvre (température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$),
- 3) Mono-infestation à *P. falciparum* avec une parasitémie allant de 2 000 à 200 000 trophozoïtes / μl de sang,

4) Patient acceptant de rester dans la zone d'étude pendant la durée de suivi de 28 jours,

5) Obtention du consentement éclairé écrit du patient ou de son représentant légal (cas des enfants).

Critères d'exclusion:

1) Signes de paludisme compliqué,

2) Etat de malnutrition sévère,

3) Vomissements itératifs et/ ou diarrhée,

4) Pathologie infectieuse intercurrente et/ou affection chronique grave,

5) Allergie connue à l'un des médicaments de l'étude,

6) Patients traités par un médicament antipaludique pendant les 7 jours précédents la consultation,

7) Antécédents cardiaques, hépatiques, rénaux connus,

8) Test de grossesse positif (non applicable si enfant).

Critères de retrait :

Les patients étaient retirés de l'étude en cas de : survenue d'effets indésirables graves, résultats d'analyses biologiques significativement anormaux ($> 3N$), réponse thérapeutique non satisfaisante, violation du protocole, perte de vue, retrait du consentement.

II-1-3- Matériels technique et des réactifs

Le matériel technique était constitué de :

- Un microscope optique binoculaire ;
- des lames porte-objets ;
- des coffrets de rangement des lames
- des compteurs manuels ;
- des sèche-cheveux ;
- des aiguilles à ailettes relais de prélèvements (23G) ;
- des tubes de prélèvements (tubes secs et tubes à EDTA) ;
- des lancettes stériles à usage unique ;
- du coton hydrophile ;
- des gants propres ;
- une balance pese-personne ;
- deux thermomètres à mercure ;
- un marqueur à bout fin pour l'identification des lames ;
- un cahier de paillasse ;
- des chemises à rabat et chemises cartonées ;
- des stylos et crayons ;
- des cahiers d'observation ;
- des fiches de consentements ;
- des notices d'information ;
- de l'eau minérale et des verres jetables ;
- des pots de prélèvement d'urine ;
- des sachets de conservation ou Zip-bags ;
- des rouleaux de papier essuie-tout ;
- des papiers Whatman pour les confettis ;

- des dessiccants ;
- des pipettes Pasteur ;
- une éprouvette graduée de 50 ml ;
- des Bacs à coloration ;

Les réactifs étaient constitués de :

- une solution de Giemsa pure ;
- du méthanol pur ;
- L'alcool éthylique à 70° ;
- de l'huile à immersion ;
- des tests de grossesse.

II-1-4-Médicaments pour l'étude

II-1-4-1- Association Artéméther-Luméfantrine

Les comprimés d'AL qui ont servi à cette étude provenaient du lot de médicaments obtenus dans le cadre du projet paludisme du Fond Mondial et délivrés gratuitement dans les formations sanitaires.

La formulation du médicament était la suivante :

❖ Composition

Artéméther20 mg

Luméfantrine.....120 mg

L'administration des médicaments est résumée dans le tableau ci-dessous conformément aux directives du MSLS sous recommandation de l'OMS[24].

TABLEAU III : Posologie du médicament AL

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

II-1-4-2-Médicaments concomittants

En cas de suivi d'un traitement régulier par les patients pour des maladies autres que le paludisme lors de leur inclusion dans l'étude, il devait être notifié comme médicament concomitant. Devrait être aussi considérés comme tels, les médicaments adjuvants (antipyrétiques, antihistaminiques ...) prescrits au cours du suivi. Les antibiotiques à activité antiplasmodiale (sulfamides, cyclines, quinolones, macrolides) étaient contre-indiqués dans l'étude car pouvant interférer dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments de l'étude.

II-2-METHODES

L'étude a été précédée de l'obtention des autorisations nationales (à travers le Comité National d'Ethique et de Recherche) et sanitaires (responsables des sites visités).

A J1, les patients venus en consultation pour des signes évocateurs de paludisme simple et s'étant acquittés des frais de consultation, étaient dirigés au dispensaire pour la prise des constantes : température, poids, tension artérielle, taille. Ils étaient par la suite pris en charge par le médecin traitant. A l'examen clinique, ce dernier vérifiait que le patient respectait les aspects cliniques des critères d'inclusion. Ensuite, une confirmation biologique du paludisme par une goutte épaisse et un frottis sanguin était demandée. Ainsi, au laboratoire, la présence d'une monoinfection à *P. falciparum* avec une parasitémie allant de 2000 à 200000 trophozoïtes /microlitre de sang permettait de remplir les critères d'inclusion du patient.

Enfin, le médecin se chargeait de l'obtention du consentement éclairé écrit du patient ou de son représentant légal (cas des enfants) avant son inclusion dans l'étude.

Les patients ainsi inclus étaient soumis à d'autres examens :

-hématologiques : Numération Formule Sanguine (NFS)

-biochimiques : Transaminases, Créatininémie ; Bilirubinémie totale.

Le prélèvement sanguin se faisait par ponction veineuse au pli du coude dans un tube contenant un anticoagulant (EDTA) pour les examens parasitologique et hématologique et, dans un tube sec pour les analyses biochimiques. Du sang total des patients a également été prélevé sur du papier Whatman pour la réalisation de frottis destinés aux tests de biologie moléculaire.

Les sujets retenus ont bénéficié d'une prise assistée des médicaments. Ils étaient gardés en observation pendant 30 minutes afin de noter d'éventuels vomissements. Si le patient vomissait ou rejetait le traitement dans cet intervalle de temps, la même dose lui était administrée. Dans l'intervalle de 30 à 60 minutes qui suivait l'administration du médicament, s'il vomissait il recevait la moitié de la dose initialement administrée. En cas de persistance des vomissements, le patient était retiré de l'étude et recevait un traitement

antipaludique approprié selon les recommandations du PNLP. Si les vomissements survenaient au-delà de 60 minutes, aucun traitement antipaludique n'était administré à nouveau. En cas d'échec à l'un des traitements de l'étude, il était administré au patient, un traitement de deuxième intention selon les recommandations du PNLP.

Notons que l'ensemble des frais des examens réalisés ainsi que les médicaments délivrés aux patients inclus au cours du suivi étaient à la charge de notre équipe d'étude.

II-2-1- Collecte des données et planning des visites

Des examens parasitologiques de contrôle ainsi que des examens cliniques étaient réalisés de J2 à J4 puis à J7, J14, J21 et J28.

La collecte des données a consisté de façon pratique au recueil de :

- données démographiques : initiales des nom et prénom(s), taille, poids, sexe, contact téléphonique, adresse géographique ;

- données cliniques : signes fonctionnels (fièvre, frisson, céphalées, myalgie, arthralgie, asthénie, anorexie, nausées, vomissements, dyspnée) et les signes physiques (température, pression artérielle, pouls, hépatomégalie, splénomégalie, ictère) ;

- données biologiques :

- la densité parasitaire : à partir du sang veineux ou capillaire ;
- les données hématologiques : nombre d'hématies, de leucocytes et de plaquettes, taux d'hémoglobine, hématocrite ;
- les données biochimiques : les transaminases, la créatinine, la bilirubine totale ;
- les données de biologie moléculaire :

En vue de distinguer, les cas de ré-infestation de ceux de recrudescence parasitaire, des échantillons de sang ont été recueillis sur papier Whatman n°3 (à J1 et à partir de J7 en cas de parasitémie) dans le but d'analyser par la PCR le polymorphisme des séquences des gènes *msp1* et *msp2*.

TABLEAU IV: planning des visites

Données recherchées	Jours de visites							
	J1	J2	J3	J4	J7	J14	J21	J28
Consentement éclairé	×							
Antécédents médicaux	×							
Test de grossesse	×							
Examen clinique (T°C)	×	×	×	×	×	×	×	×
Examens parasitologiques	×	×	×	×	×	×	×	×
Hématologie et Biochimie	×			×				
Traitement (AL)	×	×	×					
Effets indésirables	×	×	×	×	×	×	×	×
PCR à l'inclusion et si GE positive*	×				(×)	(×)	(×)	(×)

* En cas de goutte épaisse positive de J7 à J28 l'examen de PCR permettait de distinguer les cas de recrudescence parasitaire des cas de réinfestation.

▪ L'enregistrement des patients

Pour les patients retenus pour l'étude, l'enregistrement s'est fait dans un cahier d'observation. Il s'agissait d'un document confidentiel et 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. Dans ce cahier également, était reporté les renseignements cliniques, les résultats des examens parasitologiques, hématologiques et biochimiques obtenus et les observations notées tout au long de l'étude.

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

Le frottis mixte était réalisé de J1 à J28 conformément au calendrier des visites.

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

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

Soit **P**, la parasitémie,

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

p exprimé en tpz / μ l de sang

▪ **La température et le poids corporel**

La température était prise au niveau du pli axillaire tous les jours de suivi ajusté de 0,5°C. Quant au poids corporel, il a été pris uniquement à J1 à l'aide d'une balance pèse personne 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.

▪ Le test PCR

Ce test de PCR a été effectué à partir des confettis de sang parasités à J1 avant l'administration du médicament et les jours éventuels de rechutes. Il s'est réalisé sur du papier filtre Whatman découpé.

La confection des confettis commençait tout d'abord, par le dépôt de 50µl de sang total parasité du patient sur chaque languette du papier préalablement identifié. Le tout était ensuite séché à l'abri de la poussière et des insectes et rangé. La conservation des confettis s'est faite dans des « zip-bags » de façon individuelle avec un dessiccant afin d'éviter l'humidité. Ces confettis ainsi confectionnés étaient acheminés au CeDReS pour la réalisation des tests moléculaires.

II-2-2- Evaluation de l'efficacité

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

Paramètres primaires d'efficacité

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

Paramètres secondaires d'efficacité

- **Taux de guérison à J28**: c'est la proportion de patients pour lesquels une élimination de la parasitémie est obtenue dans les 7 jours et sans recrudescence dans les 28 jours suivant le début de l'étude.
- **Temps de clairance parasitaire**: correspond au temps écoulé entre la première administration du médicament et la première disparition totale et continue des formes asexuées du parasite et persistant au moins pendant 24 heures supplémentaires.
- **Temps de clairance thermique** (clairance de fièvre): correspond au temps écoulé entre la première dose du médicament et le moment où la température descend en dessous de 37,5°C pendant au moins 24 heures supplémentaires. Nous avons également déterminé l'évolution de **la température et de la densité parasitaire moyenne** et classé **la réponse au traitement** suivant les critères de l'OMS [79].

Les proportions de sujets apyrétiques et de portage gamétocytaire ont aussi été évaluées aux différents jours de contrôle.

II-2-3- Evaluation de la tolérance

L'évaluation de la tolérance a consisté à la surveillance et à l'enregistrement de tout événement indésirable (date de survenue, sévérité, durée et devenir), la surveillance biologique à J1 et J4 (hématologique, biochimique) ainsi qu'à l'appréciation de l'état clinique du sujet (signes vitaux, examens physiques) au cours du suivi.

Était considéré comme événement indésirable, tout signe clinique présent à l'inclusion et s'aggravant au cours du suivi ou tout signe absent au début et survenant durant le suivi du patient, qu'il soit lié ou non à la prise du médicament de l'étude. L'événement indésirable grave se définit comme toute

manifestation nocive et non voulue, subie par une personne participant à un essai clinique, quelle que soit la cause, qui:

- entraîne le décès ;
- met en jeu le pronostic vital immédiat (c'est-à-dire qu'il y a un risque réel de décès au moment de survenue de l'évènement) ;
- entraîne l'hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation ;
- entraîne une invalidité ou incapacité, permanente ou significative ;
- est une anomalie congénitale ;
- est un autre évènement médicalement important.

Le suivi des effets indésirables était rigoureux. L'investigateur prenait toutes les mesures appropriées pour assurer la sécurité des patients. Notamment il suivait l'évolution de tout évènement indésirable (clinique, biologique ou autre..) jusqu'au retour à la normale ou jusqu'à la consolidation de l'état du patient.

Tout évènement indésirable non grave survenant au cours de l'étude, y compris durant les fenêtres d'arrêt thérapeutique (entre J1 et J28), était enregistré dans le cahier d'observation. L'investigateur précisait la date de survenue, la sévérité, les mesures correctrices mises en route et l'évolution. Il émettait en outre son avis sur la relation possible avec le traitement étudié.

II-2-4- Contrôle de qualité

Afin de maintenir une fiabilité des examens microscopiques, 15% des lames étaient relues au CRLP par un deuxième biologiste. Une différence de plus de 50% observées au niveau de la densité parasitaire faisait intervenir un troisième microscopiste expérimenté.

II-2-5- Analyse statistique des données

La saisie des données s'est effectuée sur le logiciel EpiData version 3.1 de Lauritsen JM et al. L'analyse statistique a été effectuée sur le logiciel SPSS 16.0 pour Windows. Nous avons fait une analyse en intention de traitement (ITT) et en *per protocole* (PP).

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

Ainsi, l'interprétation statistique utilisant la probabilité p a été faite comme suit:

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

II-2-6- Considérations éthiques et réglementaires

Cette étude a été réalisée après l'accord du Comité National d'Ethique et de la Recherche. Le consentement éclairé écrit du patient ou de son représentant légal était formellement exigé avant son enrôlement pour l'étude, et ce après qu'il ait eu connaissance du formulaire d'information (objectif, nature, contraintes et risques prévisibles ainsi que les bénéfices de l'essai) (**voire annexe n° I et II ; III et IV**). Ensuite, ce dernier pouvait retirer son consentement à tout moment, sans que cela n'affecte la qualité de sa prise en charge par le personnel de la structure sanitaire.

Chapitre II :

RESULTATS

I-RESULTATS GLOBAUX ET DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

I-1- RESULTATS GLOBAUX

Au total, sur 9824 patients examinés seulement 1730 cas présentaient une goutte épaisse positive. Deux espèces plasmodiales ont été trouvées ; le *P.malariae* a été identifié chez 1 patient contre 1729 cas d'infestation par *P.falciparum*.

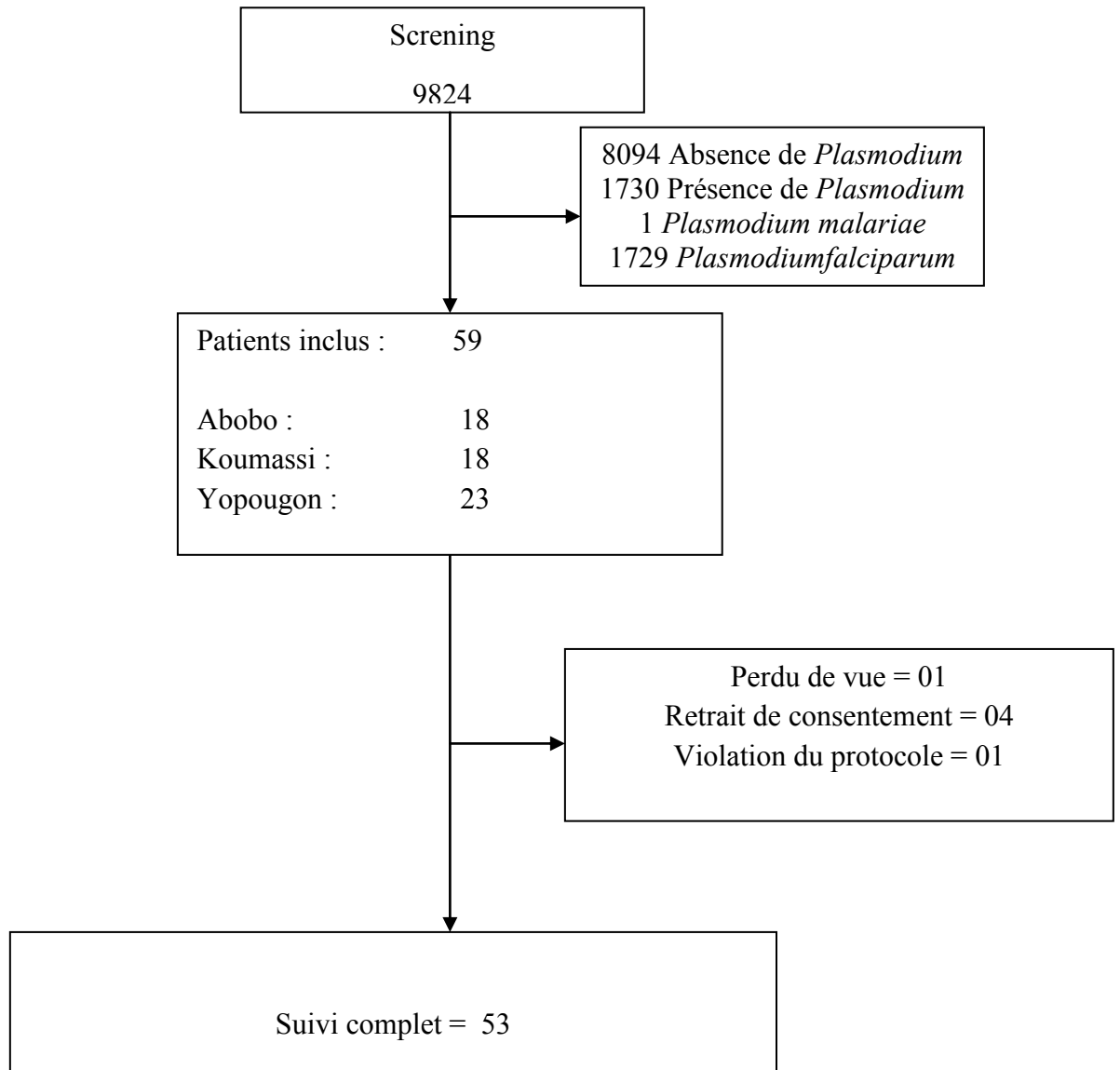
Il en ressort un indice plasmodique de **17,6 %** avec un indice spécifique de **99,99 %** pour *P.falciparum* contre **0,01 %** pour *P.malariae*.

Cinquante-neuf sujets ont été retenus à J1 selon les critères d'inclusion pour participer à l'étude et ont tous été traités par l'association Artéméther-Luméfántrine.

Nous n'avons enregistré aucun porteur de gamétocytes.

Le tableau ci-dessous est un résumé du profil de l'essai.

Tableau V : Profil de l'essai montrant le nombre de patients sélectionnés, ainsi que le nombre de ceux ayant bénéficié d'un suivi complet.



I-2- DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

I-2-1- Age des patients à l'inclusion (J1)

Tableau VI: Répartition des patients selon l'âge à l'inclusion

Tranche d'âge (an)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
[2-5[15	25,4
[5-69]	44	74,6
Total	59	100,0

Age moyen = 16,9 ans

Ecart-type = 15,7

Minimum = 2 ans

Maximum = 69 ans

Les patients d'âge compris entre 5 et 69 ans étaient les plus représentés (74,6%).

I-2-2- Sexe des patients inclus

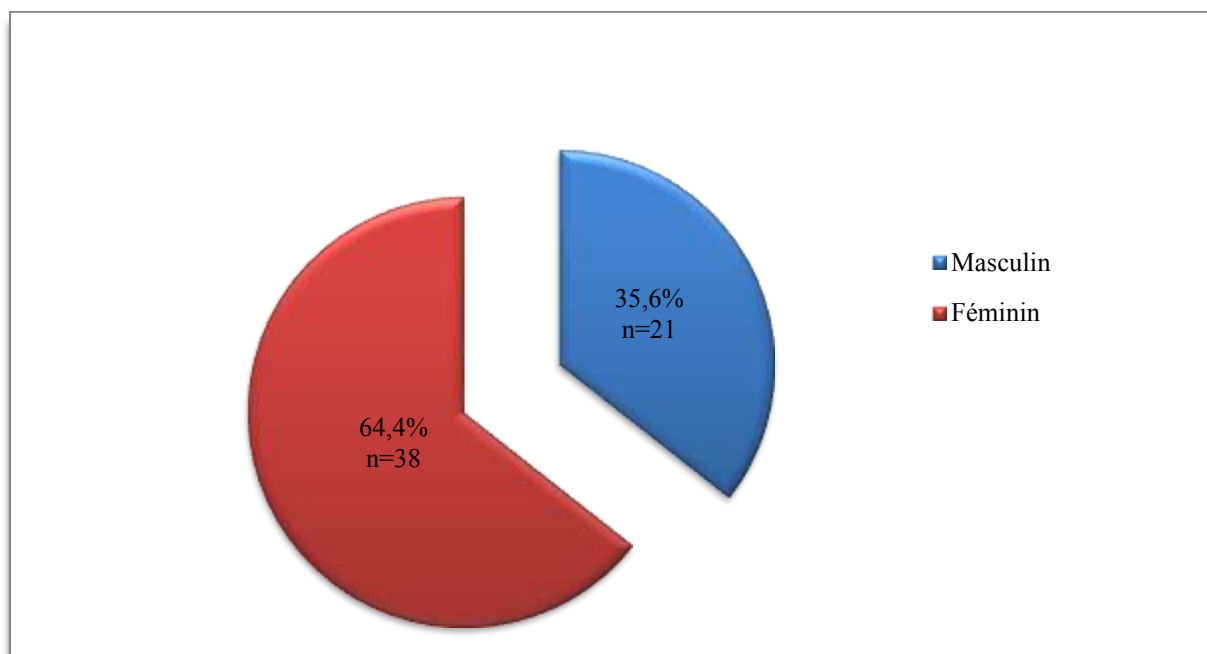


Figure 12 : Répartition des sujets inclus selon le sexe

Le Sex-ratio est de 0,55. Les sujets de sexe féminin étaient les plus représentés (64,4%).

I-2-3- Répartition en fonction du poids

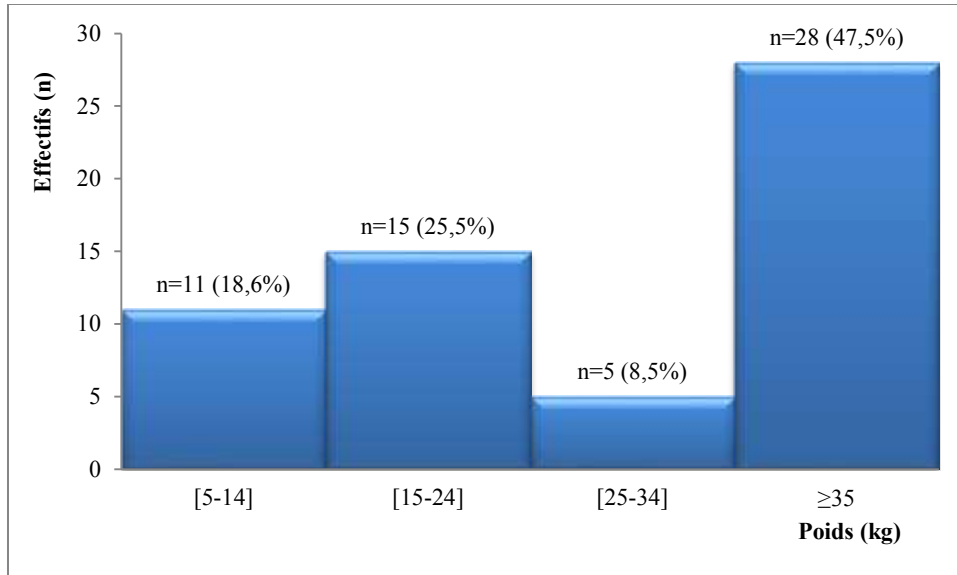


Figure 13 : Répartition des patients inclus selon le poids

Les sujets ayant un poids supérieur ou égale à 35 kilogrammes représentaient 47,5% des patients.

Le poids moyen : 40 kg

Ecart-type : 22,5

Minimum : 10

Maximum : 91

I- DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS

II-1- TEMPERATURE A L'INCLUSION

Tableau VII: Répartition des patients selon la température à l'inclusion

Température (°C)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
[37,5-38,5[19	32 ,2
[38,5-41,0]	40	67 ,8
TOTAL	59	100,0

Température moyenne = 38,9°C

Ecart-type = 0,9

Minimum = 37,5°C

Maximum = 41,0°C

La majorité des patients inclus présentaient une température comprise entre 38,5 °C et 41°C.

II-2- TEMPERATURE A L'INCLUSION EN FONCTION DE L'AGE

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

Age (an) \ Température (°C)	[2-5[[5-69[Total
[37,5-38,5[2	17	19
[38,5-41,0]	10	30	40
Total	12	37	59

$p = 0,161$. La différence observée n'est pas statistiquement significative, il n'existe aucun lien entre les tranches d'âge et la température corporelle à l'inclusion des patients.

II-3- DENSITE PARASITAIRE A L'INCLUSION

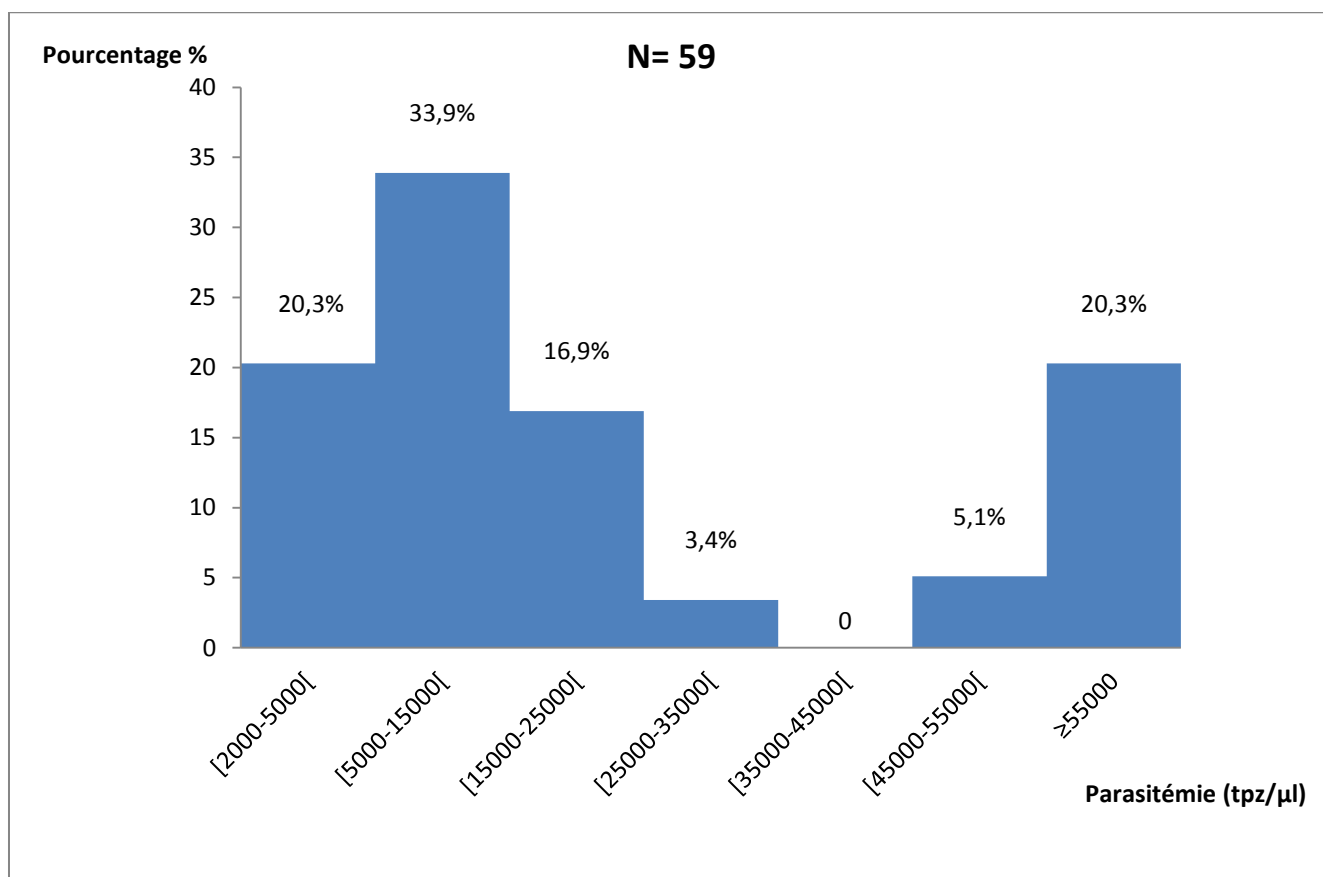


Figure 14 : Répartition de la densité parasitaire des patients inclus

Parasitémie moyenne = 36178,5 trophozoïtes/ μ l

Ecart-type = 55272,9

Minimum = 2 000 trophozoïtes/ μ l

Maximum = 200000 trophozoïtes/ μ l

33,9% des sujets inclus avaient une densité parasitaire comprise entre 5000 et 15000 trophozoïtes.

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

Tableau IX: Répartition des patients selon l'âge et la charge parasitaire

	Age (an) [2-5[≥5	Total
Parasitémie (tpz /μl)			
[2000-5000[0	12	12
[5000-15000[2	18	20
[15000-25000[2	8	10
[25000-35000[1	1	2
[35000-45000[0	0	0
[45000-55000[2	1	3
≥55000	5	7	12
Total	12	47	59

P = 0,0251 la différence observée entre ces tranches d'âge et leur parasitémie est statistiquement significative.

II-5- SIGNES CLINIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

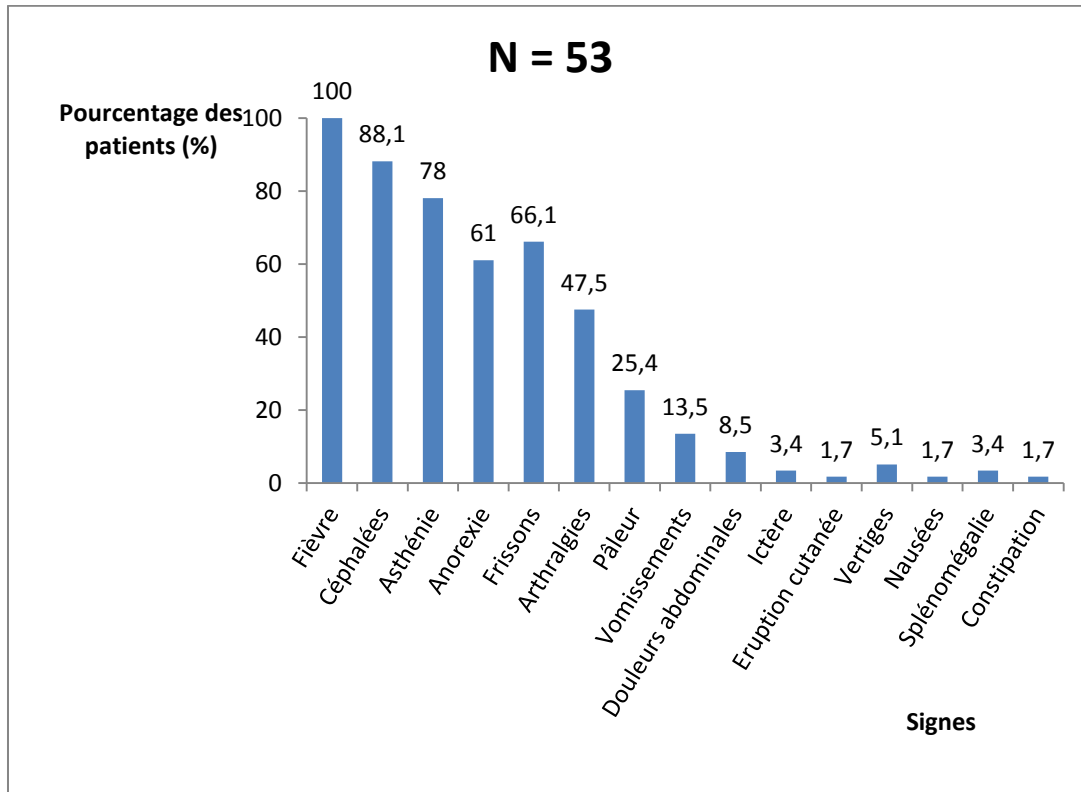


Figure 15 : Répartition des signes cliniques des patients à l'inclusion

La fièvre était le signe clinique majeur observé chez tous les sujets à l'inclusion (100%) ; ensuite suivaient les céphalées, l'asthénie, les frissons rencontrés respectivement chez 88,1 ; 78 et 66,1% des patients inclus.

III- EVALUATION DE L'EFFICACITE

III-1- EFFICACITE CLINIQUE

III-1-1- Evolution de la température moyenne aux différents contrôles

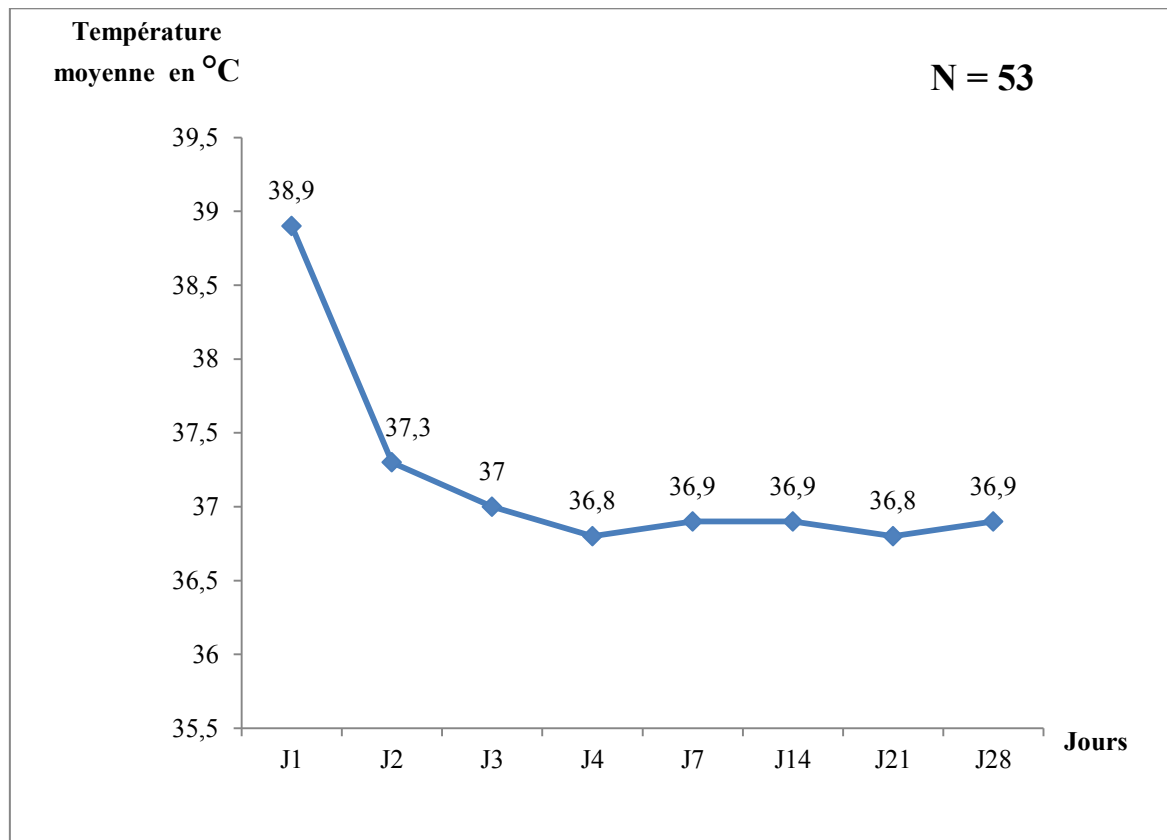


Figure 16 : Evolution des températures moyennes des patients inclus

La température moyenne chute dès le deuxième jour de 95,9% et se stabilise jusqu'à J28.

III-1-2- Evolution du nombre de sujets apyrétiques

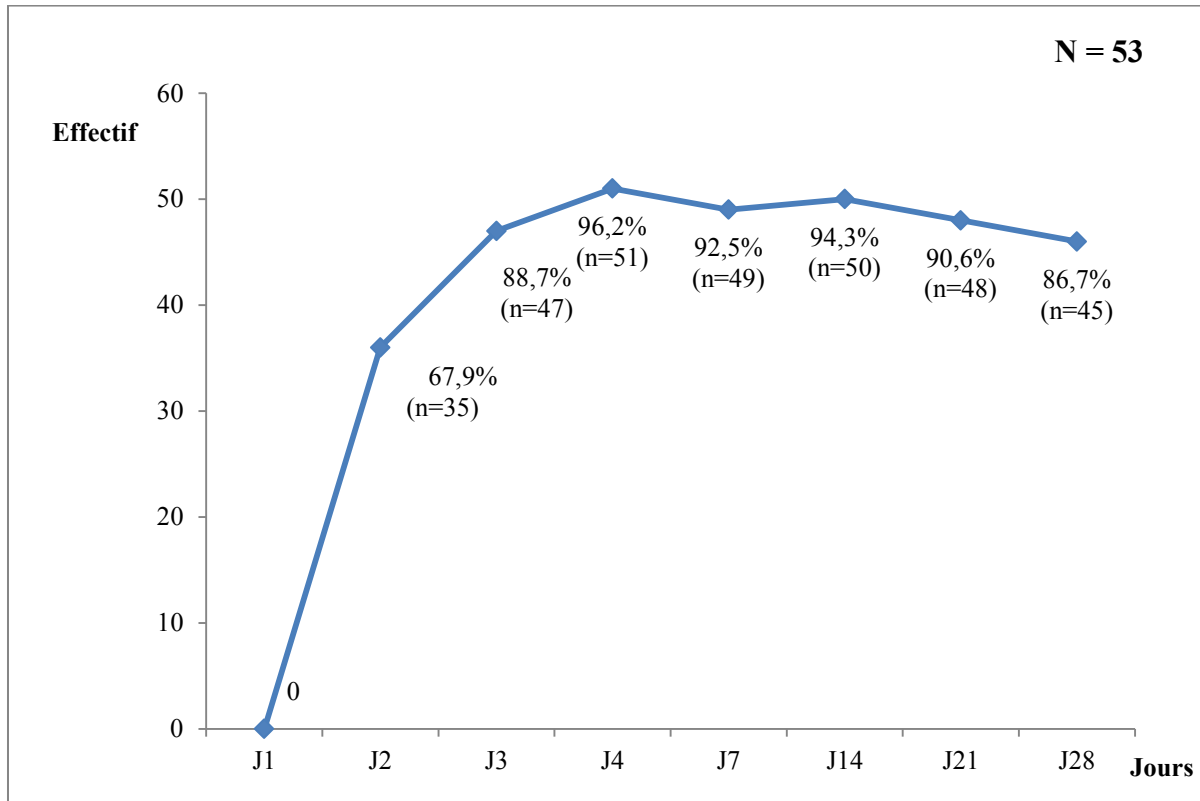


Figure 17 : Evolution des sujets apyrétiques au cours du suivi

Après 48 heures 69,7% des patients sont apyrétiques et 88,7% le sont après 72 heures.

III-1-3- Clairance thermique

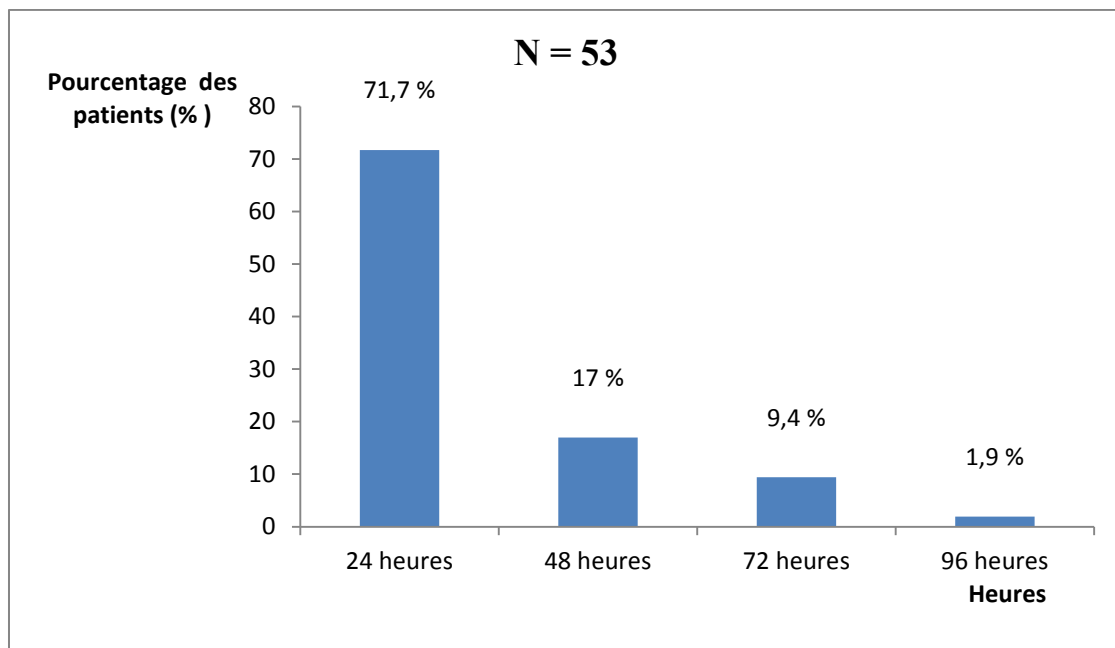


Figure 18 : Clairance thermique des patients suivis

Vingt-quatre heures après l'administration du médicament, 71,7% des patients sont apyrétiques. **Le temps de clairance thermique moyen est de 33,9 heures avec un écart-type de 17,1 heures.**

III-2- EFFICACITE PARASITOLOGIQUE

III-2-1- Evolution de la parasitémie moyenne

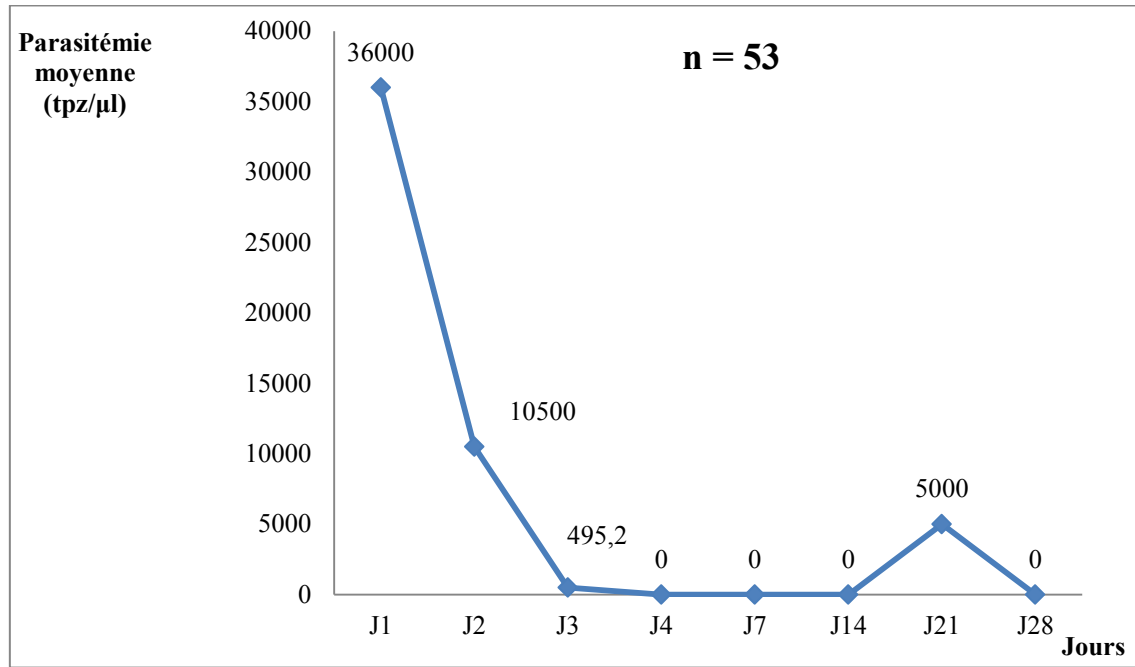


Figure 19 : Evolution de la parasitémie moyenne des patients suivis

Nous observons une diminution rapide de la densité parasitaire de J1 à J2 de **70,8 %** et une annulation à J4 cependant un nouveau pic de parasitémie est constaté à J21. Il était dû à la présence de trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* chez l'un des patients suivis à J21.

III-2-2- Clairance parasitaire

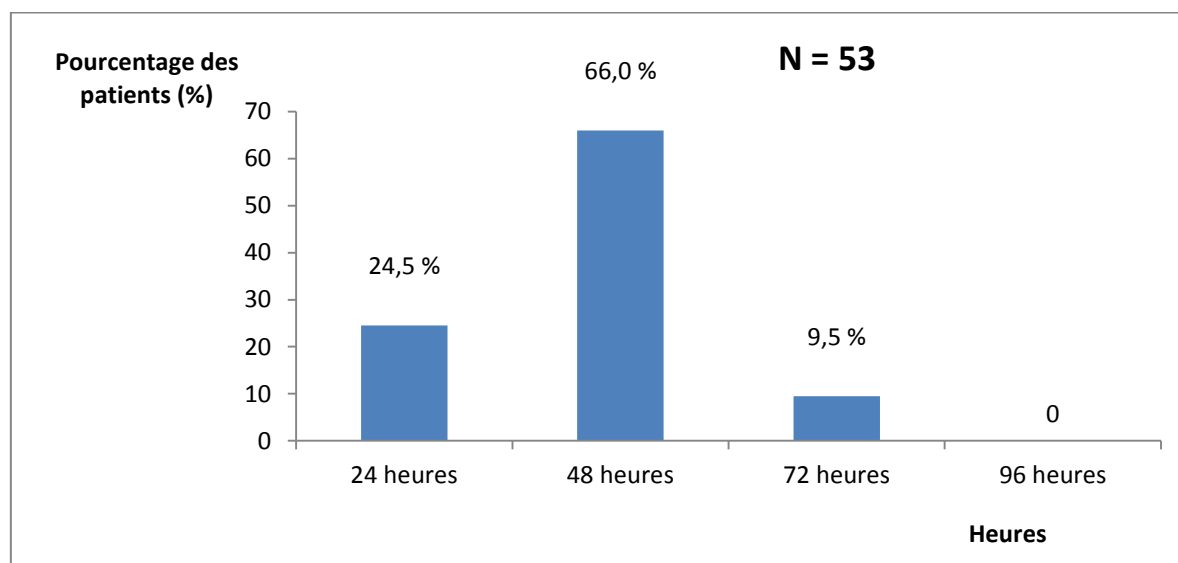


Figure 20 : Clairance parasitaire des patients suivis

La majorité des parasites sont éliminés au bout de 48 heures. **Le temps de clairance parasitaire moyen (TCP) est de 44,4 heures avec un écart-type de 13,5.**

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

Tableau X: Taux de guérison à J14 et J28 des patients suivis après correction par PCR

Jours	Effectif	(%) de guérison
J14	53	100
J28	52	98,1%

III-4- REPONSE AU TRAITEMENT

III-4-1 Réponse en intention de traitement

Tableaux XI : Réponses au traitement à J28 avant et après correction par PCR en ITT

Réponse	Effectif	Pourcentage (%)
<i>Avant correction par PCR</i>		
RCPA	58	98,3
EPT	0	0
ECT	1	1,7
Total	59	100
<i>Après correction par PCR</i>		
RCPA	58	98,3
EPT	0	0
ECT	1	1,7
Total	59	100

III-4-2 Réponse en *per protocole*

Tableaux XII : Réponses au traitement à J28 avant et après correction par PCR en *PP*

Réponse	Effectif	Pourcentage (%)
<i>Avant correction par PCR</i>		
RCPA	52	98,1
EPT	0	0
ECT	1	1,9
Total	53	100
<i>Après correction par PCR</i>		
RCPA	52	98,1
EPT	0	0
ECT	1	1,9
Total	53	100

Un cas d'échec clinique tardif a été observé à J21 et a fait l'objet d'un examen par PCR sur les confettis réalisés à J1 et J21. Les résultats de la PCR nous ont permis de conclure que les souches plasmodiales retrouvées à J21, étaient identiques à celles diagnostiquées à l'inclusion. Il s'agit donc d'une recrudescence parasitologique.

IV- EVALUATION DE LA TOLERANCE

IV-1- TOLERANCE GLOBALE

Tableau XIII : Répartition de la tolérance globale

Tolérance	Effectif	Pourcentage (%)
Très bonne	29	54,7
Bonne	19	35,9
Modérée	4	7,5
Mauvaise	1	1,9
Total	53	100

Globalement, la combinaison AL a été bien tolérée chez 90,6% des patients.

IV-2- TOLERANCE CLINIQUE

Effets indésirables observés

Tableau XIV: Récapitulatif des effets indésirables

Type d'effet	Effets indésirables	Effectif
Digestif	Diarrhée	1
	Dysphagie	1
	Constipation	1
	Douleurs abdominales	4
Allergique	Prurit	1
Neurologique	Insomnie	1
	Céphalées	2
	Epilepsie	1
Respiratoire	Bronchite	2

Au cours de notre étude, les effets indésirables observés étaient essentiellement de type digestif et neurologique, chez **26,4 %** des patients.

Il est à noter que l'une des patientes a fait une crise d'épilepsie au cours de son suivi. Après vérification auprès des parents nous déduisîmes que cet antécédent de crises convulsives épileptiformes de ladite patiente n'avait pas été mentionné à l'inclusion. Toutefois nous n'avons pas pu établir de lien entre l'administration du médicament et la survenue de cet effet indésirable vu que d'après les parents les dites crises étaient habituellement fréquentes.

Par ailleurs, les crises se sont arrêtées grâce à l'administration d'un traitement antiépileptique et le suivi de la patiente s'est poursuivi jusqu'aux 28 jours.

IV-3- TOLERANCE BIOLOGIQUE

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

Tableau XV : Evolution des valeurs moyennes des paramètres biochimiques entre J1 et J4

	Effectif	AL			<i>p</i>
		J1	J4	J1 – J4	
ASAT (écart-type) UI/l	53	31,4 (21,5)	29,7 (24,7)	1,7 (3,2)	0,71
ALAT (écart-type) UI/l	53	26,9 (18,1)	26,8 (20,6)	0,1 (2,5)	0,98
Créatinine (écart-type) mg/l	53	7,7 (2,2)	7,3 (2,4)	0,4 (-0,2)	0,37
Bilirubine (écart-type) g/l	53	17,1 (18,4)	9,9 (22,1)	7,2 (-3 ,7)	0,071

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être observée. On peut toutefois noter une diminution importante de la bilirubinémie de J1 à J4.

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

Tableau XVI: Evolution des valeurs moyennes des paramètres hématologiques entre J1 et J4

	Effectif	AL			p
		J1	J4	J1-J4	
Globules blancs (écart- type) $10^3/\text{mm}^3$	53	6,62 (2,81)	6,87 (3,55)	-0,25 (-0,74)	0,93
Globules rouges (écart- type) $10^6/\text{mm}^3$	53	4,29 (1,08)	3,84 (0,55)	0,45 (0,53)	0,95
Hémoglobine (écart- type) g/dl	53	11,38 (1,97)	10,17 (1,90)	1,21 (0,07)	0,92
Hématocrite (écart- type) %	53	34,29 (5,79)	31,60 (5,52)	2,69 (0,27)	0,93
Plaquettes (écart- type) $10^3/\text{mm}^3$	53	123167 (61082)	200111 (85386)	-76944 (-24304)	0,000001

Nous notons une différence statistiquement significative ($p=0,000001$) au niveau des valeurs des plaquettes de J1 à J4. Le traitement du paludisme par AL a favorisé la normalisation de façon générale du taux de plaquettes. Nous notons aussi une légère baisse du taux d'hémoglobine de J1 à J4.

CHAPITRE III : DISCUSSION

I-ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIODEMOGRAPHIQUES

I-1- INDICE : PLASMODIQUE ET SPECIFIQUE

I-1-1- Indice plasmodique

L'indice plasmodique était de 17,6%. Cette prévalence qui est faible est compatible à celle relevée par **TOURE *et al.* [106]** lors d'une étude menée en République Démocratique du Congo en 2012 et dans laquelle ils font mention d'une prévalence de 17,9%. C'est aussi le cas d'**AWAD *et al.* [6]** en 2001 au Soudan qui rapportent une prévalence de 17,5 %.

Par contre, des valeurs plus élevées ont été signalées respectivement par **SARAKA [97]** en 2008 à Abobo (38,31 %) et par **ZONGO *et al.* [118]** en 2005 au Burkina Faso (88 %).

La variabilité de ces résultats reflète l'hétérogénéité spatiale et temporelle de la transmission du paludisme.

Par ailleurs, cet indice plasmodique assez bas, peut trouver son explication dans le fait que l'étude ne s'est pas tenue pendant la saison pluvieuse.

I-2-2- Indice spécifique

Nous avons fait ressortir à l'issue de cette étude un indice spécifique de 99,99% pour *P. falciparum* contre seulement 0,01% pour *P. malariae*. **YAVO *et al.* [113]** en 2002, à Abobo et **NZEYIMANAN *et al.* [72]** en 2002, dans la région de Taï en Côte d'Ivoire ont relevé un indice spécifique de 100% pour *P. falciparum*.

MAYXAY *et al.* [64] en 2010 au Laos quant à eux avaient rapporté : *P. falciparum* (93,3%), *P. vivax* (5,3%) et *P. malariae* (0,1%);

Enfin **ESHETU et al. [41]** en 2009 en Ethiopie avaient signalé : *P. falciparum* (61%) et *P. vivax* (36%).

Ces sont autant de résultats qui confirment la responsabilité de *P. falciparum* dans la plupart des cas de paludisme en Côte d'Ivoire et dans le monde.

II-REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE, LA TRANCHE D'AGE

II-1-REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE

Nos résultats donnent un sex-ratio des patients de 0,55. **GNANGBO [47]** et **TRAORE [108]** qui ont trouvé respectivement des sex-ratios de 0,7 et 0,8 à Abidjan en 2004 abondent dans le même sens que notre étude en ce qui concerne la prédominance féminine des patients. D'autres auteurs rapportent par contre des sex-ratios différents. C'est le cas de **KOKO [56]** à Abidjan en 2007 qui trouva un sex-ratio de 1,9 ou encore de **EFFO [40]** qui rapporta en 2005 à Abidjan un sex-ratio de 1,8.

Ces résultats traduisent le fait que le paludisme touche aussi bien les sujets de sexe féminin que de sexe masculin.

II-2-REPARTITION SELON LA TRANCHE D'AGE

Les patients inclus d'âge compris entre 5 et 69 ans étaient les plus représentés dans l'étude avec un pourcentage de 74,6 %. Ces résultats diffèrent de ceux d'**OURA [85]** en 2005 à Abobo et de **KOUABENAN [57]** en 2007 à Tanda qui ont trouvé respectivement que les tranches d'âge de 5 à 15 ans et de 12 à 35 mois étaient les plus représentées.

Nos résultats ne semblent pas corroborer également avec la littérature qui indique que l'immunité acquise par l'enfant par le biais de sa mère se perd autour de 4 à 6 mois. Ce qui a pour conséquence de le rendre plus vulnérable aux pathologies. En effet, plus que l'enfant d'âge inférieur à 5 ans sera amené à construire sa propre immunité [4].

III-ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES

III-1-SIGNES CLINIQUES

La fièvre constituait le signe clinique principal observé à J1 chez l'ensemble des patients (100%) suivis par ordre décroissant des céphalées (88,1%), de l'asthénie (78%) et des frissons (66,1%).

Ces résultats sont comparables à ceux de **SENE [98]** qui rapportait selon le même ordre d'importance qu'outre la fièvre présente chez tous les patients (100%), les céphalées se retrouvaient chez 97,9 % des patients quand l'asthénie et les frissons étaient présents chez 69,9% des patients.

Cependant l'étude menée par **GNANGBO [47]** a montré que seul 95,7 % des cas avaient présenté une fièvre à J1.

Par ailleurs, la température moyenne des patients suivis était de 38,9°C avec un minimum de 37,5°C et un maximum de 41 °C. Ces résultats sont proches de ceux de **SENE [98]**. Ce dernier a trouvé une température moyenne de ses patients de 39,3°C.

III-2-DENSITE PARASITAIRE

Lors de notre étude, la densité parasitaire de nos patients variait de 2000 à 200000 trophozoïtes/ μ l de sang avec une moyenne de 36178,5 trophozoïtes/ μ l de sang.

Ces résultats sont différents de ceux de **BOSSE [12]** en 2008 qui trouva un résultat supérieur au nôtre avec une parasitémie moyenne de 68138 trophozoïtes/ μ l de sang.

Quant à **NANA [68]** et **SALISSOU *et al.* [96]** au Niger en 2009, ils ont rapporté des parasitémies moyennes inférieures à la nôtre respectivement de 14288,75 trophozoïtes/ μ l et de 18663 trophozoïtes/ μ l de sang.

IV-EVALUATION DE L'EFFICACITE

IV-1-EFFICACITE PARASITOLOGIQUE

Le temps de clairance parasitaire (TCP) était de 44,4 heures, avec une parasitémie nulle chez plus de 98% des patients après 48 heures de traitement.

YAVO *et al.* [114] en 2012 en Côte d'Ivoire révélèrent que la grande majorité des patients suivis présentaient une clairance parasitaire inférieure ou égale à 48 heures pour AL. **PAREEK *et al.* [86]** en Inde en 2013 relevaient également les mêmes résultats.

OKALI *et al.* [75] rapportaient au Nigéria un TCP de 39,3 avec AL quasi comparable à nos résultats.

En outre, l'étude comparative de **DJIMDE [37]** réalisée en 2008 au Mali a montré que des trois antipaludiques (sulfadoxine-pyrimétamine ; méfloquine et Artéméther-Luméfántrine), seule la combinaison AL a été à même d'annuler la parasitémie à J4.

YEKA et al. [116] en Ouganda en 2008, relèvent cependant un TCP de 24,6 avec la combinaison AL.

On constate également une diminution considérable de la charge parasitaire de J1 à J2 avec un taux de régression de 70,8 % et une annulation à J4.

HAMAINZA et al. [49] en Zambie en 2012, ont eu également des patients qui présentaient une parasitémie nulle après utilisation de la même combinaison thérapeutique à J4.

Tous ces travaux montrent l'excellente propriété antiplasmodiale des dérivés de l'artémisinine liées à leur action schizontocide rapide.

IV-2-EFFICACITE CLINIQUE

Vingt-quatre heures après l'administration du médicament, nous avons constaté que 71,7% des patients étaient apyrétiques et 88,7% l'ont été après 48 heures, avec un TCT de 33,9 heures.

Des Chercheurs ont trouvé des résultats similaires aux nôtres. C'est le cas de :

-MENAN et al [65] dans une étude menée en 2011 simultanément au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal qui ont montré que 83,5 % de leurs patients traités avec la combinaison AL ne présentaient plus de fièvre après 48 heures ;

-NIKIEMA [70] en 2012 a relevé également entre 2006 et 2010 au Burkina-Faso que la plus part des patients traités avec la combinaison AL avaient une clairance thermique inférieure ou égale à 48 heures avec plus de 77 % et 89 % de sujets apyrétiques respectivement à J2 et J3.

D'autres auteurs, par contre, comme **KOKO [56]** et **OURA [85]** avaient, quant à eux, obtenu des temps moyens respectifs de 23,57 heures et 24 heures, plus courts que le nôtre.

YOUNOUSSOU [117] au Mali, de son côté, dans son étude effectuée en 2009 portant sur les dérivés de l'artémisinine, relevé que plus de 97% des patients recrutés étaient apyrétiques, au bout de 24 heures.

Nous avons néanmoins observé que jusqu'à la 96^{ème} heure, il subsistait un taux faible de patients fébriles.

De ce qui précède, nous pouvons dire que l'association AL présente l'avantage d'avoir une puissante action schizontocide. Ce qui a pour conséquence la baisse de la température dans les heures qui suivent la première administration du médicament ainsi que l'amélioration des signes cliniques.

IV-3-TAUX DE GUERISON A J14 ET J28

Nous avons pu observer des taux de guérison de 100% à J14 et 98,1% à J28. **RASHEED *et al.* [92]** ont enregistré au Pakistan un taux pratiquement similaire de 100% à J28 dans une étude réalisée en 2009 et portant sur la même combinaison. Il en est de même de l'étude d'**ESHETU *et al.* [41]** dans la période de 2008 à 2009, en Ethiopie, avec également ce même taux de 100%.

SONG *et al.* [100], dans une étude comparative réalisée au Cambodge en 2011, ont montré par contre un taux de guérison de 82,4% à J28 pour la combinaison AL. Ce résultat quoique différent du nôtre peut être relativisé, vu que le Cambodge est dans une région qui constitue l'épicentre de la chimiorésistance aux traitements antipaludiques. Nous en voulons pour preuve la récente

notification des cas de souches de *P. falciparum* résistantes aux dérivés de l'artémisinine [38 ; 39 ; 71].

NANA [68] quant à lui fait mention d'un taux de guérison à J28 encore plus bas de 77,11%. Mais dans le cadre de son étude, il faut souligner que les patients ne bénéficiaient pas d'une prise supervisée des médicaments.

IV-4-REPOSE AU TRAITEMENT

Après la correction par PCR, nous avons pu dégager une RCPA de 98,1 % en PP avec un cas d'échec clinique tardif confirmé par PCR comme un cas de recrudescence.

FAYE *et al* [42], dans une étude menée conjointement en 2012 au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal ont relevé une RCPA de 96,9 % en PP de la combinaison AL. Ce résultat s'apparente à nos résultats et est aussi en accord avec ceux d'OGUTU *et al.* [74] en 2011 au Kenya ; de DE LA HOZ *et al.* [33] en 2012 en Colombie ; et de SYLLA *et al.* [102] en 2012 au Sénégal ; qui ont eu des RCPA respectivement de 97,8%, de 99% et de 100 % en PP.

DJIMDE [37] a relevé lors de son étude une RCPA de 92,6% en PP.

TINTO *et al.* [104] en 2010, à Nanoro au Burkina-Faso ont trouvé une RCPA de 46,1%, très largement inférieure à nos résultats. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que les deux derniers jours du traitement dans leur étude étaient ambulatoires et n'ont pas été faits sous observation du personnel de santé.

YAVO *et al* [115] en 2011, dans une étude réalisée parallèlement au Cameroun en Côte d'Ivoire et au Sénégal faisaient mention d'une RCPA de 98,9 % en PP pour la combinaison AL avec 2 cas confirmés après analyse par PCR de

recrudescence parasitologique mais dans cette étude ces cas de recrudescence correspondaient à des EPT.

Notre étude s'est limitée à un suivi de 28 jours. Un suivi sur une durée plus longue de 35 voire 42 jours nous aurait permis de cerner l'efficacité de AL à long terme, sur nos patients sélectionnés, comme le témoigne l'article du *Worldwide Antimalarial Resistance Network (WWARN)* concernant la variabilité de la RCPA de J28 à J42. En effet, d'après cette étude retrospective réalisée en 2012 sur les publications relatives à la combinaison AL de 1998 à 2012, il en ressort une RCPA de 97,6 % et 96,0 % respectivement à J28 et J42 [111].

YEKA et al [116] relevaient lors de leur étude comparative entre les combinaisons AL et la Dihydroartémisinine-Pipéraquline (DQ) une RCPA à J42 respectivement de 65,8 % et de 86,5 %. Ces résultats sont probablement dus au temps de demi-vie relativement court de la luméfantrine (4 à 10 jours)[116] qui semble conférer un effet prophylactique de courte durée.

Nonobstant la pertinence du suivi jusqu' à J42 nous déduisons que ces résultats confirment de manière générale la grande efficacité clinique et parasitologique de l'association AL et une RCPA satisfaisante à J28.

V-TOLERANCE

V-1-TOLERANCE CLINIQUE

Au cours de notre étude, nous avons relevé des troubles modérés essentiellement de type digestif (diarrhée, dysphagie, constipation, douleurs abdominales) et neurologiques (céphalées) qui se sont révélés chez 26,41% des patients et qui n'ont pas gêné la poursuite du traitement ainsi que leur suivi.

Plusieurs autres études ont également confirmé la prédominance des troubles digestifs. Ce sont entre autres celles de **YAVO *et al* [114]** en 2012, de **NANA [68]** et **IBRAHIUM *et al* [51]** en 2007 au Soudan.

Cependant, tous ces auteurs sont unanimes sur la prévalence relativement faible de ces effets indésirables et leur effet bénin sur les patients. Ces effets ne peuvent en général constituer un motif d'arrêt prématuré du traitement.

V-2-TOLERANCE BIOLOGIQUE

Sur le plan biochimique, aucune variation statistiquement significative n'a été enregistrée entre J1 et J4 quoiqu'une baisse considérable de la bilirubine dans le sang ait été constatée. L'étude menée par **FAYE *et al.* [42]** abonde dans le même sens que la nôtre. Cette variation traduit la forte hémolyse qui se produit au cours de l'accès palustre et qui par l'action schizontocide du médicament se normalise.

Sur le plan hématologique, nous avons constaté que seules les plaquettes connaissent une variation statistiquement significative entre J1 et J4. Ce qui peut s'expliquer par le fait qu'il y a une baisse du nombre de plaquettes au début du traitement et une tendance à la normalité en fin de traitement. **YAVO *et al.* [112]** en 2009, à Abidjan ont relaté aussi la correction de la thrombopénie après

l'utilisation d'une autre CTA (Artésunate-Méfloquine) confirmant ainsi leurs bienfaits sur les paramètres biochimiques et hématologiques.

V-3-TOLERANCE GLOBALE

Selon l'analyse des praticiens, 54,7% et 35,9% des patients ont eu respectivement une très bonne et une bonne tolérance contre seulement 7,5% de patients ayant eu une tolérance modérée et 1,9 ayant eu une mauvaise tolérance. De façon générale, nous pouvons affirmer que la combinaison ALest bien tolérée. **MAYXAY *et al.* [64]** ainsi que **ALI *et al.* [2]** partagent cette assertion.

Conclusion

La résistance aux antipaludiques apparaît comme une menace majeure dans les efforts de lutte contre le paludisme actuellement déployés dans le monde. L'élimination, voire l'éradication du paludisme demeure un défi considérable vu les enjeux sanitaires et socioéconomiques que cela représentent pour les zones de forte transmission telle que la Côte d'Ivoire. Depuis de nombreuses années, des études sur la chimiorésistance *in vivo* du *P. falciparum* aux CTA se multiplient dans plusieurs endroits du pays. Le but de ces études est de renforcer les mesures de surveillance de l'efficacité de ces CTA qui demeurent la thérapeutique principale dans la prise en charge du paludisme simple. C'est dans ce cadre que le présent travail s'est inscrit.

L'essai clinique réalisé à Abidjan sur les trois sites a montré de façon générale une bonne efficacité et une bonne tolérance de l'association Artéméther-Luméfantrine (AL).

En effet la RCPA à J28 était de 98,1% avec un cas d'ECT.

La clairance thermique était de 33,9 heures et le taux de clairance parasitologique de 44,4 heures. Un cas de recrudescence a été signalé à J21. Plusieurs effets indésirables ont été identifiés sans que ceux-ci n'entraient le bon déroulement du traitement et le suivi des patients.

En définitive, ces résultats traduisent le fait que l'association AL peut toujours être utilisée en première intention dans la prise en charge thérapeutique du paludisme non compliqué à Abidjan. Toutefois, il convient de rester vigilant en promouvant les mesures de surveillance périodique pour freiner l'extension de la chimiorésistance des plasmodies aux antipaludiques.

Recommandations

A la suite de ce qui précède, nous pouvons formuler comme recommandations :

❖ **Au ministère de la santé**

Assurer la disponibilité et une meilleure accessibilité des médicaments antipaludiques efficaces en l'occurrence l'association AL.

Mener des actions de sensibilisation en faveur de la promotion de la santé en expliquant aux populations le bien fondé de l'utilisation des MILDA et du maintien de la propreté de leur cadre de vie.

❖ **Au PNLP**

Assurer la formation continue du personnel de santé sur la prise en charge correcte du paludisme à travers des séminaires de formation, des conférences, etc.

Poursuivre la surveillance systématique de l'émergence de souches résistantes de *P. falciparum* par des études biennuelles.

❖ **Aux praticiens**

Surveiller la fréquence des échecs thérapeutiques et la notifier aux autorités compétentes car tout changement peut être le signe d'une modification de la sensibilité de *P. falciparum* à ces molécules.

❖ **A la population**

Respecter les prescriptions médicales par une grande observance du traitement afin d'éviter l'émergence de souches résistantes ;

Eviter l'automédication.

Références bibliographiques

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

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

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

2-**ALI IM, NETONGO PM, ATOGHO-TIEDEU B et al.** Amodiaquine-Artesunate versus Artemether Lumefantrine against Uncomplicated Malaria in Children Less Than 14 Years in Ngaoundere, North Cameroon: Efficacy, Safety, and Baseline Drug Resistant Mutations in *pfprt*, *pfmdr1*, and *pfdhfr* Genes. *Malar Res Treat.* 2013;2013:234683.

3-**ARIEY F, WITKOWSKI B, AMARATUNGA C et al.** A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria.

Nature. 2014; 505 (7481): 50-55.

4-**ASSI ADOU J., CABANNES R. ASSALE G. et al.** Paludisme et pédiatrie en Afrique subsaharienne. *Pub Med Af.* 1989;22 (100):37-41.

5-**AUBRY P.** Paludisme. Actualités 2006 (Consulté le 05 /03/2014)

<<http://www.medicinetropicale.free.fr/cours/paludisme :html.Juillet 2007>>.

6-**AWAD MI, ALKADRU A, BEHRENS R.H et al.** Descriptive study on the efficacy and safety of artesunate suppository in combination with other antimalarial in the treatment of severe malaria in SUDAN. *AmJ trop Med hyq.* 2003 Feb; 68(2):153-158.

7-**BARDER BE, WILLIAM T, GRIQQ MG, YEO TW, ANSTEY NM.** Limitations of microscopy to differentiate plasmodium species in a region co-endemic for *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi*. *Malar J.* 2013; 12:8.

8-**BASKO LK, RINGWALD DP.** Chimiorésistance du Paludisme: Problème de la définition et l'approche technique. *Cahiers Santé.* 2000; 10(1): 47-50.

9-**BEAUVAIS B., DEROUIN F., LARIVIERE M.** Parasitologie Médicale Paris : Ellipses 1987.P18-34.

10- **BEAVOGUI AH.** Rôle de l'apoptose dans la transmission de *Plasmodium falciparum*. 230p.

Th. Med.: Lyon.Univ Claude Bernard-Lyon1, 2010, 23.

11-**BERGAL S., NORES J.M., ROSENHEIM M.** Paludisme. Paris: Edition speciale, 1987. P 11-42.

12-**BOSSE-KEHIN D.** Evaluation du « BERI COS PHARM MALARIA pLDH » test rapide pour le diagnostic biologique du paludisme à Abidjan. 133p.

Th. Pharm: Abidjan. UnivCocody, 2008, 1309.

13-**BOUCHAUD O, DOUMBO O, GAYE O, et al.** Mémento thérapeutique du Paludisme en Afrique. 1^{ère} éd. Paris : Doin, 2008.124p.

14-**BOUREE P., TAUGOUDEAU PH., VANNG-ANH.** Le paludisme. Paris: Ed. Dopamine, 1993. 40p.

15-**BRICAIRE F., DANIS M., GENTILINI M.** Paludisme et grossesse.

Cahier Santé.1993 ; 3 (4) : 289-292.

16-**BRYSKIER A, LABRO MT.** Paludisme et médicaments. Paris : Arnette, 1988. 272 p.

17-**CARNEVALE. P.** La lutte antivectorielle et la lutte antipaludique. Bull Liaison Document OCEAC 1997; 30 (3) : 25-26.

18-**CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.**Atlanta. Cycle évolutif du *Plasmodium*, (consulté le 13/05/2010)

<<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>>.

19-CENTRE D'INFORMATION SUR LA SURVIE DE L'ENFANT. Bamako.

Utilisation de rideaux imprégnés dans la prévention du paludisme au Mali. *Organa/Basic* 1994;1-19.

20-CHAKOUR M., KOECK J., CHADLI M., et *al.* Diagnostic biologique rapide en contexte

Epidémiologique: Etat des lieux et perspectives. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2003, 33 : 396-412.

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-COTE D'IVOIRE. **Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique**. Programme National de Lutte contre le Paludisme. Rapport d'activités 2004. Abidjan : PNLP, 2004.

24-COTE D'IVOIRE. **Ministère de la Santé et de la lutte contre le SIDA**. Programme National de développement des activités pharmaceutiques. Recueil des protocoles thérapeutiques nationaux des pathologies. Abidjan : PNDAP, 2013.16p.

25-CÔTE D'IVOIRE. **Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA**. Arrêté n° 144/MSHP/CAB du 23 SEP. 2010 modifiant l'arrêté n°24/CAB/MSHP du 12 janvier 2007 portant institution 'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire.

26-COTE D'IVOIRE **MINISTERE DES INFRASTRUCTURES ECONOMIQUES**. Programme d'Urgence d'Infrastructure Urbaine. Etude stratégique pour la gestion des déchets solides dans le district d'Abidjan. Abidjan : *MIE*, 2011. (Consulté le 01/02/2015)

<<http://www.ppiaf.org>>.

27- COTE D'IVOIRE MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA. 6^{ème} Journée mondiale de lutte contre le paludisme en Côte d'Ivoire. OMS/MSLS 2013.

www.afro.int/fr/cote-divoire/press-materials/item/5524-6ème-journée-mondiale-de-lutte-contre-le-paludisme-en-côte-divoire.html.

28-COTE D'IVOIRE MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA(2012). Carte sanitaire 2010 de la Côte d'Ivoire, 248, 262,290p.

29-COTE D'IVOIRE MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA ,PNLP. Abidjan(2013) . Directives nationales de prise en charge du paludisme ; *version mai 2013.* P12-13 ;22-24.

30-COX F. History of human parasitology. Clin.MicrobialRev. 2001 : 15 (4): 594-612.

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

32-DANIS M., MOUCHET J. Médicaments antipaludiques. Paludisme. Paris, Ellipse, 1991.131-167

33- DE LA HOZ F., PORAS R., ROJAS DP et al. Artesunate + amodiaquine versus artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in the Colombian Pacific region: a non inferiority trial.

Rev Soc Bras Med Trop. 2012 Dec;45(6):732-738.

34-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>.

35-DIAGNOSTIC DU PALUDISME (Consulté le 30/05/10).

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

36- **DJAMAN JA.** Evaluation de la chimiorésistance de *Plasmodium* à différents antipaludiques (Chloroquine, quinine, sulfadoxine-pyriméthamine) et profil génétique des isolats correspondants dans la région d'Abidjan (Côte d'Ivoire). 174p.

Th. Med.: Paris, Univ Paris, 2003, 3158.

37-**DJIMDE M** Efficacité *in vivo* de trois antipaludiques (Sulfadoxine-Pyriméthamine, Méfloquine et Artéméther-Luméfántrine) dans le traitement du paludisme non compliqué chez les enfants de 6 à 59 mois à Koro (Mopti) .

Faculté de médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie.

Thméd: Bamako, 2009.

38- **DONDORP AM, NOSTEN F, YI P et al.** Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl Med.* 2009; 361(5): 455-467.

39-**DONDORP MA, FAIRHUST MR, SLUTSKER L, et al.** The threat of artemisinin-resistant malaria. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1073-1075.

40-**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.

Th. Pharm., Abidjan, 2005, 1046, 119p.

41- **ESHETU et al.** Open-label trial with artemether-lumefantrine against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria three years after its broad introduction in Jimma Zone, Ethiopia. *Malar J.* 2012 Jul 23;11:240. doi: 10.1186/1475-2875-11-240.

(Consulté le 06/06 /2015) <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824059>.

42-**FAYE B., KUETE T., KIKI-BARRO C. et al.** Multicentre study evaluating the non-inferiority of the new pediatric formulation of artesunate/amodiaquine versus artemether/lumefantrine for the management of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children in Cameroon, Ivory Coast and Senegal, *Malaria Journal* 2012, 11:433 (

<<http://www.malariajournal.com/content/11/1/433>>.

43-**GENTILINI M., DUFLO B.** Maladies parasitaires : paludisme. 4^e éd.

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

44-**GENTILINI M.** Maladies parasitaires: Paludisme. 5^e éd., 2^e tir actualisé.

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

45-**GENTILINI M., NOZAIS J-P.** Historique du paludisme. In: Danis M. Paludisme.

Paris: Ellipses, 1991. P 17-21.

46-**GENTILINI M.** Généralités. In : Danis M., Mouchet J. Paludisme.

Paris : Ellipses, 1991. P 13-16.

47-**GNANGBO U.** Evaluation de la sensibilité in vivo de *Plasmodium falciparum* à de 6 à 59 mois dans la commune d'Adzopé (CÔTE D'IVOIRE protocole OMS 1996).

Th. Pharm: Abidjan, 2004, 265.114p.

48-**GOLVAN Y. J.** Paludisme. 4^eème éd. Paris : Flammarion Médecine Science, 1993. p 239-275.

49-**HAMAINZA B., MASANINGAF., MOONGA H., et al.** Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine on treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* mono-infection in an area of high malaria transmission in Zambia.

Malaria journal 2014;13:430 doi:10.1186/1475-2875-13-430

<<http://www.malariajournal.com/content/13/1/430>>.

50-**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.

51-**IBRAHIUM A. M., KHIER M. M., OSMAN M. E. et al.** Adam I. 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.

52-**INSTITUT DE MEDECINE ET D'EPIDEMIOLOGIE APPLIQUEE.** Paris. Classification des antipaludiques : memento final paludisme. Paris : IMEA, 2008. P28.

53-**JANSSENS P.G.** Le procès du paludisme. J Trop Med Hyg. 1974; 77s: 39-46.

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

55-**KETTLE D.S.** Medical and veterinary entomology. 2ème éd. Wallingford: CAB International, 1995. 725p.

56-**KOKO A. L.** Evaluation in vivo de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'association amodiaquine-artésunate chez les enfants de huit mois à sept ans dans le district d'Abidjan (Abobo) (Protocole OMS de 28 jours). Th. Pharm : Abidjan 2008, 1181.

57- **KOUABENAN A.** Evaluation in vivo de l'efficacité de la chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois à l'hôpital général de TANDA (protocole OMS de 14 jours). Th. Méd., Abidjan, 2002, 3306, 145p.

58- **KOUTOUAN G** : rapport de l'enquête sur la vulnérabilité au choléra des ménages et quartiers précaire à Abidjan, action contre la faim janvier 2013. <www.etudier.com/sujets/la-Choléra/0>.

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

60-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.

61-LOUIS F. J. Problème de diagnostic de l'accès palustre. *Malaria.* 1997;(7):24-28.

62-MALVY D., DJOSSOUF, THIEBAUT R. *etal.* Plasmodies Malaria forme clinique, diagnostic *Encycl. Med. Chir, maladies infectieuses* 8-507-A 20, 2000 p16.

63-MARTINEZ-SALAZAR E, TOBON-CASTANO A, BLAIR S. Malaria en humanos por infección natural con *Plasmodium knowlesi*. *Boimédica.* 2012 ; 32(Suppl. 1): 121-130.

64-MAYXAY M, KHANTHAVONG M, CHANTHONGTHIP O *et al.* Efficacy of artemether-lumefantrine, the nationally-recommended artemisinin combination for the treatment of uncomplicated falciparum malaria, in southern Laos.

Malar J. 2012; (11) :184.

65-MENAN H., FAYE O., KUETE T *et al.* Comparative study of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin - piperaquine versus artemether - lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Cameroon, Ivory Coast and Senegal, *Malaria Journal* 2011, 10:185 (consulté le 11/09/2015)

<<http://www.malariajournal.com/content/10/1/185>>.

66-MENARD D., CHANER, BENEDET C *et al.* Whole genome sequencing of field isolates reveals a common duplication of the Duffy binding protein gene in Malagasy *Plasmodium vivax* strains.

Plos Negl Trop Dis. 2013; 7 (11): e2489.

67-MOUCHET J., ROBERT V., ACE P. *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.

68-**NANA L.** Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance des combinaisons artesunate+amodiaquine versus artemether-lumefantrine en prise non supervisée dans le traitement du paludisme simple à *plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois à Nanoro (Burkina Faso) 80p. : Ouagadougou 2010

<www.beep.ird.fr/collect/uouaga/index/assoc/M13038.dir/M13038.pdf>.

69-**NICOULET I, SIMON F, LE BRAS J.** Apparition de la Chloroquino-résistance du paludisme à *Plasmodium falciparum* en Côte d'Ivoire. Bull Epidemiol Hebd. 1997 ; 41 : 163.

70- **NIKIEMA W** .Evolution de l'efficacité du traitement de première ligne (Amodiaquine-Artesunate et Artemether-Lumefantrine) dans la lutte contre le paludisme simple au Burkina Faso de 2006 à 2010 (consulté le 09/09/2014)

<www.beep.ird.fr/collect/uouaga/index/assoc/M13111.dir/M13111.pdf>.

71-**NOEDL H, SE Y, SCHAECHER K, et al.**Evidence of artémisinine resistant malaria in western Cambodia. N Engl J .2008;359:2619-20.

72-**NZEYIMANA I, HENRY MC, DOSSOU-YOVO et al.**. Epidémiologie du paludisme dans le sud-est forestier de la Côte d'Ivoire (Région de Taï).

Bull Soc Pathol Exot.2002, 95:89-97.

73-**OGUIKE MC, BETSON M, BURKE M, et al.***Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* circulate simultaneously in African communities. Int J Parasitol 2011; 41(6-10):677-685.

74- **OGUTU B., JUMA E., OMOLLO R. et al.** Efficacy and safety of artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Kenyan children aged less than five years: results of an open-label, randomized, single-centre study. Malar J. 2014; 13: 33. Published online 2014 Jan 28. doi: [10.1186/1475-2875-13-33](https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-33). (Consulté le 08/08/2014)

<www.ncbi.nlm.nih.gov > ... > PubMed Central (PMC)>.

75-OKOLI C., MAMA C., UBAKA C. *et al.* Efficacy of artemether-lumefantrine combination in rural Nigeria November 2009. vol.12, no.1, 2012 the journal of applied research, 14p.

76-OMS. Genève. Le rapport sur le paludisme en Afrique. Genève : OMS, 2003. 38p

77-OMS. Genève. Planches pour le diagnostic du paludisme chez l'homme. Programmes d'action antipaludique. Genève : OMS, 1985. p 1-4.

78-OMS. Manuel pratique de la lutte anti larvaire dans les programmes. OMS : Genève ,1974. P: 205.

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

80-OMS. Genève. Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. Genève: OMS, 2003.

P1-67.

81-OMS. Comité d'experts du paludisme. Genève : 20ème rapport Genève: OMS, 2000. P1-82.

82-OMS. rapport 2014 sur le paludisme dans le monde, points essentiels 1p. (Consulté le 08/08/2014)

<www.who.int/malaria/.../world...2014/wmr-2014-points-essentiels.pdf>.

83-OMS centre des médias. Genève décembre 2014 (consulté le 02/02/2015)

<www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>.

84-ONU PROGRAMME DES NATIONS UNIES POUR LES ÉTABLISSEMENTS HUMAINS. Côte d'Ivoire. Profil urbain d'Abobo, 2012

<[http : www.unhabitat.org](http://www.unhabitat.org) >.

85-OURA A.M. Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association sulfalène/pyriméthamine/amodiaquine versus luméfántrine/artémether dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* dans le district d'Abidjan. 117p.

86- PAREEK A, CHANDURKAR N, SRIVASTAV V et al. Comparative evaluation of efficacy and safety of artesunate-lumefantrine vs. artemether-lumefantrine fixed-dose combination in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria.

Trop Med Int Health. 2013; 18(5):578-87.

87-PENALI L.K., BAMBA A. Panorama de la chloroquinorésistance du paludisme en Côte d'Ivoire. De 1987 à 1999 et place de la chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple en Côte d'Ivoire en l'an 2000. Extrait de : Symposium optimal, Abidjan 30/11/2000.

88-PLOWE CV. The evolution of drug-resistant malaria.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009; 103(1):S11-14.

89-POPULATION DU MONDE. Côte d'Ivoire (Consulté le 12/12/2014)

<populationsdumonde.com/fiches-pays/Côte-D'Ivoire >.

90- PRADINES B, DORMOI J, BRIOLANT S et al. La résistance aux anti-infectieux : la résistance aux antipaludiques.

Revue Francophone des Laboratoires. 2010; 422 : 51-62.

91-PREMJI. ZG. Coartem: the journey to the clinic. *Malar J.* 2009;12;8.

92-RASHEED et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine in uncomplicated *falciparum* malaria in Liberia. *J Pak Med Assoc.* 2011 Feb;61(2):131-4.

<www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21375159>.

93-**REBAUDET S.** Epidémiologie moléculaire et génétique des populations de *Plasmodium falciparum* dans l'archipel des Comores. Implications pour la lutte antipaludique. Marseille 2009 56p.

th. méd : Marseille, 2009. (Consulté le 31/07/2014)

<<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00514306/>>.

94-**ROUX J., BAUDON D., CARNEVALE M., et al.** La chimioprophylaxie collective du paludisme, ses objectifs, ses limites, ses difficultés. Méd Trop. 1983 ; 43,(4): 347-351.

95-**ROYAL PERTH HOSPITAL.** Malaria : historique (Consulté le 25/05/10) <www.rph.wa.gov.au/malaria/french/historique.html>.

96- **SALISSOU A., HALIMA BM., BOUREIMA S. et al.** Efficacité et tolérance de l'association artéméther-luméfántrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au Niger.

Journal Home. 2012; 14(1) (Consulté le 31/03/2015)

<www.ajol.info>.

97-**SARAKA K. S.** Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance des associations Amodiaquine/Artésunate (Camoquin plus®) versus Luméfántrine/artéméther (Coartem®) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Abidjan (Côte d'Ivoire). 154p

Th. Pharm.: Abidjan, 2009, 1343.

98-**SENE A.** pertinence du traitement présomptif de l'accès palustre non compliqué aux urgences de Dakar. Mars 2005 N°20, 64p, (Consulté le 10/03/2015)

<indexmedicus.afro.who.int/iah/fulltext/sene_aliou.pdf>.

99-**SISWANTORO H, RUSSELL B, RACLIFF A et al.** *In vivo* and *in vitro* efficacy of chloroquine against *Plasmodium malariae* and *P. ovale* in Papua, Indonesia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55 (1): 197.

100- **SONG J., TAN B., WANG Q. et al.** Randomized trials of artemisinin-piperaquine, dihydroartemisinin-piperaquine phosphate and artemether-lumefantrine for the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria in Cambodia-Thailand border area. *Malar J.* 2011 Aug 10;10:231. doi: 10.1186/1475-2875-10-231. (Consulté le 08/05/2015)

<www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827706>.

101-**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.

102-**SYLLA K., ABIOLA A., GAYE O. et al.** Monitoring the efficacy and safety of three artemisinin based-combinations therapies in Senegal: results from two years surveillance; (Consulté le 13/08/2015)

<www.biomedcentral.com/1471-2334/13/598>.

103-**TA TH, HISAM S, LANZA M, et al.** First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*. *Malar J.* 2014; 13: 68.

104- **TINTO H., DIALLO S., ZONGO I. et al.** Effectiveness of artesunate-amodiaquine vs. artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in nanoro, burkinafaso: a non-inferiority randomised trial. *Trop Med Int Health.* 2014 Apr;19(4):469-75. doi: 10.1111/tmi.12274. Epub 2014 Feb 5.

<www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24494602>.

105-**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.

106-**TOURE B., BICHET M., STERK E. et al.** Prévalence du paludisme dans l'aire de santé de Danga (province orientale de la RDC). Paris: Epicentre, 2013

(consulté le 25/06/2015).

<http://www.epicentre.msf.org/sites/preprod.epicentre.actency.fr/files/P_TOURE_poster.pdf>

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

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

Th. Pharma ; Abidjan,

2004, 979.

109- **UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE.** Le paludisme.2011 ; 25p (Consulté le 01/02/2015)

<<http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/campus-numeriques/campus-parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>>.

110- **WOLDEAREGAI T, KREMSNER P, KUN J, MORDMULLER B.** *Plasmodium vivax* malaria in Duffy-negative individuals from Ethiopia.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 2013; 107 (5): 328-331.

111-**WORLDWIDE ANTIMALARIAL RESISTANCE NETWORK (WWARN) AL DOSE IMPACT STUDY GROUP.** The effect of dose on the antimalarial efficacy of artemether+lumefantrine: a systematic review and pooled analysis of individual patient data.

Published online March 16, 2015. (Consulté le 28/09/2015)

<[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70024-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70024-1)>.

112-**YAVO W., MENAN EIH., VANGAH B. et al.** Efficacité et tolérance de l'association artésunate-méfloquine dans le traitement du paludisme simple à Abidjan.2009J. sci. pharm. biol. Vol.10, n°1 Ré2009 (Consulté le 12 /04 /2015)

<www.ufrspb.ci/cf/doc2_80.pdf>.

113-**YAVO W, ACKRA N, MENAN EIH et al.** Etude comparative de quatre techniques de diagnostic biologique du paludisme utilisées en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot.* 2002 ; 95: 238-240.

114-YAVO W., KONATE A., DJOHAN V. *et al.* Efficacy and Safety of Artesunate-Amodiaquine versus Artemether-Lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in sentinel Sites across Côte d'Ivoire. *Malaria Research and Treatment* Volume 2015, Article ID 878132, 8 pages. 2012 (Consulté le 17/09/2015)

<<http://dx.doi.org/10.1155/2015/878132>>.

115-YAVO W., FAYE B., KUETE T. *et al.* Multicentric assessment of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine compared to artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa. 2011

Malar J. 2011 ;Jul 20;10:198. doi: 10.1186/1475-2875-10-198.

116-YEKA A., DORSEY G., KAMYA R. *et al.* Comparaison de deux traitements du paludisme non compliqué artéméther-luméfántrine et dihydroartémisinine-piperaquine: un essai randomisé d'orientation de la politique sanitaire en Ouganda. *plosone* 3(6): e2390 doi:10.1371/journal.pone.0002390 Juin 2008 Volume 3 Issue 6 | e2190 (Consulté le 02/02/2015)

<www.plosone.org>.

117- YOUNOUSSOU K. Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine *versus* Amodiaquine+SulfadoxinePyriméthamine dans le traitement de l'accès palustre simple à Faladié (Cercle de Kati) Burkina-Faso, 2009 (Consulté le 08/08/2014)

<www.keneya.net/fmpos/theses/2009/med/pdf/09M161>.

118-ZONGO I., DORSEY G., ROUAMBA N. *et al.* Amodiaquine, sulfadoxine-pyriméthamine, and combination therapy for uncomplicated *P.falciparum* malaria: a randomized controlled trial from Burkina-faso.

Clin in infect Dis. 2007 Dec 1; 45(11):1453-1461. Epub 2007 Oct 22.

Annexes

(ANNEXE I)

PDN-CI 2013 NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT POUR L'ASSENTIMENT ECLAIRE

Titre du projet : « Efficacité thérapeutique des associations Artésunate + Amodiaquine *versus* Artéméther + Luméfantrine dans le traitement du paludisme simple et diversité génétique *Plasmodium falciparum* à Abidjan (Côte d'Ivoire) »

Introduction

Le médecin vous parlera de l'étude, donc s'il vous plaît assurez-vous de bien écouter ce qu'il va vous dire. Si vous avez des questions au sujet de quelque chose, s'il vous plaît demandez à votre médecin à tout moment.

A propos de l'étude

Vos médecins essaient de vous aider à guérir la fièvre du paludisme. Les médecins appellent votre problème "Le paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*". Le travail que nous faisons est de savoir si les médicaments qu'on vous donne habituellement pour traiter le paludisme sont encore bons pour vous guérir.

Nous voulons aussi savoir par quel mécanisme le *Plasmodium falciparum*, le parasite responsable de votre maladie, résiste parfois aux médicaments.

Déroulement de l'étude

Si vous acceptez de participer à l'étude, le Médecin vous examinera et vous posera quelques questions sur votre santé. On va vous prendre quelques gouttes de sang au bout du doigt pour voir si vous avez le paludisme. Si vous remplissez tous les critères pour participer à l'étude le Médecin vous prendra dans l'étude.

On va vous prendre deux tubes de sang d'environ une cuillère à café chacun pour faire des analyses supplémentaires pour voir l'état du foie, du rein et aussi étudier le parasite qui vous donne le paludisme.

Vous allez ensuite recevoir l'un des médicaments que l'on utilise habituellement pour traiter le paludisme. Il s'agit de l'artésunate-amodiaquine ou l'artéméther-luméfantrine. Il sera tiré au sort et vous sera administré par l'équipe sur le site de l'étude pendant les 3 premiers jours et on vous demandera de revenir le quatrième jour pour voir si vous n'avez plus de parasites dans le sang et faire des examens de sang.

Ensuite, on va vous suivre une fois par semaine pendant 3 semaines. Cela nécessite que vous reveniez à l'hôpital pour le suivi. Pendant ces rendez-vous le Médecin vous examinera, vous posera des questions sur votre état de santé et on prendra un peu de sang au bout du doigt pour voir si les parasites ne sont pas revenus.

Evènements indésirables

Le médicament que vous allez recevoir est habituellement bien toléré. Cependant, chez certaines personnes, il peut provoquer quelques troubles qui sont mineurs en général. Dites à vos parents et informez le médecin ouvertement de tous les signes ou malaises dont vous souffrez, après que vous ayez commencé votre traitement, même si vous n'êtes pas sûr que votre traitement est la cause de ces signes.

A propos de l'arrêt de l'étude

Nous vous remercions de votre participation à cette étude. Toutefois vous pouvez décider de ne plus participer et arrêter à tout moment. Il est dans votre droit de changer d'avis au sujet de votre participation, et ni votre médecin, ni vos parents ne seront en colère contre vous. Dans le cas où vous décidez d'arrêter l'étude, votre médecin vous expliquera un traitement alternatif pour vous.

(ANNEXE II)

FORMULAIRE D'ASSENTIMENT ECLAIRE

Titre du projet : « Efficacité thérapeutique des associations Artésunate + Amodiaquine versus Artéméther + Luméfantrine dans le traitement du paludisme simple et diversité génétique *Plasmodium falciparum* à Abidjan (Côte d'Ivoire) »

Si vous acceptez de participer à cette étude, s'il vous plaît écrivez votre nom / ou mettez votre empreinte ci-dessous:

Nom du participant/Empreinte du pouce du participant

Ecrire votre **nom/ ou mettre l'empreinte du pouce** signifie que :

- vous comprenez ce qui arrivera ou ce qui peut arriver dans l'étude ;
- vous acceptez de prendre le médicament qui vous sera donné ;
- vous prévoyez de faire ce qu'on attend de vous dans l'étude ;
- mais aussi vous savez que vous avez le droit de changer d'avis et de cesser de participer à l'étude après.

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 :

Signature du médecin investigateur : Date/...../2013

(ANNEXE III)

PDN-CI 2013

NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT

« Efficacité thérapeutique des associations Artésunate + Amodiaquine *versus* Artéméther + Luméfantrine dans le traitement du paludisme simple et diversité génétique de *Plasmodium falciparum* à Abidjan (Côte d'Ivoire) »

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 et sur la diversité génétique du principal agent responsable de cette maladie c'est-à-dire *Plasmodium falciparum*.

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 cités plus haut 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 de paludisme en Côte d'Ivoire. Ces médicaments sont donc disponibles dans toutes les pharmacies. Sachez aussi que cette étude est menée en parallèle dans deux autres sites de la ville d'Abidjan. Environ 120 patients (enfants et adultes) devraient y participer. Elle est réalisée dans le cadre d'un réseau international de recherche sur l'agent responsable du paludisme. Des études similaires sont actuellement réalisées dans neuf autres pays africains.

1. BUT DE L'ESSAI

Le but de cette étude est de nous assurer que les 2 médicaments utilisés pour traiter le paludisme en Côte d'Ivoire sont toujours efficaces, bien tolérés et de comprendre l'influence du *Plasmodium* sur les cas éventuels d'échec au traitement.

2. ENCADREMENT ET PROTECTION DES PATIENTS

Cette étude est conforme aux recommandations internationales et nationales sur la recherche.

A tout moment, vous pourrez joindre l'investigateur principal: Pr. YAVO William (Tél 02 68 30 00) ou le Vice-président du Comité National d'Ethique et de Recherche, le Pr. YEO Souleymane (Tél 05 03 43 48).

Ce protocole a été soumis le 14 août 2013 au Comité National d'Ethique et de Recherche de Côte d'Ivoire qui a émis un avis favorable.

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.

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 + Luméfántrine. 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 + luméfántrine) afin de recevoir votre traitement. Ensuite, vous reviendrez voir le médecin le matin des 4ème, 7ème, 14ème, 21ème et 28ème 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 déterminer le nombre des parasites contenus dans votre sang.

Au 1er jour de visite, un prélèvement de sang équivalent à deux cuillères à café sera effectué

pour mesurer certaines constantes biologiques et réaliser des tests de génétique du parasite. Ces derniers se feront à l'institut Sanger en Angleterre vers lequel seront acheminés les éléments du parasite présent dans votre sang. Ils ne concerneront que le parasite responsable de votre maladie c'est-à-dire *Plasmodium falciparum*.

Le 4ème jour, un prélèvement de sang équivalent à une cuillère à café sera également effectué pour mesurer les mêmes constantes biologiques qu'au 1er jour pour apprécier leur évolution.

3.3. SURVEILLANCE DE LA TOLERANCE

Les médicaments que vous allez recevoir sont ceux qui sont habituellement utilisés pour traiter le paludisme. Ils peuvent quelques fois entraîner des maux de ventre, des vomissements, un manque d'appétit, un étourdissement, une fatigue, des démangeaisons. Ces signes sont en général légers.

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, si vous avez un souci de santé de quelque nature que ce soit pendant les 28 jours de suivi, veuillez nous contacter immédiatement.

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, par uniquement des représentants du Centre de Génomique de l'Université d'Oxford et du Comité National d'Ethique à des fins de validation, d'audit ou d'inspection.

5. AVANTAGES

Durant l'étude, 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. En participant à cette étude, vous contribuerez à avoir des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments recommandés pour le traitement du paludisme simple en Côte d'Ivoire. Par ailleurs, votre participation permettra de comprendre l'influence du *Plasmodium* sur les cas d'échec au traitement du paludisme. A partir de ces informations, les scientifiques pourront développer de nouveaux moyens pour

(ANNEXE IV)

Efficacité thérapeutique des associations Artésunate + Amodiaquine *versus* Artéméther + Luméfantrine dans le traitement du paludisme simple et diversité génétique de *Plasmodium falciparum* à Abidjan (Côte d'Ivoire)

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Je soussigné(e) :.....

Nom et Prénoms:.....

Adresse :.....

Accepte par la présente de participer à la recherche intitulée :

« Efficacité thérapeutique des associations Artésunate + Amodiaquine *versus* Artéméther + luméfantrine dans le traitement du paludisme simple et diversité génétique *Plasmodium falciparum* à Abidjan (Côte d'Ivoire)»

conduite par le Professeur YAVO William (investigateur principal).

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 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 une copie de ce formulaire et j'accepte de participer au présent protocole.

Fait à le / / 2013

Signature du patient :.....

Nom et Prénoms du Témoin :.....

Contact du témoin :

Signature du témoin :.....

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 :.....

Signature du médecin investigateur :..... Date / / 2013

RESUME

JUSTIFICATION : La récente émergence dans l'Ouest du Cambodge de souches résistantes de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine a suscité beaucoup d'inquiétudes quant aux risques d'extension de ce problème voire de la perte de l'efficacité des CTA en Afrique et particulièrement en Côte d'Ivoire. A l'initiative du Centre de recherche et de lutte contre le paludisme de l'INSP, une étude prospective à visée expérimentale, non comparative a été réalisée dans la ville d'Abidjan sur trois sites (Abobo, Koumassi et Yopougon).

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance de l'association Artéméther-Luméfantrine chez les patients consultant dans un centre de santé pour un accès palustre simple à *P. falciparum*.

MATERIEL ET METHODES : Cette étude s'est étendue sur la période allant du 04 septembre 2013 au 27 mars 2014 dans trois centres de santé repartis sur les trois sites. Tous les patients d'âge supérieur à 2 ans présentant une mono-infestation à *Plasmodium falciparum* avec une densité parasitaire allant de 2000 à 200 000 trophozoïtes/ μ l de sang et ayant accepté de participer à l'étude ont été inclus. La combinaison AL a été administrée pendant 3 jours en prise assistée. Des contrôles cliniques et parasitologiques ont été faits à J1, J2, J3, J4, J7, J14, J21 et J28, selon le protocole OMS de 28 jours. Des examens hématologiques et biochimiques réalisés à J1 et J4 ont permis d'évaluer la tolérance biologique du médicament.

RESULTATS : Au total, 59 patients ont été inclus dans l'étude. Un sex-ratio de 0,55 a été trouvé, avec un âge moyen de 16,9 (écart type de 15,7).

La Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) après correction moléculaire était de 98,1%, avec un taux de clairance parasitologique de 33,9 heures, et une clairance thermique de 44,4 heures.

Il a été noté une bonne tolérance globalement chez 90,6% des patients. Au niveau des paramètres biochimiques et hématologiques nous avons observé une diminution de la bilirubinémie et une normalisation du taux de plaquettes.

CONCLUSION : les résultats de notre étude montrent que l'association artéméther-luméfantrine demeure efficace et bien tolérée dans le traitement du paludisme simple à Abidjan.

MOTS CLES : Paludisme, artéméther, luméfantrine, *Plasmodium falciparum*, Côte d'Ivoire