



N° 1833/17

Année : 2016 – 2017

# **THESE**

Présentée en vue de l'obtention du

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

Par

**LAH GUE HERVE**

**Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de  
l'association Artémether-Luméfantrine  
dans le traitement de l'accès palustre simple  
à *Plasmodium falciparum* à Abengourou  
(Côte d'Ivoire) en 2016**

*Soutenue publiquement le 08/05/2017.*

**Composition du jury**

Président : Madame AKE Michèle, Professeur Titulaire  
Directeur de Thèse : Monsieur MENAN Eby Ignace Hervé, Professeur Titulaire  
Assesseurs : Monsieur ABROGOUA Danho Pascal, Maître de Conférences Agrégé  
: Monsieur KASSI Kondo Fulgence, 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 †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

## **II- ADMINISTRATION**

Directeur:	Professeur KONE BAMBA Diéneba
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 Analytique, Contrôle de Qualité
MENAN Eby Ignace Hervé	Parasitologie-Mycologie

MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale
<b>2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES</b>	
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
BONY François Nicaise	Chimie Analytique
DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
DJOHAN Vincent	Parasitologie-Mycologie
Mmes IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique

SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie

POLNEAU VALLEE Sandrine Mathématiques-Statistiques

### 3- MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

### 4- MAITRES ASSISTANTS

MM ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie

Mmes AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie

AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique

M ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie-Mycologie

Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie-Mycologie

M CLAON Jean Stéphane Santé Publique

Mme FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie

M KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie

Mmes KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie

KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie

M MANDA Pierre Toxicologie

Mmes SANGARE Mahawa Biologie Générale

VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie

M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

### 5- ASSISTANTS

MM ADIKO Assi Aimé Césaire Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie

AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie

Mmes ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation

APETE Sandrine Bactériologie-Virologie

AYE YAYO Mireille Hématologie

BEDIAKON née GOKPEYA Kemontingni Santé Publique

MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU née N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé 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 André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mmes	N'GUESSAN née AMONKOU Anne C.	Législation
	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca	Hématologie
M	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique

	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
	TANOI née BEDIA Akoua Valérie	Parasitologie-Mycologie
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
Mme	YAPO née YAO Carine Mireille	Biochimie

#### **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	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu	GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu	ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu	COULIBALY Sabali	Assistant
Feu	TRAORE Moussa	Assistant
Feu	YAPO Achou Pascal	Assistant

#### **IV- ENSEIGNANTS VACATAIRES**

##### **1- PROFESSEURS**

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	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.	AHOUSSE 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	Maître de Conférences Agrégé
OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
LATHRO Joseph Serge	Assistant
APETE Yah Sandrine épouse TAHOU	Assistante
KRIZO Gouhonnon Anne-Aymone	Assistante
DJATCHI Richmond Anderson	Assistant

## **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.	Professeur Titulaire
AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs YAYO Sagou Eric	Maître-assistant
KONAN Konan Jean Louis	Assistant
KONE Fatoumata	Assistante
KOFFI Akissi Joelle épouse SIBLI	Assistante
YAPO née YAO Carine Mireille	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	Maître-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
ADIKO Assi Aimé Césaire	Assistant
DONOU née N'DRAMAN Aha Emma	Assistante

### **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
AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé

BROU Amani Germain	Assistant
KPAIBE Sawa André Philippe	Assistant
TRE Eric Serge	Assistant

#### **V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeur OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs KACOU Alain	Assistant
N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Assistant
COULIBALY Songuigama	Assistant
SICA née DIAKITE Amelanh	Assistante

#### **VI-PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur MENAN Eby Ignace Hervé	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistante
KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
VANGA ABO Henriette	Maître-Assistante
ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
KONATE Abibatou	Maître-Assistante
TANOI née BEDIA Akoua Valérie	Assistante

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

Professeur KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeurs AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé

	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	N'GUESSAN Alain	Assistant
	BOKA Paule Mireille épse A.	Assistante
	N'GUESSAN Kakwopko C.	Assistante
	TUO Awa Nakognon	Assistante
	N'GUESSAN née AMONKOU A.C.	Assistante

**VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE**

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

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

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

**X- PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
		Chef du Département
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-Assistante

**XI- SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef du Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
	MANDA Pierre	Maître-assistant
	DIAKITE Aïssata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant
	BEDIAKON née GOKPEYA K.M.	Assistante
	KOUAME Jérôme	Assistant

# **A NOS MAÎTRES ET JUGES**

## A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

### **Madame le Professeur AKE MICHELE**

- Docteur en pharmacie ;
- DESS en Nutrition, Diététique et Contrôle des Aliments Université Paris XI ;
- DEA option Sciences des aliments de l'université de Montpellier I, option sciences des aliments ;
- Doctorat de l'Université de Montpellier I, option Sciences des Aliments ;
- Professeur Titulaire en chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;
- Pharmacien chef de la pharmacie et du laboratoire de nutrition de l'INSP d'Abidjan ;
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie ;
- Membre de l'Association of Official Analytical Chemists (AOAC) ;
- Membre de la Société des Experts Chimistes de France.

*Cher Maître,*

*Nous sommes marqués par votre grande modestie et très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. En effet, heureux d'avoir bénéficié de vos qualités d'enseignant méticuleux, rigoureux et avisé durant notre parcours universitaire; vous avez toujours suscité notre admiration.*

*Nous vous prions de trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre profonde reconnaissance.*

***Que DIEU vous benisse !***



## A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

### **Monsieur le Professeur MENAN EBY IGNACE HERVE**

- *Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Chef du département de Parasitologie – Mycologie – Zoologie – Biologie Animale de l'UFR SPB ;*
- *Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Montpellier I (Thèse unique, PhD) ;*
- *Directeur du Centre de Diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) ;*
- *Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire ;*
- *Officier supérieur (Colonel) du Service de Santé des Armées de la RCI ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993) ;*
- *Lauréat du prix PASRES-CSRS des 3 meilleurs chercheurs ivoiriens en 2011 ;*
- *Membre du Conseil Scientifique de l'Université FHB ;*
- *Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire ;*
- *Vice-Président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP ;*
- *Ex- Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM) ;*
- *Vice-Président de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP) ;*
- *Membre de la Société Française de Parasitologie ;*
- *Membre de la Société Française de Mycologie médicale ;*

*Cher Maître,*

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

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

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

**Que DIEU vous comble de toutes ses grâces !**

## A NOTRE MAITRE ET JUGE

### **Monsieur le Professeur *ABROGOUA DANHO PASCAL***

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

*Cher Maître,*

*C'est avec joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Votre présence est pour nous un honneur, vous qui nous avez impressionné pendant toutes ces années, par vos compétences, votre simplicité, votre amour du travail bien fait et surtout votre humilité.*

*Puisse ce travail être le témoignage de notre grande considération.*

**Que DIEU vous bénisse !**

## A NOTRE MAITRE ET JUGE

### **Monsieur le Docteur KASSI KONDO FULGENCE**

- *Docteur ès Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Montpellier ;*
- *Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody ;*
- *Maître-assistant au département de Parasitologie – Mycologie – Zoologie – Biologie Animale;*
- *Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Bactériologie et d'Hématologie) ;*
- *Titulaire d'un DEA (Diplôme d'étude Approfondie) de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie ;*
- *Pharmacien-biologiste au Centre de Diagnostic et de Recherches sur le Sida et les autres maladies opportunistes (CeDReS, CHU de Treichville);*
- *Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Concours d'Internat 2004) ;*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM) ;*
- *Membre de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP).*

*Cher Maître,*

*C'est avec joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Votre présence est pour nous un honneur, veuillez trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.*

***Que DIEU vous assiste dans tous vos projets.***

## SOMMAIRE

	Pages
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>XXVIII</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>XXIII</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>XXIV</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME.....</b>	<b>5</b>
<b>I-DEFINITION.....</b>	<b>6</b>
<b>II-HISTORIQUE.....</b>	<b>6</b>
<b>III-EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>8</b>
<b>IV-IMMUNITE DANS LE PALUDISME .....</b>	<b>33</b>
<b>V-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME .....</b>	<b>34</b>
<b>VI-DIAGNOSTIC CLINIQUE .....</b>	<b>37</b>
<b>VII-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE. ....</b>	<b>40</b>
<b>VIII-MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES.....</b>	<b>45</b>
<b>IX-POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME .....</b>	<b>47</b>
<b>X-CHIMIORESISTANCE .....</b>	<b>53</b>
<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>68</b>
<b>CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>69</b>
<b>CHAPITRE II: RESULTATS.....</b>	<b>85</b>
<b>CHAPITRE III: DISCUSSION .....</b>	<b>101</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>112</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>115</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>117</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>134</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>AL</b>	: Artémether/Luméfantrine
<b>ASAQ</b>	: Artésunate/Amodiaquine
<b>CeDRoS</b>	: Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses
<b>CHR</b>	: Centre Hospitalier Régional
<b>CTA</b>	: Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés de l'Artémisinine
<b>EDTA</b>	: Ethylène Diamine Tétra Acétique
<b>ECT</b>	: Echec Clinique Tardif
<b>EPT</b>	: Echec Parasitologique Tardif
<b>ET</b>	: Echec Therapeutique
<b>FS</b>	: Frottis Sanguin
<b>GE</b>	: Goutte Epaisse
<b>MSLS</b>	: Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA
<b>NFS</b>	: Numération Formule Sanguine
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>PNLP</b>	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
<b>PDV</b>	: Perdu De Vue
<b>QBC</b>	: Quantitative Buffy Coat
<b>RCPA</b>	: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate
<b>SP</b>	: Sulfadoxine/Pyriméthamine
<b>TDR</b>	: Test de Diagnostic Rapide
<b>TPI</b>	: Traitement Préventif Intermittent
<b>Tpz/<math>\mu</math>l</b>	: Trophozoïte par microlitre

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> <i>Plasmodium falciparum</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	11
<b>Figure 2:</b> <i>Plasmodium vivax</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	14
<b>Figure 3:</b> <i>Plasmodium ovale</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	16
<b>Figure 4:</b> <i>Plasmodium malariae</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	18
<b>Figure 5:</b> <i>Plasmodium knowlesi</i> à divers stades de développement -----	21
<b>Figure 6:</b> Anophèle femelle -----	24
<b>Figure 7:</b> Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> -----	28
<b>Figure 8:</b> Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2015 -----	32
<b>Figure 9:</b> Goutte épaisse (A) et frottis sanguin (B) -----	43
<b>Figure 10:</b> Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de <i>Plasmodium falciparum</i> -----	55
<b>Figure 11:</b> Situation géographique de la ville d'Abengourou -----	71
<b>Figure 12:</b> Profil de l'essai -----	87
<b>Figure 13:</b> Evolution de la température moyenne au cours du suivi -----	91
<b>Figure 14:</b> Répartition des sujets suivant le temps de la clairance thermique -----	92
<b>Figure 15:</b> Evolution de la densité parasitaire moyenne au cours du suivi -----	93
<b>Figure 16:</b> Répartition des sujets suivant le temps de clairance parasitaire -----	94
<b>Figure 17:</b> Evolution du pourcentage des porteurs de gamétocyte -----	95
<b>Figure 18:</b> Evaluation de la tolérance globale -----	100



## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b>	: Médicaments antipaludiques -----	46
<b>Tableau II</b>	: Traitement de relais après administration parentérale d'antipaludique-----	49
<b>Tableau III</b>	: Chimio prophylaxie du paludisme chez les sujets provenant des zones non impaludées-----	52
<b>Tableau IV</b>	: Composition du médicament de l'étude -----	76
<b>Tableau V</b>	: Posologie de l'association Artémether 20mg/Luméfantrine 120mg selon le Poids-----	78
<b>Tableau VI</b>	: Planning des visites-----	79
<b>Tableau VII</b>	: Nombre de sujets correctement suivis-----	86
<b>Tableau VIII</b>	: Récapitulatif des caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologique des sujets suivis -----	88
<b>Tableau IX</b>	: Proportion des signes cliniques à l'inclusion -----	90
<b>Tableau X</b>	: Réponse thérapeutique de l'artémether/luméfantrine à J28 en analyse en intention de traiter-----	96
<b>Tableau XI</b>	: Réponse thérapeutique de l'artémether/luméfantrine à J28 en analyse en per protocole-----	96
<b>Tableau XII</b>	: Réponse thérapeutique de l'artémether/luméfantrine à J42 en analyse en intention de traiter-----	97
<b>Tableau XIII</b>	: Réponse thérapeutique de l'artémether/luméfantrine à J42 en analyse en per protocole-----	97
<b>Tableau XIV</b>	: Evolution des taux moyens des paramètres biologiques-----	99

# INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie endémo-épidémique qui fait partie des plus vieilles affections de l'humanité. Il constitue, dans les pays les plus pauvres, une cause très importante de mortalité infantile [13]. Cette parasitose sévit dans environ 91 pays et territoires du monde [99].

En 2015, environ 212 millions de cas de paludisme ont été estimés et 429.000 décès étaient imputables à cette affection. Entre 2010 et 2015, l'incidence du paludisme a diminué d'au moins 40% dans 40 des 91 pays et territoires où la transmission du paludisme reste active. Cette estimation représenterait une avancée importante pour l'Assemblée mondiale de la santé qui, dans sa Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030, vise à réduire au plan mondial l'incidence du paludisme et la mortalité associée d'au moins 90% par rapport à 2015 [99].

Toutefois, 92% des décès attribués au paludisme surviennent dans la région Afrique de l'OMS (l'Organisation Mondiale de Santé) [99] et principalement chez les enfants [123]. En effet, le nombre de décès dû au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans représente 70% du nombre total de décès [99]. Il en est même la 3<sup>e</sup> cause de mortalité [96] tuant un enfant toutes les deux minutes [99]. Plus de 60% des consultations externes et 30 à 50% des hospitalisations en Afrique lui sont liés [95].

En Côte d'Ivoire, le paludisme représente la première cause de morbidité avec une incidence de 114,54 pour 1000 dans la population générale et 389 pour 1000 chez les enfants âgés de moins de 5 ans. A l'instar des enfants de moins de 5ans, les femmes enceintes représentent également un groupe vulnérable [108].

Avec l'apparition et l'extension de la chloroquino-résistance, le paludisme à *Plasmodium falciparum* constitue davantage un problème de santé publique.

C'est ainsi que l'arrivée des dérivés d'Artémisinine dans l'arsenal thérapeutique des antipaludiques a ouvert de nouvelles perspectives. En effet, ces médicaments permettent une réduction rapide de la biomasse parasitaire [107;122].

Aussi, depuis janvier 2002, l'OMS recommande-t-elle les Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) pour le traitement du paludisme non compliqué [3]. Cette initiative a été reprise en Côte d'Ivoire par le Programme National de Lutte contre Paludisme (PNLP) en Avril 2005. Depuis Mai 2013, le ministère de la santé et de lutte contre le SIDA a institué un nouveau schéma thérapeutique national de prise en charge du paludisme.

Ce schéma prend en compte l'utilisation des CTA [108]. Ces différentes combinaisons ont fait l'objet de plusieurs études dans le monde et en Côte d'Ivoire et se sont révélées très efficaces et bien tolérées [2;4;110;121]. Ces médicaments sont gratuitement délivrés, depuis 2010, dans les centres de santé publique du pays pour le traitement des cas confirmés de paludisme simple.

Cependant, des cas de résistance aux dérivés de l'Artémisinine ont été déjà observés en Asie du Sud-est à la de frontière Thaïlano-Cambodgienne [38;124]. Aussi, récemment en 2013, un cas de souche résistante de *Plasmodium falciparum* contractée en Guinée Equatoriale a été rapporté [81]. Ceci fait craindre ainsi le risque d'une extension de ce phénomène à toute l'Afrique comme ce fut le cas pour la chloroquine. Cette situation constitue donc une réelle menace pouvant ruiner les succès de la lutte antipaludique [105].

De ce fait, il importe de surveiller régulièrement l'efficacité des CTA pour contrôler d'éventuels cas de résistance. A cet effet, après quelques années d'utilisation à large échelle de ces médicaments en Côte d'Ivoire, le PNLN a initié depuis 2012 des études bi-annuelles d'évaluation de leur efficacité sur des sites sentinelles de surveillance de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* (Abengourou, Abidjan, Korhogo, Man, San-Pedro et

Yamoussoukro). Ainsi, des études réalisées en 2012 et 2014 ont réaffirmé l'efficacité de ces dérivés d'Artémisinine.

C'est dans le cadre d'une réévaluation de l'efficacité de ces molécules, que cette étude a été effectuée dans la ville d'Abengourou au compte de l'étude du PNLP de 2016.

L'objectif général était d'évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance de l'association Artémether-Luméfántrine chez les patients consultant dans un centre de santé pour un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*.

Les objectifs spécifiques visaient à:

- déterminer la proportion d'échecs thérapeutiques et de réponses adéquates de l'association Artémether-Luméfántrine,
- mesurer les temps de clairance thermique et parasitaire au cours du suivi,
- déterminer la tolérance clinique et biologique de l'association Artémether-Luméfántrine,
- déterminer l'évolution du portage gamétocytaire.

Notre travail sera présenté en 2 grandes parties:

- la première sera consacrée à la revue de la littérature sur le paludisme,
- tandis que la seconde partie comportera les résultats de notre étude, la discussion qui en découle ainsi que la conclusion et les recommandations.

Première partie :

REVUE DE LA LITTERATURE SUR  
LE PALUDISME

## **I- DEFINITION**

Endémie parasitaire, le paludisme (du latin palus= marais) ou malaria (de l'italien malaria = mauvais air) est une érythrocytopathie fébrile due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre de moustiques femelles infestées du genre *Anopheles* [33].

## **II- HISTORIQUE**

Le paludisme est une maladie très ancienne, et on pense que l'homme préhistorique a dû en souffrir. Dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais Pontins, autour de Rome et son nom a été tiré de l'italien (malaria ou "mauvais air"). Il était aussi connu sous le nom de fièvre romaine [49].

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

### **II-1-AU PLAN CLINIQUE**

Les symptômes de fièvre intermittente ont été décrits par Hippocrate au V<sup>ème</sup> 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 [32].

Au II<sup>ème</sup> siècle avant Jésus Christ, les Grecs et les Romains avaient déjà établi un lien entre les fièvres intermittentes et la proximité des marécages [70].

**Avicenne** et **Avenzoar** décrivent la splénomégalie palustre et envisagent, après les Romains, le rôle du moustique dans la transmission palustre [47].

### **II-2-AU PLAN PARASITOLOGIQUE [26;44;45]**

En 1878, l'hématozoaire du paludisme fut découvert par **Alphonse LAVERAN**, médecin militaire français, à Bône, en Algérie (maintenant devenu ANNABA). Cette découverte fut confirmée à Constantine (Algérie) en 1880 par l'observation d'une exflagellation. Il démontre la nature parasitaire de

l'affection en détectant l'agent pathogène dans le sang des patients atteints de fièvre intermittente : le *Plasmodium*.

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

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

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

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

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

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

En 1948, **Shortt** et **Garnham** décrivent l'étape intra-hépatique du développement du parasite dans l'organisme humain [46].

Une cinquième espèce (*Plasmodium knowlesi*) est décrite depuis peu en Asie du Sud-est [24].

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

### **II-3-AU PLAN THERAPEUTIQUE**

En 1630, **Don Francisco Lopez** apprend des indiens du Pérou (Amérique du sud), les vertus de l'écorce du quinquina « l'arbre à fièvre » [44]. En 1820, les pharmaciens **Pierre Joseph Pelletier** et **Bienaimé Caventou** isolent et identifient chimiquement l'alcaloïde actif du quinquina : la Quinine [45].

En 1891, **Erlich** et **Guttman** observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène [23].



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

**Andersa** synthétisa, en 1934, des dérivés amino-4-quinoléines dont la Sentoquine et la Chloroquine.

En 1934, la synthèse de l'Amodiaquine constitue, avec la Chloroquine, la base de la thérapeutique antipalustre.

**Curd et al. [26]** mettent en évidence l'activité antimalarique de certains biguanides ; la première molécule synthétisée est le Proguanil.

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

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

En 1971, ces travaux aboutissent à la naissance de la Méfloquine et de l'Halofantrine.

En 1972, les chercheurs de l'Institut de Shanghai, sous la direction de la pharmacologue **Youyou Tu**, mettent en évidence l'activité antiplasmodiale d'un extrait d'*Artemisia annua L.*, l'Artémisinine ou quinghaosou [16].

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

En 1983, des tentatives de vaccination antipalustre sont envisagées.

### **III- EPIDEMIOLOGIE**

#### **III-1-AGENT PATHOGENE**

Il existe six 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 [22;102].

### III-1-1-CLASSIFICATION

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

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

Cinq espèces sont pathogènes chez l'Homme [22]:

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

Cependant un cas de contamination accidentelle par *Plasmodium cynomolgi* a été observé chez un technicien travaillant dans un laboratoire de recherche où était entretenu le cycle de cette espèce [39].

### III-1-2-SPECIFICITES

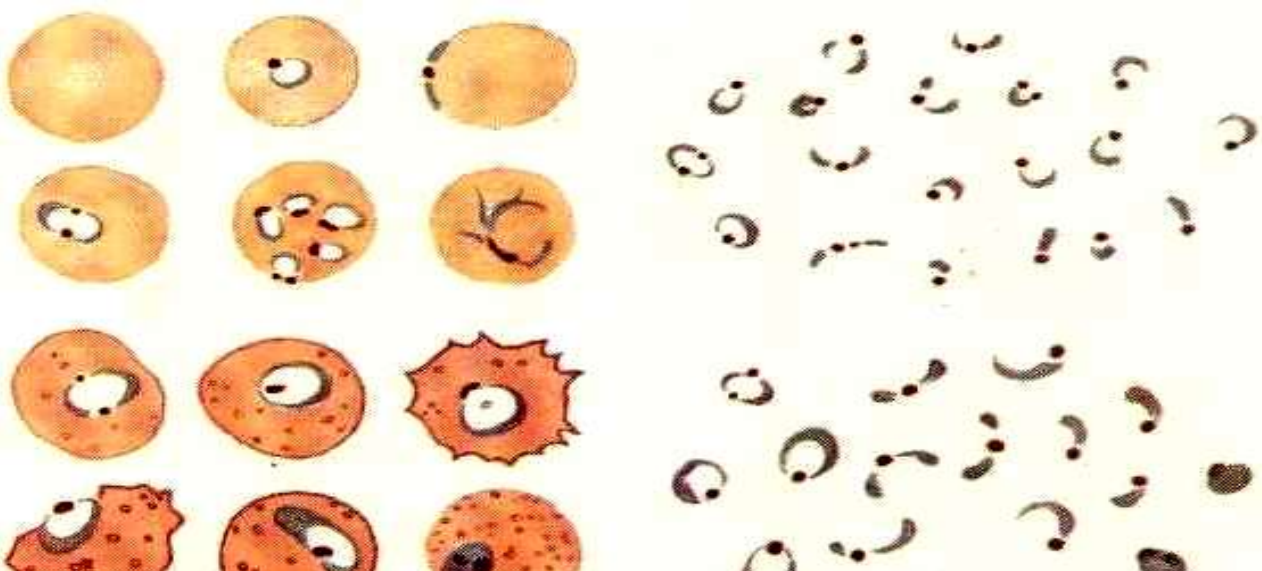
#### III-1-2-1-*Plasmodium falciparum*

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

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

Son évolution se fait sans rechute à distance et sa longévité est de 2 mois en moyenne (mais peut atteindre 6 mois ou même 1 an) [47]. Ses critères diagnostiques (**figure 1**) sont les suivants:

- il parasite toutes les hématies quels que soient l'âge, la taille et la forme;
- les hématies parasitées sont de taille normale;
- les trophozoïtes en forme d'anneau apparaissent fins et graciles : on dit qu'ils ont un aspect en bague de chaton. Il peut en avoir deux ou trois à l'intérieur d'une hématie : c'est le polyparasitisme;
- certains trophozoïtes peuvent avoir deux noyaux;
- les schizontes et les rosaces ne sont, en général, pas visibles dans le sang périphérique;
- les schizontes possèdent 8 à 24 noyaux;
- les gamétocytes sont en forme de banane ou de faucille d'où le nom de cette espèce plasmodiale;
- des tâches de Maurer peuvent être présentes dans les hématies parasitées [28];
- le frottis est monotone.



**Figure 1:** *Plasmodium falciparum* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [94]

### **III-1-2-2-*Plasmodium vivax***

Cette espèce est moins répandue que *Plasmodium falciparum*. Elle est à l'origine d'une fièvre tierce bénigne et se rencontre du 37<sup>e</sup> degré de latitude nord au 25<sup>e</sup> degré de latitude sud.

Son cycle exo-érythrocytaire dure 15 jours en moyenne et peut atteindre 9 mois. Ce parasite évolue avec des rechutes à distance dues à la présence des

hypnozoïtes hépatiques. La schizogonie endo-érythrocytaire dure 48 heures. Sa longévité est de 3 à 4 ans [47].

*Plasmodium vivax* parasite surtout les hématies jeunes (réticulocytes). La quasi-absence de *Plasmodium vivax* en Afrique était vue comme la conséquence de l'absence d'expression de l'antigène DUFFY au niveau des Globules Rouges de ces populations africaines. Cependant, de récentes études mettent en évidence que la présence dans un même lieu des sujets DUFFY négatifs et des sujets DUFFY positifs, associée à une prévalence relativement élevée d'infection à *Plasmodium vivax* fournit des conditions pour que *Plasmodium vivax* puisse infecter les sujets DUFFY négatifs [76].

Les critères diagnostiques du paludisme à *Plasmodium vivax* (**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 [28];
- le frottis sanguin est panaché avec la présence simultanée dans le sang périphérique de toutes les formes de division du parasite.



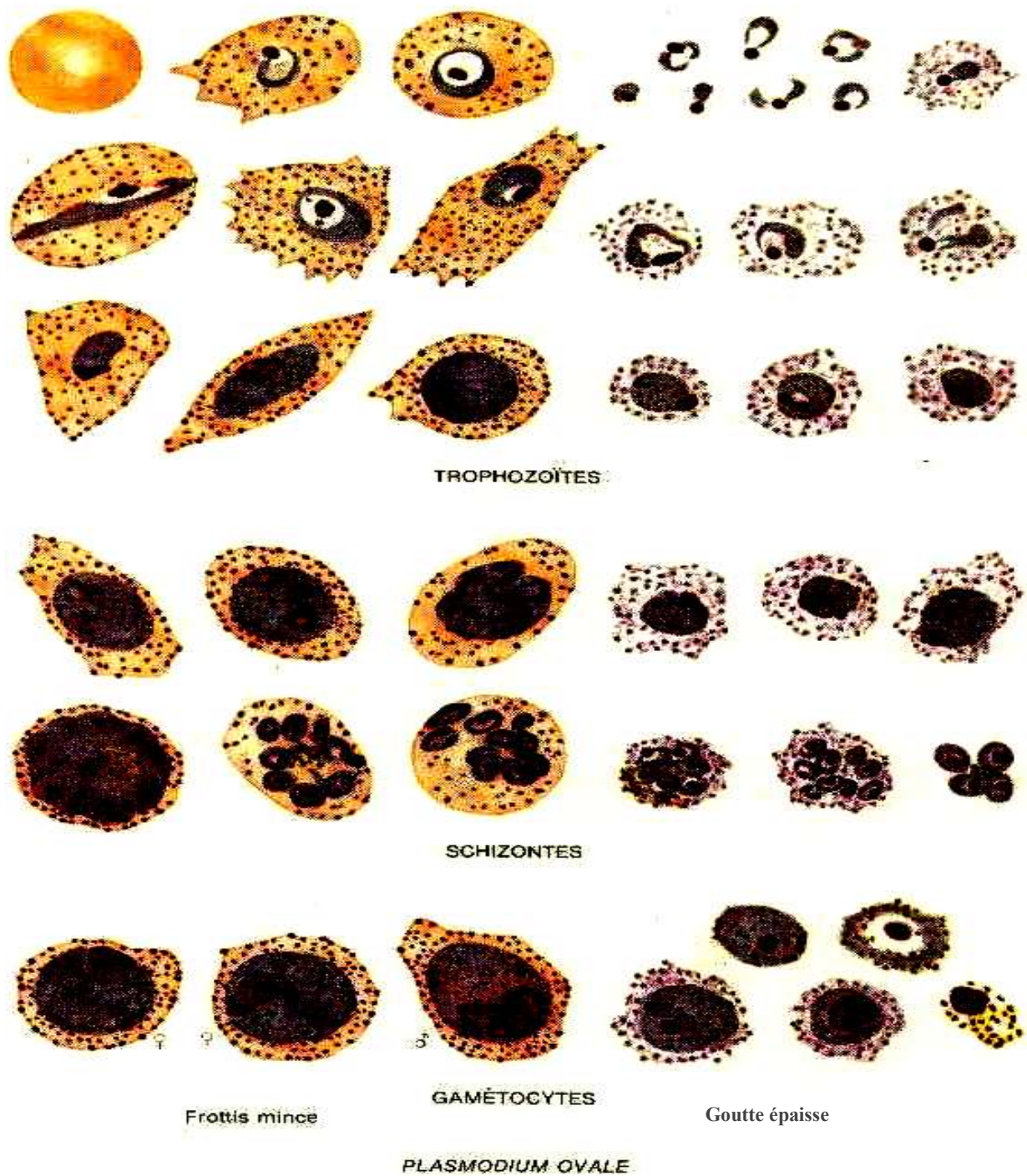
**Figure 2:** *Plasmodium vivax* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [94]

### ***III-1-2-3-Plasmodium ovale***

Il est assez proche de *Plasmodium vivax*. Il est responsable d'une fièvre tierce bénigne. Sa longévité est grande (environ 5 ans). Son cycle endo-érythrocytaire dure 48 heures. Il évolue également avec des rechutes à distance dues aux hypnozoïtes hépatiques. Il parasite les hématies jeunes. Il est localisé surtout en Afrique, notamment en Afrique occidentale et centrale [47].

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

- les hématies parasitées sont hypertrophiées de forme ovale avec des bords frangés : elles contiennent précocement des granulations de Schüffner;
- les trophozoïtes, proches de ceux de *Plasmodium vivax*, sont larges et grossiers avec une pigmentation prononcée, lorsqu'ils sont jeunes;
- le schizonte possède 8 à 16 noyaux. Lorsqu'il est mûr (rosace), les noyaux sont régulièrement répartis à la périphérie avec un pigment malarique au centre d'où la ressemblance avec celui de *Plasmodium malariae*;
- le gamétocyte de forme arrondie présente un pigment malarique [28].



**Figure 3:** *Plasmodium ovale* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [94]

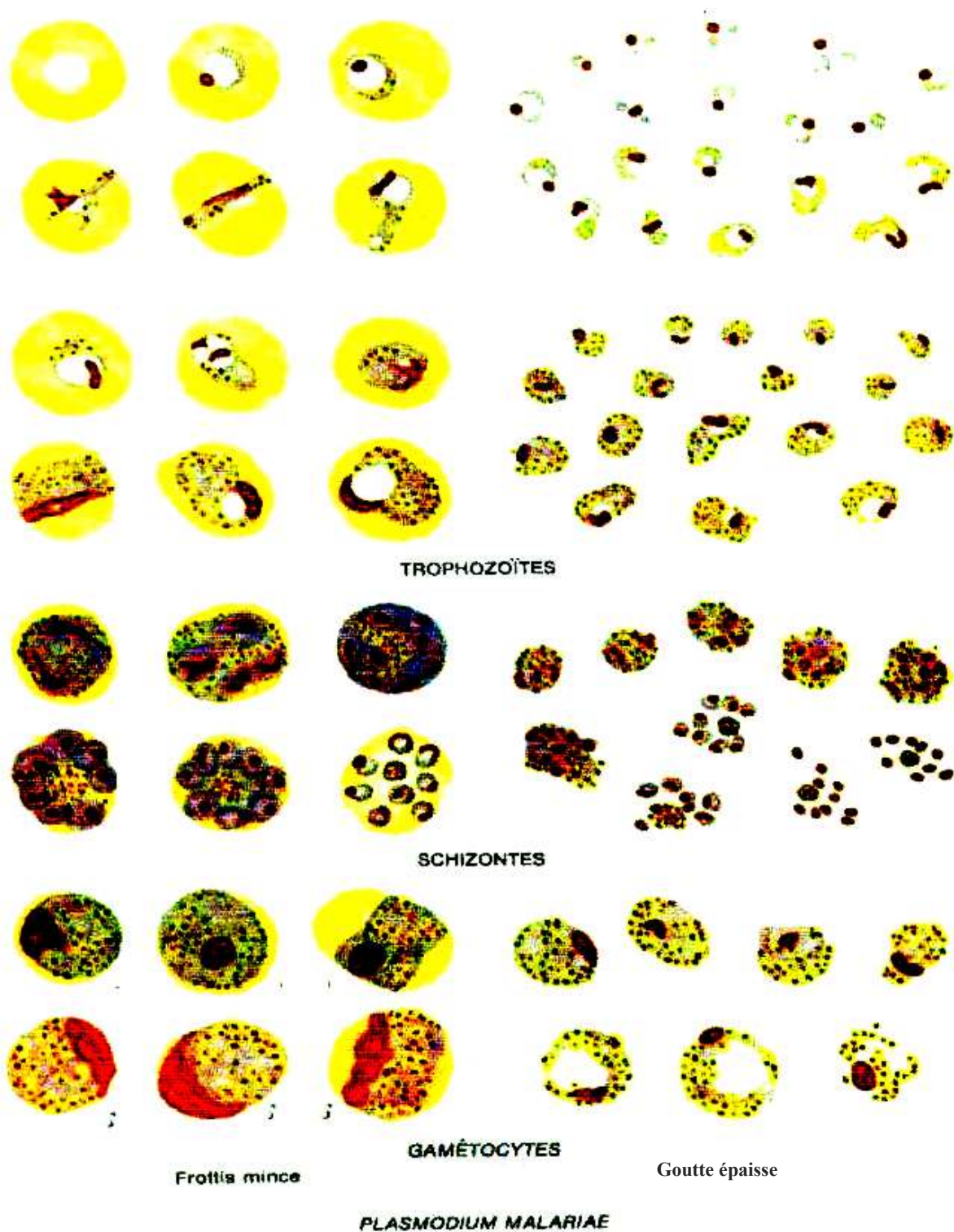


### **III-1-2-4-*Plasmodium malariae***

Il est responsable d'une fièvre quarte bénigne. La schizogonie endo-érythrocytaire dure 72 heures. On peut observer des recrudescences parasitémiqes après 3 ans voire 20 ans en dehors de toute nouvelle infestation. Ces recrudescences seraient dues à une réactivation des formes érythrocytaires latentes ou s'exprimeraient à l'occasion d'une agression telle une splénectomie [47]. Cette espèce est rencontrée dans les zones tempérées et tropicales.

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 [28].



**Figure 4:** *Plasmodium malariae* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [94]

### **III-1-2-5-*Plasmodium knowlesi***

Il est localisé en Asie du Sud-est et provoque une fièvre quotidienne, pas de récurrences, pas d'hypnozoïtes dans le foie et donc absence de rechutes à distance; des formes létales sont observées [72;115].

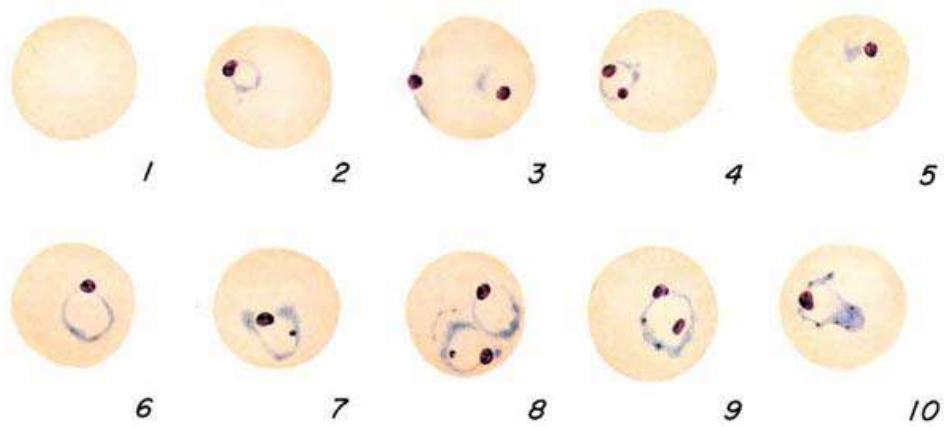
Les critères de diagnostic sont:

- les hématies parasitées sont de forme normale, arrondie, pas élargie, pas déformée;
- tous les stades parasitaires sont rencontrés dans le sang périphérique;
- le polyparasitisme est possible (2 ou 3 parasites dans l'érythrocyte);
- le trophozoïte jeune en forme d'anneau possède un cytoplasme dense avec 1 ou 2 voire 3 noyaux à l'intérieur;
- le trophozoïte âgé possède un cytoplasme dense, légèrement amiboïde et irrégulier, forme en bande avec un pigment brun-foncé;
- le schizonte mûr occupe tout l'érythrocyte avec 10 à 16 noyaux dispersés ou regroupés en grappes de raisin et des pigments dispersés ou réunis en une seule masse;
- le gamétocyte arrondi, compact, occupe toute l'hématie avec des pigments dispersés ou réunis en une seule masse [115].

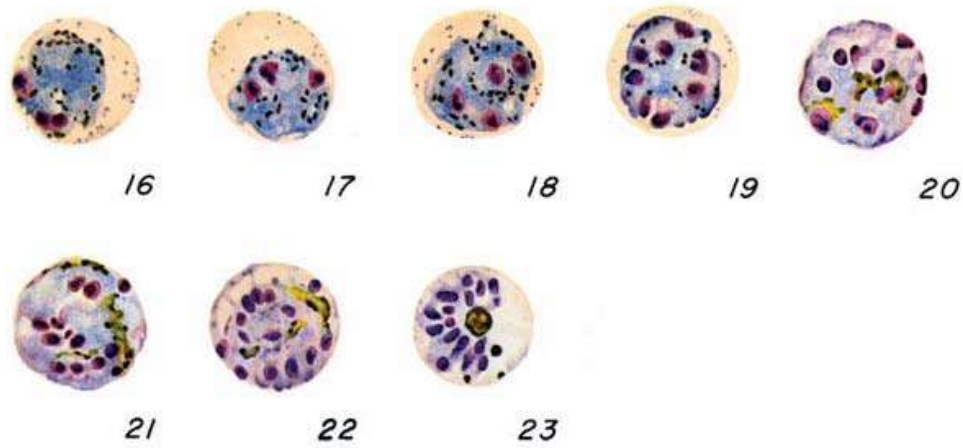
En pratique, le diagnostic microscopique conventionnel de *P. knowlesi* reste très limité. Les jeunes trophozoïtes sont morphologiquement similaires à ceux de *P. falciparum*, et tous les autres stades de développement sont semblables à ceux de *P. malariae*; ce qui a occasionné des erreurs diagnostiques notamment dans les régions endémiques où coexistent *P. knowlesi* et les autres espèces [11;72;115].

Au microscope, *P. knowlesi* est facilement confondu au conventionnel *P. malariae*, ce qui est gravissime car, contrairement à ce dernier, il peut être léthal pour l'homme [11]; mais heureusement il est sensible aux simples médicaments usuels utilisés dans le paludisme à *P. malariae*, notamment la chloroquine.

Actuellement, la méthode de choix permettant de réaliser un diagnostic sûr de *Plasmodium knowlesi* est la PCR (Polymerase Chain Reaction) [67].



Trophozoïtes de *P. knowlesi*



Schizontes de *P. knowlesi*



Gamétocytes de *P. knowlesi*

**Figure 5:** *Plasmodium knowlesi* à divers stades de développement [72]

### ***III-1-2-6- Plasmodium cynomolgi***

Hématozoaire du singe *Macaca irus* de Malaisie, *Plasmodium cynomolgi bastianeillii* est l'une des sous-espèces de *Plasmodium cynomolgi* capables de développer son cycle biologique chez l'être humain [39]. Son cycle exo-érythrocytaire dure sept jours [102]. Il évolue avec des rechutes à distance dues à la présence des hypnozoïtes hépatiques [53].

Le premier cas de paludisme à *Plasmodium cynomolgi bastianeillii* est survenu accidentellement chez un technicien travaillant dans un laboratoire de recherche où était entretenu le cycle de cette espèce [39].

### **III-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 [78]:

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

En Afrique subsaharienne, les principaux vecteurs sont *Anopheles funestus*, *Anopheles gambiae* et *Anopheles arabiensis*. En Côte d'Ivoire, le principal vecteur est *Anopheles gambiae*. Les mâles se nourrissent de nectar de fleurs tandis que les femelles sont hématophages (**figure 6**). Elles puisent les protéines sanguines indispensables à la maturation de leurs œufs en piquant l'homme et les mammifères [47].



**Figure 6:** Anophèle femelle [92]

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

La reproduction des anophèles nécessite de l'eau, du sang et de la chaleur. Les gîtes de ponte varient avec les espèces d'anophèles. Ceux d'*Anopheles gambiae* et *Anopheles arabiensis* peuvent être des collections d'eau peu profondes et ensoleillées (empreintes de pas, flaques, petites mares, marécages aménagés, rizières, flaques résiduelles des cours d'eau en décrue). Leurs larves se rencontrent aussi dans d'autres types de gîtes, mais de manière inhabituelle. Elles ne se rencontrent pas en principe dans les eaux fortement ombragées, à courant rapide, alcalines ou polluées. Les gîtes larvaires d'*Anopheles funestus* sont typiquement des gîtes d'eaux profondes, claires, permanentes ou sub-permanentes, ombragées par la végétation (herbes, végétation flottante). Ce sont des mares, des marécages, des bordures de lacs et de cours d'eau [58].

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 [29].



### **III-3-CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES [47:49]**

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

Ce dernier comporte deux phases:

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

#### ***III-3-1-Cycle schizogonique ou Asexué chez l'Homme***

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

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

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

#### **➤ Schizogonie exo-érythrocytaire**

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

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

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

### ➤ **Schizogonie endo-érythrocytaire**

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

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

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

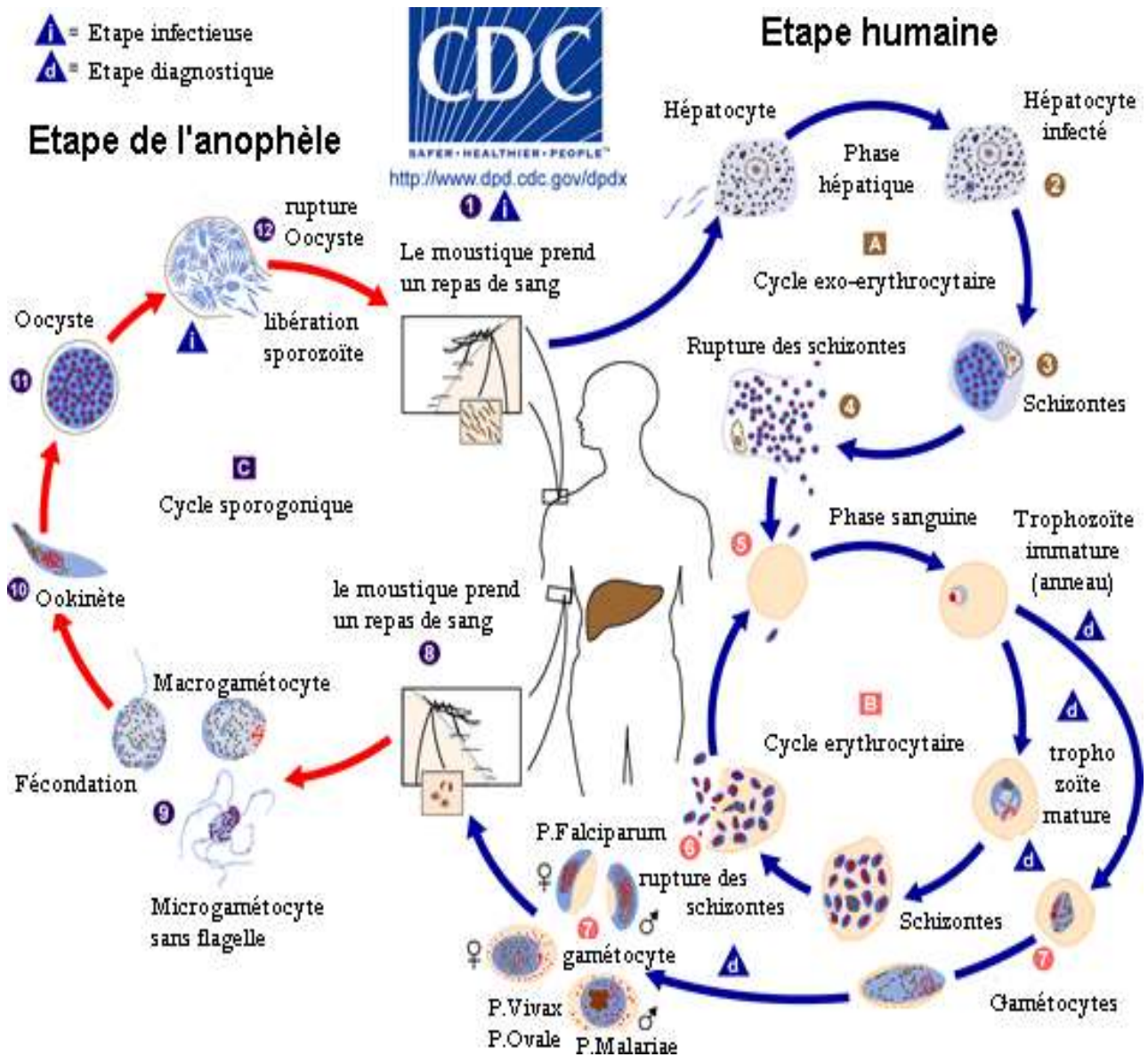
Après plusieurs cycles, certains mérozoïtes qui ont pénétré dans les hématies saines, se transforment en éléments sexués appelés gamétocytes mâle et femelle.

### ***III-3-2-Cycle sporogonique ou Sexué chez l'anophèle***

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

gamètes femelles dont la fusion donne naissance à un œuf mobile appelé ookinète.

Celui-ci traverse la paroi stomacale de l'anophèle et s'enkyste à la face externe de la paroi, formant ainsi l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. L'oocyste mûr qui devient sporocyste, éclate pour libérer des centaines de sporozoïtes qui migrent et s'accumulent dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle. A l'occasion d'un nouveau repas sanguin, l'anophèle va injecter dans la plaie de la piqûre les sporozoïtes, et le cycle reprend [47;52].



**Figure 7:** Cycle évolutif du *Plasmodium* [27]

### **III-4-MODE DE TRANSMISSION**

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

On distingue ainsi:

- le paludisme transfusionnel : bien connu, ce type de paludisme devrait justifier la chimio prévention antipalustre presque systématique, administrée à l'occasion de toute transfusion sanguine;
- le paludisme congénital ou transplacentaire: il s'agit d'une infestation parasitaire transmise de la mère au fœtus, *in utero*, par voie transplacentaire [71;79].

### **III-5-REPARTITION GEOGRAPHIQUE [54:98:112]**

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de la pauvreté et touche 95 pays dans le monde (**figure 8**). En 1950, il a été éradiqué d'une grande partie de l'Europe, de l'Amérique centrale et du sud. Il est surtout redoutable en zone tropicale où l'on retrouve *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme grave.

#### ***III-5-1-En Europe***

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

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

### **III-5-3-En Océanie**

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

### **III-5-4-En Asie**

Le paludisme sévit intensément avec comme espèces prédominantes :

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

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

### **III-5-5-En Afrique**

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

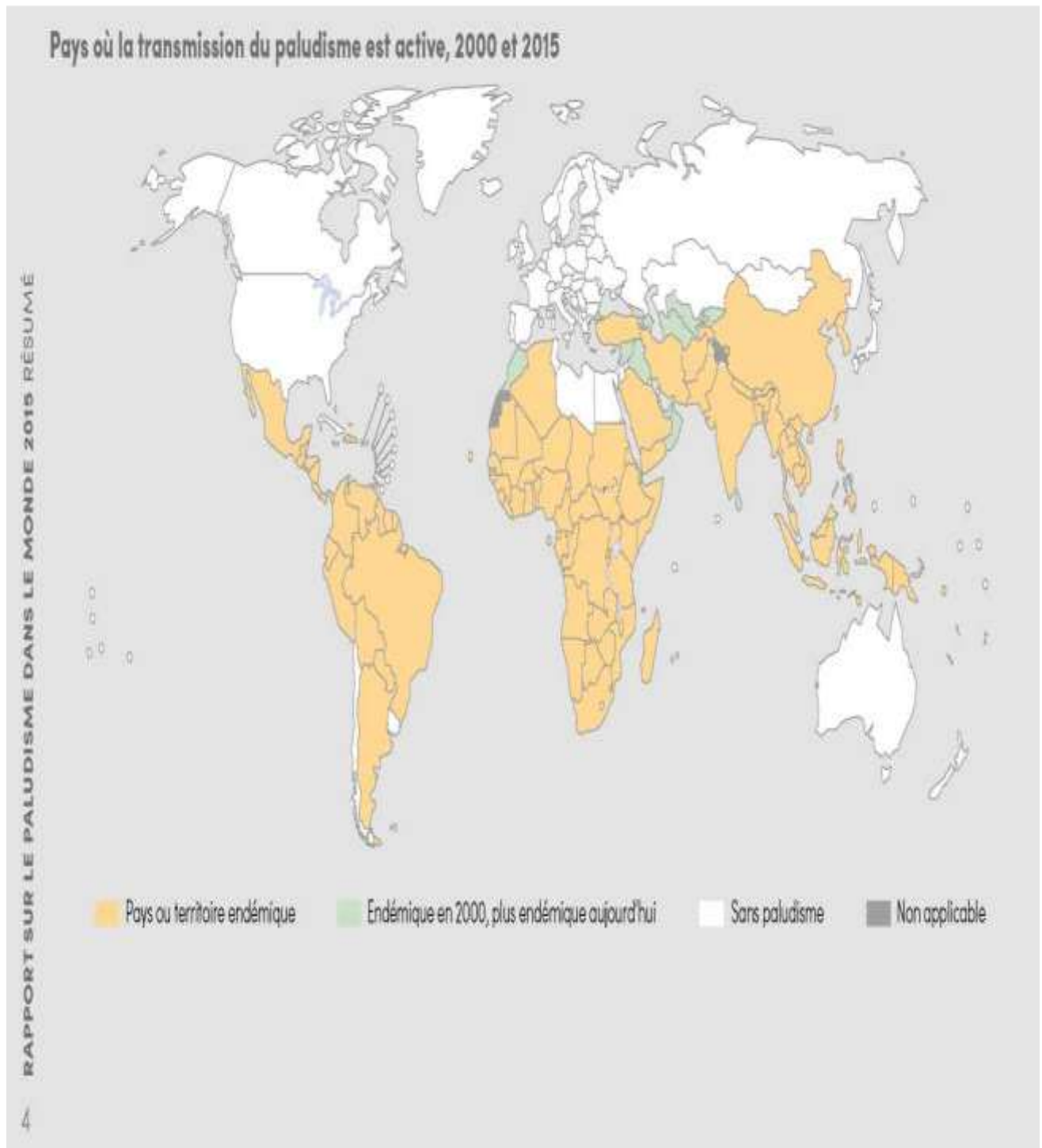
- *Plasmodium falciparum* qui est surtout retrouvé en Afrique subsaharienne;
- *Plasmodium malariae* qui est fréquent en zone tropicale et quelques foyers en Afrique du nord;
- *Plasmodium ovale*, rare, mais on rencontre quelques foyers en Afrique occidentale et centrale.

En Afrique du nord, le paludisme est rare, mais on y rencontre *Plasmodium vivax* [30].

### **III-5-6-En Côte d'Ivoire [108]**

Le paludisme constitue un véritable problème de santé publique, de par sa fréquence élevée, sa gravité et ses conséquences socio-économiques importantes.

La principale espèce mise en cause dans le paludisme en Côte d'Ivoire est *Plasmodium falciparum* qui représente 80 à 95% des affections rencontrées. Toutefois, d'autres espèces notamment *Plasmodium malariae* et *ovale* sont retrouvées.



**Figure 8:** Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2015

(OMS, RAPPORT 2015) [98]



#### **IV- IMMUNITE DANS LE PALUDISME**

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

Deux types d'immunité sont observés dans le paludisme : l'immunité naturelle ou innée et l'immunité acquise [50].

##### **Immunité naturelle ou innée**

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

- le type d'hémoglobine du globule rouge (GR);
- l'équipement enzymatique intra érythrocytaire;
- la nature des récepteurs membranaires du GR [50;21].

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

Des déficits enzymatiques, notamment en glucose-6-phosphate déshydrogénase, auraient aussi un rôle protecteur. Des récepteurs membranaires du GR interviendraient dans la protection contre le paludisme.

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

composition antigénique de sa membrane, en se réfugiant dans certaines cellules ou en dérégulant le système immunitaire de l'hôte [21;50].

### **Immunité acquise ou prémunition**

Elle est soit active, soit passive.

*L'immunité acquise active* est un état immunitaire (permanent en zone endémique) conférant une protection relative acquise progressivement (2 à 6 mois), provoquée et entretenue par la présence du parasite dans l'organisme de l'hôte. Elle est labile et s'estompe après le départ de la zone endémique (12 à 24 mois), donc disparaît en l'absence de contacts fréquents entre l'hôte et le parasite. On parle alors de prémunition. L'effet protecteur est spécifique pour l'espèce plasmodiale à l'origine de l'infection antérieure et non envers toutes les espèces plasmodiales [50].

*L'immunité acquise passive* correspond à la transmission à l'enfant in utero, par passage transplacentaire, d'immunoglobulines G (IgG) synthétisées par la mère prémunie. Le nouveau-né sera ainsi protégé pendant environ les six premiers mois de la vie contre les accès graves [9].

## **V- PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME**

### **V-1-PALUDISME SIMPLE OU NON COMPLIQUÉ**

La fièvre est causée par l'action au niveau des cellules hôtes (monocytes, macrophages en particulier) de molécules parasitaires (hémozoïne) qui induisent la sécrétion de "pyrogènes endogènes" (TNF- $\alpha$  surtout) qui, à leur tour, agissent au niveau de l'hypothalamus (centre de la thermorégulation) pour augmenter la température [64]. Ainsi, l'éclatement des schizontes est responsable de la fièvre observée au cours du paludisme.

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

L'anémie palustre, d'installation progressive, résulte de la destruction des érythrocytes (parasités ou non) et du ralentissement de la production.

L'hémolyse fait intervenir plusieurs mécanismes:

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

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

- l'érythroblastopénie par suppression de la libération d'érythropoïétine sous l'action des cytokines comme le TNF;
- le déséquilibre entre cytokines: le rapport entre cytokines pro et anti-inflammatoires joue un rôle important dans la genèse des anémies sévères [104]. Les cytokines de type Th1 (TNF- $\alpha$ , IFN-g) favorisent l'insuffisance médullaire, la dysérythropoïèse et l'érythrophagocytose, tandis que les cytokines de type Th2 (IL-10 et IL-12) semblent prévenir le développement des anémies palustres graves [31;104].

La splénomégalie et l'hépatomégalie sont le reflet de l'hyperactivité et de la congestion de ces organes (la rate par le système monocyte-macrophage et le foie par les cellules de Küpffer) [66].

## **V-2-PALUDISME GRAVE OU COMPLIQUE**

Les cytokines pro-inflammatoires régulent l'expression de la forme inductible de l'oxyde nitrique (**NO**) synthétase, et sont donc susceptibles d'entraîner la productions ou tenue et abondante de **NO** dans des tissus où sa concentration est habituellement faible et contrôlée par la forme non inductible.

L'augmentation de **NO** dans certaines régions critiques du cerveau pourrait rendre compte de manifestations neurologiques réversibles. Le coma observé dans certaines formes graves du paludisme, globalement diagnostiquées comme neuropaludisme, serait donc un élément d'un syndrome général dû à une libération excessive de cytokines et de **NO**, plutôt qu'un phénomène local secondaire à l'obstruction des vaisseaux cérébraux [104]. En cela, il serait plus proche de certaines encéphalopathies métaboliques qu'une simple hypoxie suite à la réduction du flux cérébral générée par la cytoadhérence des hématies parasitées par les formes âgées de *P. falciparum*. Ces derniers développent à la surface des érythrocytes infestés, des protubérances ou "knobs", qui sont des protéines malariques à potentiel antigénique. Ils constituent de véritables ponts cellulaires qui entraînent la liaison des globules rouges parasités aux hématies non parasitées formant des "rosettes" et aux récepteurs spécifiques des endothélocytes [66]. Cependant, l'hypoxie conserve clairement un rôle important car elle a un effet synergique avec les cytokines inflammatoires dans l'induction de la **NO-synthétase**. En ce sens, le rôle décisif de la séquestration des globules rouges parasités serait, via l'hypoxie secondaire, d'amplifier l'effet des cytokines inflammatoires au point de compromettre la survie de l'hôte [104].

## **VI- DIAGNOSTIC CLINIQUE**

### **VI-1-ACCES PALUSTRE SIMPLE OU NON COMPLIQUE**

L'accès palustre simple est caractérisé par des accès fébriles, avec une fièvre souvent élevée, supérieure à 39°C, des frissons, suivis d'une chute de température accompagnée de sueurs abondantes et d'une sensation de froid [9]. A côté de cette triade (fièvre, frissons, sueur), on peut observer également des céphalées, myalgies, anorexie, malaise général et troubles digestifs.

### **VI-2-ACCES PALUSTRE GRAVE OU COMPLIQUE OU PERNICIEUX**

Le paludisme grave est défini par la présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum* dans le sang, associée à au moins un des critères de gravité édités en 2000 par l'OMS [9,125].

Les critères définissant le paludisme grave sont:

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

12. collapsus circulatoire (TAS < 50 mmHg avant 5 ans, TAS < 80 mmHg après 5 ans);
13. hémorragie (digestive, saignements spontanés);
14. hémoglobinurie massive;
15. œdème pulmonaire [9;125].

Cependant, ces critères établis sur la base des travaux effectués dans des zones d'endémie, ne pourraient s'appliquer dans les zones de paludisme d'importation chez des voyageurs non immuns notamment en Europe. En effet de nouveaux critères (comprenant des critères de dysfonctions d'organes et de dysfonctions métaboliques) basés sur le modèle de la définition du sepsis sévère et du choc septique, rendent mieux compte du fait que le paludisme grave de réanimation peut être assimilé à un sepsis sévère à *P. falciparum* [82].

### **VI-3-AUTRES FORMES CLINIQUES DU PALUDISME**

#### ***VI-3-1-PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF (PVE)***

L'apparition de la chloroquino-résistance, l'inobservance fréquente de la prophylaxie et l'automédication en zone d'endémie sont responsables de l'apparition du paludisme viscéral évolutif, anciennement appelé cachexie palustre [73]. La population la plus concernée reste les enfants de 2 à 5 ans (pendant la période d'acquisition de l'immunité) dans les zones d'endémies et soumis à des infestations massives et répétées [9].

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

Les symptômes sont limités à une anémie, une asthénie, fièvre modérée et une splénomégalie. La sérologie donne un titre en anticorps très élevé (IgG) [80]. On observe une leucopénie. En cas de diagnostic précoce, le traitement permet une sédation des symptômes et une normalisation des paramètres biologiques sans séquelles. Rarement, le paludisme viscéral évolutif peut être responsable d'une

situation clinique plus précaire; mais non traitée, cette forme peut évoluer vers un accès pernicieux s'il s'agit de *P. falciparum* [33;80].

### **VI-3-2-FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE**

La fièvre bilieuse hémoglobinurique, également appelée “blackwaterfever” par les anglo-saxons, est une réaction immuno-allergique grave, caractérisée par une hémolyse intra-vasculaire aiguë survenant classiquement après la reprise de Quinine par un sujet résidant de longue date en zone d'endémie à *Plasmodium falciparum*, et prenant itérativement et irrégulièrement ce médicament [25;34]. Aujourd'hui des études récentes montrent que l'Halofantrine, la Mefloquine et la Luméfantine, des molécules apparentées à la Quinine (famille des amino-alcools) peuvent causer aussi cet accident [34].

Cliniquement, la symptomatologie apparaît brutalement et intensément avec émission d'urines de couleur rouge-porto, ictère, pâleur, nausées, fièvre élevée et insuffisance rénale aiguë. L'anémie aiguë de type hémolytique est d'emblée profonde [34].

La parasitémie est faible ou nulle. Le mécanisme de l'insuffisance rénale est une nécrose tubulaire [25].

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

La gravité du tableau impose souvent une prise en charge initiale en réanimation. Mais de nos jours, le pronostic connaît une amélioration [25].

## **VII- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE**

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

- le diagnostic de présomption;
- le diagnostic de certitude [112].

### **VII-1-ARGUMENT INDIRECT DE PRESOMPTION [33; 36 ;44]**

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

#### ***VII-1-1-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.

#### ***VII-1-2-AUTRES EXAMENS***

Ils montrent:

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



## **VII-2-ARGUMENT DIRECT DE CERTITUDE [29]**

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

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

### ***VII-2-1-LA GOUTTE EPAISSE (GE) [1;120]***

#### **❖ Principe**

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

#### **❖ Technique de la goutte épaisse**

- Sur une lame porte-objet dégraissée, déposer une goutte de sang (3-5 $\mu$ l) prélevée à la pulpe du doigt du patient à l'aide d'un vaccinostyle ou obtenue par ponction veineuse sur un anticoagulant.
- Procéder à la défibrination par des mouvements circulaires dans la goutte de sang pendant 2 minutes à l'aide du coin d'une lame.
- Laisser sécher à l'air libre, puis colorer pendant 10 minutes à l'aide d'une solution de Giemsa diluée au 1/10<sup>e</sup> (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 paille.
- La lecture se fait au grossissement  $\times 100$  (à l'immersion).

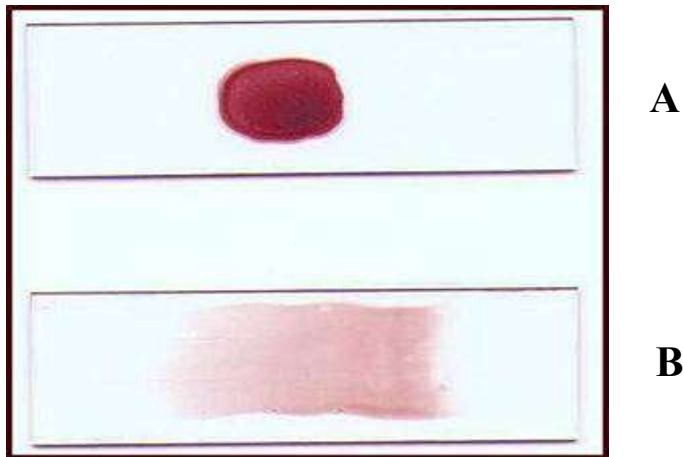
### ***VII-2-2-LE FROTTIS SANGUIN (FS)***

#### **▪ Principe**

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

#### **▪ Technique**

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



**Figure 9:** Goutte épaisse (A) et frottis sanguin (B) [36]

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

### ***VII-2-3-QUANTITATIVE BUFFY COAT (QBC)***

#### **❖ Principe**

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

#### **❖ Technique**

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

cylindrique de 20 mm de long. On passe à l'étape de centrifugation qui est de 10 000 tr/mn pendant 5 minutes.

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

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

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

#### **VII-2-4-TEST IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUE OU TDR**

Ils permettent de mettre en évidence des antigènes parasitaires.

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

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

#### **VII-2-5-TECHNIQUE DE PCR [35]**

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

## VIII- MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

Les antipaludiques sont des médicaments actifs vis-à-vis de l'infestation par l'homme des hématozoaires du genre *Plasmodium*.

Parmi les produits actuellement disponibles, seuls la Quinine extraite de l'écorce de quinquina et l'Artémisinine (qinghaosu) provenant d'une armoise (*Artemisia annua L.*) sont naturels. Tous les autres sont des produits de synthèse chimique.

Selon la phase du cycle parasitaire où l'action du médicament a lieu, on distingue deux catégories de substances :

- les schizontocides ou schizonticides;
- les gamétocytocides ou gaméticides [90;107].

**Tableau I:** Médicaments antipaludiques [90;107]

Origine	Classe pharmacochimique	Molécule	Action	Site d'action
Antipaludiques naturels	Alcaloïde du quinquina	Quinine	Schizontocides Sanguins (action rapide)	Vacuole digestive
	Qinghaosu	Artémisinine		
Antipaludiques dérivés et produits de synthèse	Dérivés de l'Artémisinine	Artésunate, Artémether		
		Dihydroartémisinine		
		Artéether		
	4-amino-quinoléine	Chloroquine		
		Amodiaquine		
		Pipéraquline		
	Aryl-amino-alcools	Halofantrine		
		Luméfantrine		
		Méfloquine		
	Antifoliques et Antifoliniques	Sulfamides (sulfadoxine, sulfène, sulfaméthoxazole)	Schizontocides Sanguins et Sporontocides (action lente)	Cytoplasme
		Sulfones (Dapsone)		
		Pyriméthamine		
		Proguanil		
	Antipaludiques dérivés et produits de synthèse	Naphtoquinones	Atovaquone	Schizontocides Sanguins (action lente)
Antibiotiques		Cycline ou Tétracycline (doxycycline)	Schizontocides Sanguins	Ribosome
		Macrolides (érythromycine, Clindamycine, Spiramycine, Azithromycine)		
		Fluoroquinolones (ofloxacine)		
8-amino-quinoléine		Primaquine	Gamétocytocides et Schizontocides Tissulaires	Mitochondrie
	Tafénoquine			

## **IX- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME**

### **[108]**

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

Les nouvelles directives nationales de prise en charge du paludisme, version révisée, datent de Mai 2013.

### **IX-1-TRAITEMENT DU PALUDISME**

#### **IX-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 de ces combinaisons fixes suivantes en 3 jours consécutifs par voie orale :

**-Artésunate + Amodiaquine (ASAQ)** à la posologie de 4mg/kg/jour d'Artésunate + 10mg/kg/jour d'Amodiaquine

**-Artémether + Luméfantine (AL)** à la posologie de 4mg/kg/jour d'Artémether + 24mg/kg/jour de Luméfantine.

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

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

Par ailleurs, en cas de non disponibilité de l'Artésunate-Amodiaquine, Artémether-Luméfántrine et de la **Quinine** orale, il existe d'autres possibilités de traitement du paludisme simple qui sont recommandés. Il s'agit de :

- **Artésunate + méfloquine** à la posologie de 4mg/kg d'Artésunate + 8,3mg/kg de Méfloquine base par jour pendant 3 jours consécutifs
- **Dihydroartémisinine (DHA) + Pipéraquine (PPQ)** à la posologie de 4mg/kg de DHA + 18mg/kg de PPQ par jour pendant 3 jours consécutifs.

## **IX-1-2-EN CAS DE PALUDISME GRAVE**

### ***IX-1-2-1- Traitement initial***

La Politique Nationale du traitement du paludisme grave recommande **l'Artésunate injectable** ou **l'Artémether injectable** ou la **Quinine injectable**.

- **Artésunate injectable** sera administrée à la posologie de 2,4mg/kg en intraveineuse ou en intramusculaire à **H<sub>0</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>24</sub>, H<sub>42</sub>, H<sub>72</sub>**
- **Artémether injectable** sera administré à la posologie de :  
Chez l'enfant : 3,2mg/kg de poids en intramusculaire dès l'administration, puis 1,6mg/kg/jour pendant 5 jours.  
Chez l'adulte : 160 mg en IM le 1<sup>er</sup> jour puis 80 mg les jours suivants pendant 5 jours
- **Quinine injectable** sera administrée à la posologie de 24mg/kg/jour de Quinine base répartie dans 3 perfusions le premier jour soit 8mg/kg de Quinine base par perfusion puis à partir du 2<sup>e</sup> jour, poursuivre par 2 perfusions par jour soit 12mg/kg de la Quinine base par perfusion pendant 4 à 6 jours.

### ***IX-1-2-2- Traitement de relais du paludisme grave***

Au bout de trois jours de traitement par voie parentérale, prendre le relais par voie orale si l'état du malade le permet conformément au tableau ci-dessous:



**Tableau II:** Traitement de relais après administration parentérale d'antipaludique

Traitement parentéral initial	Relais préférentiel	Relais alternatifs au bout de 12 à 18heures
Artésunate IV directe	AS+AQ	AL ou quinine orale
Artémether IM	AL	AS + AQ ou quinine base
Quinine en perfusion IV	Quinine orale	CTA

**NB:** Le délai de 12 à 18h doit être respecté entre le traitement parentéral et le traitement de relais par voie orale afin d'éviter des interactions médicamenteuses avec risque accru d'effets indésirables.

### IX-1-3-TRAITEMENT DU PALUDISME CHEZ LES GROUPES PARTICULIERS

#### *IX-1-3-1- Chez la femme enceinte*

Chez la femme enceinte, seule la quinine est préconisée quel que soit le type de paludisme et quel que soit l'âge de la grossesse.

**En cas de paludisme simple**, la Quinine par voie orale est recommandée à la posologie 25 mg/kg/jour répartie en trois prises pendant 5 à 7 jours.

En cas de contre-indication à la quinine, il est conseillé d'utiliser l'Artémether + Luméfantine aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

**En cas de paludisme grave**, il est recommandé d'utiliser la quinine injectable en perfusion selon le schéma précédemment décrit. En cas de contre-indication ou de non disponibilité de la quinine, un dérivé de l'Artémisinine injectable pourra être utilisé **seulement au deuxième et troisième trimestre de la grossesse.**

**NB :** Les dérivés de l'Artémisinine dont CTA sont déconseillés au cours du premier trimestre de la grossesse.

### ***IX-1-3-2- Chez l'enfant de moins de 5 kg de poids corporel***

Les meilleurs choix thérapeutiques recommandés sont :

-**Artémether injectable** à la posologie de 3,2 mg/kg de poids en intramusculaire sur la face antéro-externe de la cuisse dès l'admission, puis 1,6 mg/kg/jour pendant 5 jours

-**Artésunate injectable** sera administrée à la dose de 2,4 mg/kg en intramusculaire à H<sub>0</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>24</sub> puis 2,4 mg/kg/ pendant 5 jours.

### **IX-1-4-EN CAS DES AUTRES FORMES CLINIQUES DU PALUDISME**

Le traitement des cas de **paludisme viscéral évolutif** ou de **splénomégalie palustre hyperactive**, repose sur l'utilisation de la combinaison **Artésunate+Amodiaquine** à la posologie de **4mg/kg/jour d'Artésunate + 10 mg/kg/jour d'Amodiaquine** base le 1<sup>er</sup> jour, 2<sup>e</sup> jour et le 3<sup>e</sup> jour.

Le relais est pris une semaine après par l'administration de la Sulfadoxine-Pyriméthamine en une dose (3 comprimés) tous les 15 jours pendant 6 mois.

## **IX-2- PREVENTION DU PALUDISME**

### ***IX-2-1-Prévention individuelle***

#### ***❖ Chimio prophylaxie***

##### ***➤ Chimio prophylaxie chez la femme enceinte***

Chez la femme enceinte en plus de la prise en charge de la grossesse, le régime chimio prophylactique retenu est le **traitement préventif intermittent (TPI)** avec la **Sulfadoxine-Pyrimétamine (SP)** administrée par voie orale à raison de **3 doses** (1dose = 3 comprimés) pendant la grossesse aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres.

La première dose sera donnée à partir de la 16<sup>e</sup> semaine de la grossesse ou dès l'apparition des mouvements actifs fœtaux. Les autres doses seront administrées à un mois d'intervalle jusqu'à l'accouchement.

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 antipalustres prouvés.

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

➤ ***Chimioprophylaxie chez les sujets provenant des zones impaludées***

Pour les séjours de moins de 6 mois en zone d'endémie palustre, il est recommandé d'administrer un traitement préventif à base de **Proguanil+Atovaquone** ou de la **Méfloquine** ou de la **Doxycycline** selon les posologies présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau III** : Chimio prophylaxie du paludisme chez les sujets provenant des zones non impaludées

Traitements préventifs	Posologie	
	Adultes	Enfants
Proguanil+Atovaquone	Au moins 24heures avant +séjour+une semaine après : 1 comprimé/jour <b>Envisageable pendant la grossesse si nécessaire</b>	Au moins 24heures avant +séjour+une semaine après: -Enfant de 11 à 40 kg: 1comprimé/10kg/Jour
Méfloquine	10 jours avant + séjour + 3semaine après: Adulte et grand enfant avec un poids supérieur à 45 kg: Méfloquine 250mg: 1 comprimé/semaine	10 jours avant + séjour + 3 semaines après: Enfant dont le poids est compris entre 15 et 45kg: 5mg/kg/semaine
Doxycycline	Pendant le séjour + 4 semaines après: 100mg/jour <b>Contre indiqué pendant la grossesse</b>	Pendant le séjour + 4 semaines après: -Enfant supérieur à 8 ans: 50mg/jour -Enfant supérieur à 40 kg: 100mg/jour

**NB** : en dehors des groupes pré-cités, aucun traitement préventif n'est jusque là admis, même chez les enfants.

### ***IX-2-2-Prévention collective***

L'agent de santé doit sensibiliser la population à :

- l'assainissement du cadre de vie;
- l'utilisation régulière de Moustiquaires Imprégnées d'insecticides à Longue Durée d'Action (**MILDA**);
- la pose de grillages anti-moustiques aux portes et fenêtres des habitations.

## **X-CHIMIORESISTANCE**

### **X-1-DEFINITION**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini en 1965 et 1973 la résistance comme la capacité d'une souche plasmodiale à survivre et/ou à se multiplier en dépit de l'administration et de l'absorption d'un médicament donné à doses égales ou supérieures à celles habituellement recommandées mais dans les limites de la tolérance du malade. Il a été ajouté en 1986 que la forme active du médicament devait pouvoir atteindre le parasite ou accéder à l'intérieur de l'érythrocyte infesté pendant la durée nécessaire à son action normale [107].

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, et que les molécules antipaludiques pouvaient se lier fortement aux protéines plasmatiques et encore 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 [107].

### **X-2-HISTORIQUE : chronologie d'émergence et de diffusion de la résistance**

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 chloroquinorésistance va plus tard se propager dans toute l'Asie du sud-est et l'Amérique du sud, migrer vers

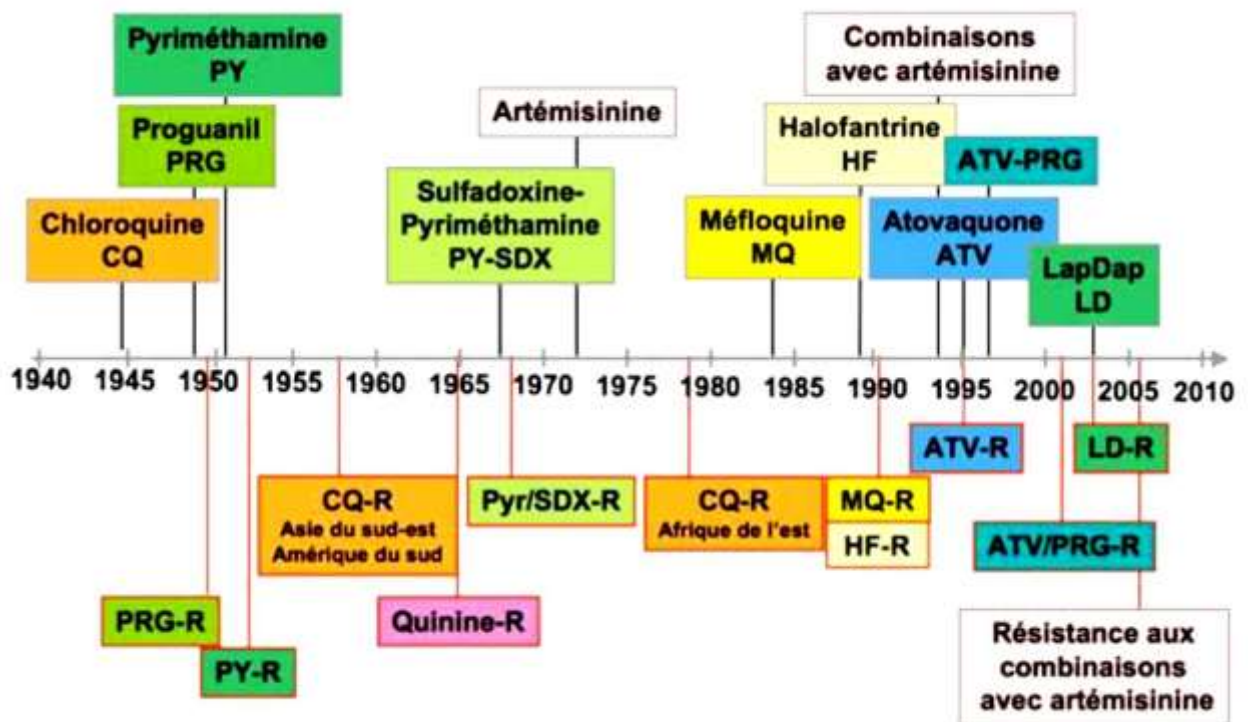
l'Afrique orientale dans les années 1970, puisse répandre dans toute l'Afrique dans les années 1990 [106]. De même, la résistance à la Pyriméthamine a été détectée à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge dans les années 1960 et s'est ensuite propagée à d'autres régions d'Asie et à l'Afrique. Les autres molécules antipaludiques ne sont pas épargnées y compris les dernières nées: les dérivés de l'Artémisinine dont des résistances ont été observées déjà en Asie du sud-est avec pour point de départ la région ouest du Cambodge, le long de la frontière avec la Thaïlande, où les premiers cas confirmés furent observés en 2006 [107;126].

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 [84].

Des taux de chloroquinorésistance supérieurs à 25% ont été enregistrés à Abidjan avec les travaux menés par **KONE M.** [61] et **PENALI et al.** [103], respectivement en 1988 et 1989. A Aboisso, un taux d'échec thérapeutique de *P. falciparum* à la Chloroquine de plus de 50% fut rapporté en 2000 [103]. 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 chimioprophylaxie 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 [37].

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



**Figure 10:** Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de *Plasmodium falciparum* [107].

### X-3-MECANISME DE RESISTANCE DE *Plasmodium falciparum* AUX ANTIPALUDIQUES [40;107]

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

Des études récentes basées sur la biologie moléculaire ont montré que des mutations ponctuelles sur certains gènes au niveau de certains chromosomes du génome du parasite sont responsables des modifications physiologiques

conduisant à la résistance. Ces gènes sont désignés comme marqueurs moléculaires de la résistance de *P. falciparum*.

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

Le gène *pfcr* situé sur le chromosome 7 code une protéine de transport de la membrane de la vacuole digestive où s'accumule normalement la Chloroquine (dans cette vacuole, la Chloroquine base faible se concentre sous sa forme diprotonée et se lie à l'hème libre empêchant sa dégradation en pigment malarique). La mutation Lys76Thr du gène *pfcr* (remplacement d'un acide aminé Lysine par une Thréonine au niveau du codon 76) est associée à la résistance à la Chloroquine au point qu'elle est présente dans toutes les souches résistantes. Il existe plusieurs hypothèses concernant la fonction de *pfcr*, la protéine de transport de la membrane de la vacuole digestive codée par *pfcr*. *Pfcr* mutée pourrait, soit expulser activement la Chloroquine de la vacuole digestive, soit altérer le pH vacuolaire.

•**Gène *P. falciparum* multidrug-resistance1 (*pfmdr1*)**

Le gène *pfmdr1* situé sur le chromosome 5 code la P-glycoprotéine (*Pgh1*). C'est une protéine de la superfamille des ABC transporteurs, homologue des pompes d'efflux de médicaments présentes dans les cellules résistantes aux anticancéreux. Sa mutation Asn86Tyr a été associée à la résistance à l'Amodiaquine. Cette mutation a aussi été associée dans une moindre mesure à la résistance à la Chloroquine.

L'augmentation du nombre de copies du gène *pfmdr1* (de 1 à 2 copies ou plus) a été associée à la résistance aux endoperoxydes (dérivés de l'Artémisinine; évidence *in vitro*) et aux arylaminoalcools comme la Mefloquine, l'Halofantrine ou la Luméfántrine.



### •**Gène *P. falciparum* dihydro folate reductase (*pfdhfr*)**

Pfdhfr est le gène sur le chromosome 4 qui code la dihydrofolate réductase (DHFR), une enzyme de la voie des folates qui est essentielle à la synthèse de l'ADN. Elle est inhibée par les antifoliniques comme la Pyriméthamine et le cycloguanil dont elle est la cible moléculaire.

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

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

### •**Gène *P. falciparum* dihydro ptéroate synthétase (*pfdhps*)**

La dihydro ptéroate synthétase (DHPS) est une autre enzyme de la voie des folates qui est inhibée par les sulfones et sulfamides comme la Sulfadoxine et la Dapsone dont elle est la cible moléculaire. Les antifoliniques et les sulfamides agissent à deux niveaux de la même voie métabolique, ce qui explique l'effet synergique qu'ils ont en association. Les mutations Ser436Ala, Ser436Phe, Ala437Gly et Lys540Glu du gène *dhps* confèrent une résistance à la Sulfadoxine. La combinaison de la triple mutation *dhfr* Ser108Asn + Asn51Ile + Cys59Arg et de la double mutation *dhps* Ala437Gly+Lys540Glu (quintuple

mutation) multiplie le risque de résistance *in vivo* à la Sulfadoxine-Pyriméthamine par 5.

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

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

•**Gène *P. falciparum* sodium/hydrogen exchanger (*pfnhe-1*)**

*pfnhe-1* code une protéine de transport de proton ( $H^+$ ) qui pourrait réguler le pH cytoplasmique ou de la vacuole digestive du parasite. Des perturbations de ce pH liées à ce transporteur pourraient altérer l'activité de la Quinine.

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

Le gène *pfmrp* (chromosome 1) code un ABC transporteur de la membrane vacuolaire qui pourrait être un transporteur de glutathion conjugué aux catabolites toxiques de la dégradation de l'hème. Deux mutations His191Tyr et Ser437Ala semblent être associées à une diminution de sensibilité *in vitro* à la Chloroquine, à la Quinine et à l'Amodiaquine. De plus, une autre mutation Lys1466Arg serait impliquée dans la sensibilité à l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine. *Pfmrp* serait aussi un transporteur de folates et la forme mutée 1466Arg permettrait un flux plus important des folates intra érythrocytaires, diminuant ainsi la compétition entre les folates et la Pyriméthamine.

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

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

•**Gène *P. falciparum* tetracycline resistance T et Q (*pfketQ*) et gène *P. falciparum* Multidrug transporter (*pfmdt*)**

*pfketQ* coderait une protéine de la famille des GTPases et possède des similitudes avec des gènes impliqués dans la résistance de bactéries aux cyclines. *Pfmdt* coderait une protéine de transport membranaire de médicaments analogues à la tetracycline resistance protein T et A, une pompe d'efflux responsable de la résistance de bactéries à la Doxycycline. Un nombre de copies supérieur à un du gène *pfketQ* ou du gène *pfmdt*, ainsi qu'un nombre de répétitions inférieur à trois d'un motif de six acides aminés (KYNNNN) de la protéine codée par *pfketQ* ont été trouvés associés à une diminution de la sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* à la Doxycycline. Aucune résistance *in vivo* de *P. falciparum* à la Doxycycline n'a cependant encore été décrite à ce jour.

•**Gène K13-hélice ou Kelch PF3D7-1343700**

Récemment, en utilisant le séquençage du génome entier d'une lignée d'Afrique du *P. falciparum* résistant et des isolats cliniques du Cambodge, les chercheurs ont montré que des mutations sur le gène K13-hélice sur le chromosome 13 étaient étroitement associées à la résistance *in vitro* et *in vivo* aux dérivés

d'Artémisinine. Ainsi un marqueur moléculaire de résistance aux dérivés d'Artémisinine est clairement identifié.

#### **X-4-FACTEURS FAVORISANT LA SURVENUE DE LA PROPAGATION DE LA CHIMIORESISTANCE**

L'apparition de la chimiorésistance de *P. falciparum* nécessite l'intervention de trois facteurs principaux: le parasite, l'antipaludique et l'hôte humain [14;42]. Des études génétiques effectuées sur les isolats de *P. falciparum* (formes asexuées sanguines) ont montré une mixité de l'infestation par *P. falciparum*: des parasites sensibles coexistant avec des parasites résistants à des degrés différents [41]. Ainsi l'utilisation de faibles doses d'antipaludiques (doses prophylactiques ou infra-thérapeutiques lors d'une automédication notamment), va sélectionner, chez le malade, des parasites asexués résistants. La rapidité de cette sélection est directement proportionnelle à la pression médicamenteuse, au nombre de parasites exposés, au taux de mutation chez les parasites et augmente également avec la longueur de la demi-vie de l'antipaludique utilisé [42]. En zone d'endémie palustre, cette sélection va être suivie ou non de l'apparition de la résistance de *P. falciparum* à l'antipaludique, cela dépendant de l'état de l'immunité antipalustre du sujet vis-à-vis de cette espèce.

##### ***X-4-1-PRESSION MEDICAMENTEUSE***

Des études ont montré que lorsque la résistance à un médicament domine dans une localité, le fait de continuer à utiliser ce médicament va conférer un avantage sélectif aux plasmodies porteuses des gènes de la résistance et conduira à des taux de transmission plus élevés de ces plasmodies pharmacorésistantes. Cela entraîne une propagation rapide de la pharmacorésistance par le biais de deux mécanismes:

-l'utilisation du médicament conduit à avoir un plus grand nombre de gamétocytes circulants dans les infestations résistantes que dans les sensibles, la résistance est alors associée à une recrudescence;

-les gamétocytes portant les gènes de la résistance sont plus infectants pour les moustiques. Ils produisent des densités d'oocystes plus élevées chez les moustiques et infectent une plus grande proportion de moustiques que ceux portant des gènes sensibles [42].

#### **X-4-2-MOUVEMENT DES POPULATIONS**

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

-le déplacement des porteurs de gamétocytes avec des gènes chimiorésistants dans une zone d'endémie palustre, en période de transmission, va permettre l'apparition de la résistance dans la population autochtone non immune;

-la migration d'une population non immune dans une zone de haute endémie palustre où circulent les parasites résistants, va permettre l'apparition de la résistance au sein de cette population [42].

#### **X-4-3-VECTEUR ANOPHELIEN**

La transmission des parasites chimiorésistants dans la population humaine étant assurée par les anophèles, la propagation de la résistance va augmenter avec la fréquence des contacts homme-anophèles. C'est ainsi qu'en Afrique Centrale, «région où la transmission du paludisme est la plus intense du monde», une prévalence élevée de chloroquinorésistance avait été observée l'année même de son apparition [42;107]. Les anophèles interviennent en plus dans l'augmentation du niveau de chloroquinorésistance.

Lors de transmission par l'anophèle de parasites génétiquement différents, avec des gènes chloroquinorésistants, il peut arriver, grâce au phénomène d'hybridation, que plusieurs de ces gènes se retrouvent chez le même parasite,

lui conférant ainsi un degré de résistance élevé [42]. Ils interviennent également dans l'apparition de polychimiorésistance, toujours par le phénomène d'hybridation.

#### ***X-4-4-DEGRE D'IMMUNITE DE LA POPULATION***

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

La composition de cette population varie avec le niveau d'endémie palustre. Dans les zones de forte transmission où l'immunité de prémunition s'acquiert très tôt, elle est représentée par les nourrissons et les jeunes enfants. En zone de faible transmission où l'immunité s'acquiert très lentement, ou pas du tout, la composition de la population concerne entre autre les grands enfants et les adultes [42].

#### **X-5-METHODES D'EVALUATION DE LA CHIMIORESISTANCE**

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 chimio sensibilité *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 [12].

##### ***X-5-1-TEST DE CHIMIOSENSIBILITE in vitro***

Le principe des tests de chimio sensibilité *in vitro* (paludogramme) consiste à mesurer la réponse du *Plasmodium* en culture en présence de

concentrations croissantes de médicaments antipaludiques en dehors des contextes pathologiques et immunologiques de l'organisme hôte [12;20].

On distingue:

- les tests optiques dont le micro-test OMS et le semi-micro-test de Le Bras (résultats exprimés en CI50 ou CI90);
- les tests isotopiques dont le micro-test isotopique de Des jardins et les semi-micro-test isotopique de Le Bras et Deloron où les résultats sont donnés en coups par minute (CMP) et l'activité du médicament est exprimé en CI50 ou en CI90;
- les tests colorimétriques notamment le test enzymatique au lactate déshydrogénase (pLDH) de Makler et celui à la protéine riche en histidine 2 (HRP2);
- le test de cytométrie en flux;
- le test de microfluorimétrie (Picogreen,Sybrgreen) [14;20].

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

On peut également tester de cette façon de nombreux médicaments expérimentaux (nouveaux antipaludiques de synthèse ainsi que des extraits de plantes à activité antipaludique issus de la pharmacopée traditionnelle). Toutefois, en partie parce que ces tests *in vitro* ne tiennent pas compte des facteurs de l'hôte, la corrélation entre les résultats des tests *in vitro* et *in vivo* n'est pas systématique et n'est pas bien comprise. De plus, les différents isolats plasmodiaux peuvent s'adapter différemment en culture, ce qui peut modifier les résultats du test. Par exemple, si une souche résistante s'adapte moins bien en culture et meurt donc plus tôt, le résultat est une sur estimation 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 [14;42;114].

## ***X-5-2-TEST DE RESISTANCE in vivo OU D'EFFICACITE THERAPEUTIQUE***

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

Depuis 2001, l'OMS recommande un seul protocole standardisé dans le monde entier dont l'objectif prioritaire est de fournir des données factuelles pour éclairer l'élaboration de lignes directives et/ou de politiques relatives au traitement du paludisme non compliqué. Ainsi le protocole d'étude de l'efficacité thérapeutique est destiné à déterminer l'efficacité d'un schéma thérapeutique donné dans le but d'établir, s'il conserve son utilité ou s'il doit être remplacé pour le traitement de routine du paludisme non compliqué [90;91].

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 jours dans celles à faible et moyenne transmission. En cas de suivi de 28 jours, des tests moléculaires devront être réalisés afin de distinguer une recrudescence parasitologique d'une réinfestation. Le seuil de densité parasitaire minimal pour l'inclusion dans un test *in vivo* est habituellement de 2000 trophozoïtes/ $\mu$ l de sang en zones de transmission intense et de 1000 trophozoïtes/ $\mu$ l en zones de transmission faible à modérée [91].

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

Au terme du délai imparti pour le suivi des patients (28 jours), l'évolution clinique et parasitologique du malade est classée en quatre types de réponses: ***Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA), Echec Thérapeutique Précoce (ETP), Echec Thérapeutique Tardif (ETT)*** subdivisé ***en Echec Clinique Tardif (ECT) et Echec Parasitologique Tardif (EPT)*** [93].



### ➤ **Classification des réponses thérapeutiques [93]**

#### ▪ **Echec Thérapeutique Précoce**

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

#### ▪ **Echec Thérapeutique Tardif**

##### ✓ **Echec clinique tardif**

- signes de danger ou paludisme grave en présence d'une parasitémie à n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 28 (jour 42) chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce ; et
- présence d'une parasitémie à n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 28 (jour 42) avec une température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (ou antécédent de fièvre) chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun critère d'échec thérapeutique précoce.

##### ✓ **Echec parasitologique tardif**

- présence d'une parasitémie entre le jour 7 et le jour 28 (jour 42) avec une température  $< 37,5^{\circ}\text{C}$  chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif.

#### ▪ **Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate**

- absence de parasitémie au jour 28 (jour 42), quelle que soit la température axillaire, chez des patients qui ne répondaient auparavant à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif.

Les tests d'efficacité thérapeutique permettent également d'obtenir des données épidémiologiques et cliniques du paludisme sur le terrain. Cependant, certains paramètres peuvent entraver leur réalisation ou biaiser l'appréciation du niveau de résistance. Ce sont:

- les difficultés liées au suivi des patients avec parfois un nombre élevé de perdus de vue;
- les cas de violation du protocole (automédication d'antipaludiques de synthèse ou à base de plantes durant le suivi) ou de retrait du consentement éclairé par les malades;
- l'influence de la prémunition antipalustre;
- la prise antérieure d'antipaludiques;
- les troubles d'absorption intestinale et les troubles de métabolisation du médicament [91;118].

### ***X-5-3-TEST MOLECULAIRE***

Ces dernières années, des tests moléculaires ont été mis au point pour détecter les mutations ou amplifications des gènes plasmodiaux associées à la résistance aux antipaludiques comme moyen supplémentaire d'évaluer le degré de pharmacorésistance. Il s'agit de techniques de biologie moléculaire utilisées pour la mise en évidence des mutations génétiques de l'ADN du parasite responsables de la résistance et la technique communément utilisée est la PCR [12]. La technique de PCR permet d'analyser le polymorphisme des gènes identifiés comme pouvant jouer un rôle dans la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques. Cette étude se fait, soit par séquençage, soit par digestion enzymatique, au niveau des sites de restriction d'un fragment d'ADN plasmodial amplifié. Cette amplification se fait à l'aide d'amorces spécifiques en présence d'une polymérase [12;90]. 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 [12].

#### **X-5-4-TEST DE BIODISPONIBILITE [12]**

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.

Deuxième partie :  
**ETUDE EXPERIMENTALE**

# CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES

## I- ZONE D'ETUDE

## **I-1- PRESENTATION DU DISTRICT SANITAIRE D'ABENGOUROU**

### ***I-1-1- SITUATION***

Situé dans le moyen Comoé, ce département couvre 5 200 Km<sup>2</sup>. Il est limité :

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

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

### ***I-1-2- POPULATION***

Elle est estimée à 135 635 habitants selon le recensement général de la population et de l'habitat (RGPH) de 2014.

### ***I-1-3- DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES***

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

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

### ***I-1-4- DONNEES GEOGRAPHIQUES***

### ▲ Climat

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

### ▲ Relief

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

### ▲ Végétation

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

### ▲ Hydrographie

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



**Figure 11:** Situation Géographique de la ville d'Abengourou

## II- MATERIEL

## **II-1-PERIODE ET LIEU DE L'ETUDE**

Il s'agit d'une étude initiée par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) en collaboration avec le Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) et le Département de parasitologie-mycologie de l'unité de formation et de recherche (UFR) des sciences pharmaceutiques et biologiques.

L'étude s'est déroulée du 13 Janvier au 16 Mai 2016, dans la ville d'Abengourou qui constitue l'un des sites sentinelles (Abidjan, Abengourou, Korhogo, Man, San-Pédro et Yamoussoukro) de la surveillance de chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Côte d'Ivoire. Dans cette ville, le centre de santé retenu pour réaliser cette étude a été le dispensaire de Dioulakro.

## **II-2-POPULATION DE L'ETUDE**

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

### **✓ Critères d'inclusion**

Ont été inclus, les patients :

- Age compris entre 6 mois et 65 ans;
- infestation mono spécifique par *P.falciparum* détectée par examen microscopique;
- parasitémie comprise entre 2.000 et 200.000 tpz/ $\mu$ l (forme parasitaire asexuée);
- température axillaire ou tympanique  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  ou antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures;
- capacité à prendre des médicaments par voie orale;



- possibilité et volonté de respecter le protocole pendant la durée de l'étude et de respecter le calendrier de consultations;
- consentement éclairé du patient, ou du père ou de la mère, ou du tuteur, lorsqu'il s'agit d'enfants âgés de moins de l'âge de majorité dans ce pays;
- assentiment éclairé de tous les participants mineurs âgés de plus de douze ans et moins de l'âge de majorité dans ce pays;
- consentement au test de grossesse pour toute femme en âge de procréer et d'un parent ou tuteur si l'âge est inférieur à 18 ans.

#### ✓ Critères de non inclusion

Ce sont :

- présence de signes généraux de danger chez les enfants de moins de cinq ans ou de signes de paludisme grave à *P. falciparum* selon les définitions de l'OMS;
- poids corporel inférieur à 5 kg;
- infestation mixte ou infestation mono spécifique par une autre espèce de *Plasmodium*, détectée par examen microscopique;
- malnutrition sévère définie par un enfant dont le périmètre brachial à mi-hauteur est <115 mm);
- état fébrile dû à des maladies autres que le paludisme (par exemple rougeole, infection aiguë des voies respiratoires basses, maladie diarrhéique grave avec déshydratation) ou à d'autres maladies sous-jacentes chroniques ou graves connues (par exemple maladie cardiaque, rénale ou hépatique);
- prise régulière de médicaments, qui risquerait d'interférer avec la pharmacocinétique du médicament antipaludique;
- antécédents d'hypersensibilité à l'un quelconque des médicaments testés ou utilisés comme traitement de remplacement, ou de contre-indication à ces médicaments;
- test de grossesse positif ou allaitement;

- patiente ne pouvant pas ou ne souhaitant pas effectuer un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer.

#### ✓ **Critères de retrait de l'étude**

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

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

#### ✓ **Taille de l'échantillon**

Sur la base des études antérieures, la proportion d'échecs cliniques probables avec les CTA étudiées ne serait pas supérieure à 10% pour un intervalle de confiance de 95% et une taille de précision de 10%, un minimum de 50 patients est requis pour l'étude. En considérant un taux de perdu de vue de 10 %, l'échantillon devrait être ramené à 60, soit un total de 60 patients à recruter.

### **II-3-MATERIEL TECHNIQUE ET REACTIFS**

Notre matériel technique était constitué de:

- un microscope optique binoculaire;
- des lames porte-objets;
- des aiguilles à ailettes relais de prélèvements (23G);
- des tubes de prélèvements (tubes secs et tubes à EDTA);
- du méthanol;
- de coton hydrophile;
- une solution de Giemsa pure;
- un sèche-cheveux;

- l'huile à immersion;
- une éprouvette graduée de 50 ml;
- deux thermomètres à mercure;
- un compteur manuel de cellules;
- un cahier de table;
- l'eau minérale et des gobelets jetables;
- des rouleaux de papier essuie-tout;
- l'eau de javel;
- des gants;
- l'alcool à 90°;
- papier buvard;
- un pèse-personne;
- de cartons d'archives;
- de bacs à dilution;
- une hémocure pour doser le taux d'hémoglobine;
- une cuvette de Diaspect pour l'hémocure;
- une petite boîte à pharmacie contenant les médicaments concomitants;
- des lancettes stériles;
- des coffrets de rangement des lames;
- des tests de grossesse;
- des dessicants;
- des boîtes de prélèvement d'urines;
- des cartes DBS pour les confettis;
- une pipette Pasteur;
- du scotch;
- un cahier de paille;
- un cahier étudiant pour les enregistrements des cas;
- deux paquets de feuilles rame;

- des stylos à bille;
- des marqueurs à bout fin;
- des paires de ciseaux;
- un marqueur permanent.

## **II-4-MEDICAMENT DE L'ETUDE**

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

**Tableau IV** : Composition du médicament de l'étude

Molécules	Dosages	Forme galénique	Spécialité pharmaceutique
<b>Artémether</b>	<b>20 mg</b>	<b>Comprimé dispersible</b>	<b>Combiart</b>
<b>Luméfantrine</b>	<b>120 mg</b>		

## **III- METHODES**

### **III-1-TYPE D'ETUDE**

Il s'agit d'une étude prospective à visée expérimentale non comparative et ouverte, à un seul bras, conçue pour évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance de l'association Artémether-Luméfantrine chez l'enfant à partir de 6 mois et l'adulte en zone d'endémie palustre.

### **III-2-PROCEDURE ET PARAMETRES D'EVALUATION**

#### **III-2-1-PROCEDURE**

Chaque patient, répondant aux critères d'inclusion et ayant donné son consentement éclairé écrit, était suivi durant 42 jours suivant un chronogramme précis (**Tableau VI**) avec entre autre:

- un examen clinique et physique,
- un bilan biologique,
- un test de grossesse pour les patientes en âge de procréer,
- une prise des médicaments de l'étude selon la posologie présentée dans le **Tableau V**.

L'administration des médicaments était effectuée au niveau de la structure de santé et sous supervision du co-investigateur. En cas de vomissement dans les 30 minutes suivant la prise du médicament, la même dose était ré-administrée. Les patients qui présentaient des vomissements persistants étaient exclus de l'étude et immédiatement adressés au médecin de l'établissement de santé pour être pris en charge de manière appropriée.

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

**Tableau V:** Posologie de l'association Artémether 20mg/Luméfantrine 120mg selon le poids

<b>Poids</b>	<b>Période</b>	<b>J0</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>
Poids $\geq$ 35 kg	Matin	4 cp	4 cp	4 cp
	Soir	4 cp	4 cp	4 cp
25-34 kg	Matin	3 cp	3 cp	3 cp
	Soir	3 cp	3 cp	3 cp
15-24 kg	Matin	2 cp	2 cp	2 cp
	Soir	2 cp	2 cp	2 cp
5-14 kg	Matin	1 cp	1 cp	1 cp
	Soir	1 cp	1 cp	1 cp

Pour les patients qui prenaient la première dose le soir, la posologie était une dose le soir et une dose le matin selon le poids du patient pendant trois jours consécutifs.

### **Tableau VI : Planning des visites**

	<b>JOURS DE SUIVI</b>									
Données recherchées	<b>J0</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>	<b>J7</b>	<b>J14</b>	<b>J21</b>	<b>J28</b>	<b>J35</b>	<b>J42</b>
Consentement éclairé	<b>X</b>									
Antécédents médicaux	<b>X</b>									
Test de grossesse	<b>X</b>									
Examen clinique (Tc)	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Examen parasitologique GE / FS	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Hématologie/ biochimie	<b>X</b>			<b>X</b>						
Traitement (AL)	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>							
Effets indésirables	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>PCR à l'inclusion et si GE est positive</b>	<b>X</b>			<b>(X)</b>	<b>(X)</b>	<b>(X)</b>	<b>(X)</b>	<b>(X)</b>	<b>(X)</b>	<b>(X)</b>

**\*(X):** En cas de goutte épaisse positive entre J3 et J42, l'examen de la PCR permettra de distinguer les cas de recrudescence parasitaire des cas de réinfestation.

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

Au niveau biologique, deux examens parasitologiques conventionnels ont été réalisés chez tous les patients inclus: la goutte épaisse et le frottis mince qui ont permis la détermination de la densité parasitaire et le diagnostic d'espèce aux différents jours de suivi (J0, J1, J2, J3, J7, J14, J21, J28, J35, et J42) pour évaluer les délais d'éradication des parasites et éventuellement de rechute ou de recrudescence parasitaire.

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

Pour estimer la parasitémie, nous avons utilisé les taux de leucocytes (Z) obtenus à l'hémogramme du sujet à J0 et J3.

La densité parasitaire P a été calculée selon la formule suivante:

$$P=X.Z/Y.$$

La goutte épaisse était considérée comme négative si aucune forme asexuée du parasite n'était observée après 15 minutes de lecture (au moins 100 champs microscopiques).

Quelques gouttes de sang ont été recueillies sur papier Whatman N°3 ou DBS avant la mise en route du traitement. Aussi, d'autres confettis étaient systématiquement réalisés en cas de goutte épaisse positive entre J3 et J42. Ceux-ci permettaient, à l'issue des analyses de PCR, de réaliser le diagnostic différentiel entre une recrudescence parasitaire et une réinfestation éventuelle, par l'analyse du polymorphisme des gènes *msp1* et *msp2*. Aussi aux J0 et J3, des prélèvements sanguins ont été réalisés sur tubes secs et tubes EDTA pour des examens hématologique (Hb) et biochimiques (ALAT, ASAT, bilirubine totale...).



### **III-2-2-PARAMETRES D'EVALUATION**

#### ***III-2-2-1-EVALUATION DE L'EFFICACITE***

L'efficacité a été évaluée selon les paramètres suivants:

##### **Paramètre primaire d'efficacité**

- **Taux de guérison à J28** : il est défini comme étant la proportion de patients pour lesquels une élimination de la parasitémie est obtenue dans les 14 jours de l'étude sans recrudescence dans les 28 jours suivant le début de l'étude, la recrudescence étant une nouvelle manifestation clinique de l'infection après élimination initiale des parasites dans le sang périphérique.

##### **Paramètres secondaires d'efficacité**

- **Taux de guérison à J42** : il est défini comme étant la proportion de patients pour lesquels une élimination de la parasitémie est obtenue dans les 14 jours sans recrudescence dans les 42 jours suivant le début de l'étude.

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

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

Nous avons également déterminé l'évolution de la température et de la parasitémie moyennes ainsi que la classification de la réponse au traitement suivant les critères de l'OMS 2003 [91].

#### ***III-2-2-2-EVALUATION DE LA TOLERANCE***

Il a débuté à J0 et s'est poursuivi jusqu'à la fin de la période de suivi. L'interrogatoire a été réalisé par l'investigateur et le médecin traitant.

Il visait à amener le patient ou avec l'aide du parent ou du tuteur à relever les différents effets gênants qui sont survenus entre deux visites.

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

- **le lien était net** si cet effet figurait parmi les effets indésirables de l'Artémether et/ou de la Luméfantine répertoriés dans la littérature [91];
- **le lien était enfin peu probable** dans les autres cas.

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

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

La tolérance a été :

- **Très bonne**, si aucun effet indésirable n'a été signalé par le patient ou le parent ou constaté par le praticien, aussi bien sur le plan clinique que biologique;
- **Bonne**, en présence de résultats d'analyse biologique peu perturbés sans manifestations cliniques perceptibles;
- **Modérée**, en présence de résultats d'analyse biologique anormaux avec une répercussion au niveau clinique ne nécessitant pas un traitement et cédant seul;
- **Mauvaise**, en présence d'effets indésirables graves nécessitant un arrêt du médicament de l'étude [91].

### **III-3-CONSIDERATION ETHIQUE**

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

✓ Formulaire d'information aux patients

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

✓ Formulaire de consentement éclairé des patients

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

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

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

### **III-4-GESTION ET ANALYSE DES DONNEES**

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

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

## CHAPITRE II: RESULTATS

## **I- RESULTATS GLOBAUX**

### **I-1-Indice plasmodique, indice gaméocytaire**

Nous avons reçu pour l'étude 1788 patients dont 601 ont présenté une goutte épaisse positive avec la présence d'une seule espèce plasmodiale soit un indice plasmodique (IP) de 33,6% et un indice d'infestation de 100% pour *Plasmodium falciparum*.

Dans l'étude, un sujet était porteur de gaméocyte d'où un indice gaméocytaire (IG) de 0,06%.

Finalement, 60 patients sur les 1788 étaient retenus à J0 après satisfaction des critères d'inclusion pour participer à l'étude.

### **I-2-Sorties prématurées de l'étude**

Sur les 60 sujets inclus à J0, nous avons obtenu à l'issue des 42 jours de suivi clinique et biologique le bilan suivant:

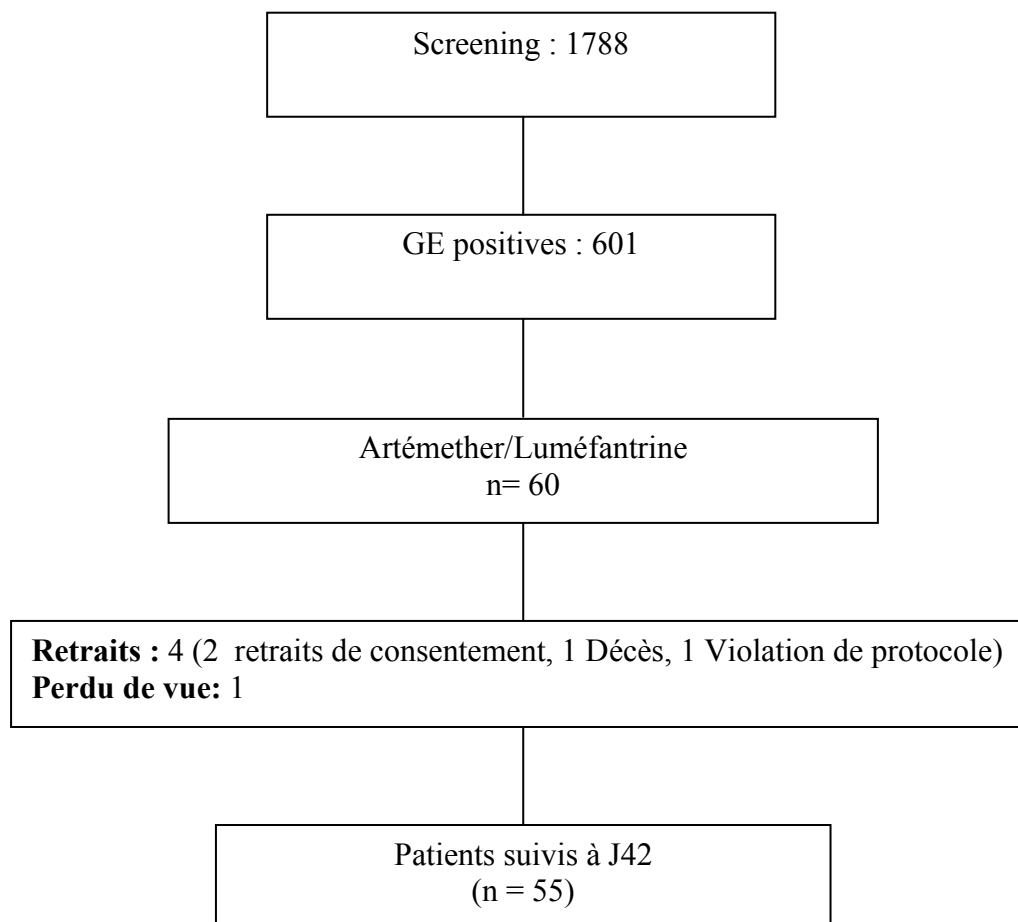
**Tableau VII** : Nombre de sujets correctement suivis

Observation	Artémether-Luméfantine
Sujet perdu de vue	01
Décès	01
Violation de protocole	01
Retrait de consentement	02
Taux de perte	08,33%
Patients correctement suivis	55

Au total, 55 patients ont été régulièrement suivis durant toute l'étude jusqu'au J42.

### **I-3-Schéma global de l'étude**

La figure ci-après montre le schéma global de notre étude.



**Figure 12:** Profil de l'essai

## **I-4-DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES, CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES SUJETS SUIVIS**

### **I-4-1- Récapitulatif des données socio-démographiques, cliniques et biologiques des sujets suivis**

Au cours de l'étude 5 patients ont été retirés pour violation de protocole. Au final, 55 patients ont été réellement suivis jusqu'au terme de l'étude.

**Tableau VIII:** Récapitulatif des caractéristiques sociodémographiques cliniques et biologiques des patients suivis

<b>CARACTERES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES</b>	<b>EFFECTIFS</b>	<b>POURCENTAGE (%)</b>
Nombre de patients	55	100
<b>Sexe M</b>	31	56,36
<b>F</b>	24	43,64
Sex-ratio (M/F)	1,3	
<b>AGE</b> moyen (écart-type) an	4,99 (5,80)	
Min – Max	6 mois - 32 ans	
<5	36	65,5
[5 – 15[	15	27,3
>=15	4	7,2
<b>DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES</b>		
<b>Température</b> moyenne (écart-type) °C	38,45 (0,91)	
Min - Max	37,5 – 41,2	
[37,5 – 38,5[	30	54,5
[38,5 – 41,2]	25	45,5
<b>Parasitémie</b> moyenne (écart-type) tpz/μl	40177,90 (47584,410)	
Min – Max	2109 – 186663	
<b>Taux de portage gaméocytaire</b>	1	1,8
<b>Taux moyen ASAT</b> (écart-type) UI/l	34,432 (12,6307)	
Min – Max (VN :7-37UI/L)	14,5 – 78,3	
<b>Taux moyen ALAT</b> (écart-type) UI/l	7,998 (3,8370)	
Min – Max (VN : 6-40UI/L)	1,8 – 23,4	
<b>Taux moyen créatinine</b> (écart-type) mg/l	5,611 (2,4122)	
Min – Max (VN : 6-13 mg/l)	2,1 – 14,5	
<b>Taux moyen bilirubine</b> (écart-type) mg/l	9,623 (6,0259)	
Min – Max (VN : 3-10 mg/l)	1,5 – 26,5	
<b>Taux moyen hémoglobine</b> (écart-type) g/dl	9,669 (1,7697)	
Min – Max (VN : 12-18 g/dl)	4,6 – 13,3	



- ☐ Les sujets de sexe masculin étaient les plus nombreux parmi les patients suivis, avec un pourcentage de 56,36% et un Sex- Ratio (Masculin/Féminin) égal 1,3.
- ☐ Les enfants âgés de moins de 5 ans étaient les plus représentés, avec 65,5% des sujets suivis. La moyenne d'âge était de 4,99 (écart-type =5,80) ans, avec des extrêmes de 6 mois et 32 ans.
- ☐ La température moyenne des sujets était de 38,25°C (écart-type = 0,89). La température la plus élevée n'excédait pas 41°C.  
54,5% des sujets suivis avaient une température initiale comprise entre 37,5°C et 38,5°C.
- ☐ La densité parasitaire moyenne (DPM) à l'inclusion était de 40177,90 (Ecart-type = 47584,410) trophozoïtes/ $\mu$ l, avec un minimum de 2109 trophozoïtes/ $\mu$ l et un maximum de 186663 trophozoïtes/ $\mu$ l.
- ☐ Un seul sujet parmi les sujets inclus présentait une gamétocytémie
- ☐ Les valeurs moyennes des différents paramètres biologiques étaient normales hormis celle de l'hémoglobine qui était nettement abaissée.

### **I-4-2- Signes cliniques initiaux des sujets suivis**

Les signes cliniques à l'inclusion des sujets suivis sont résumés dans le **Tableau IX** ci-après.

**Tableau IX:** Proportion des signes cliniques à l'inclusion

<b>Signes cliniques</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
Fièvre	55	100
Céphalées	37	61,7
Asthénie	19	31,7
Anorexie	18	30,0
Nausée	1	1,7
Frissons	2	3,3
Douleurs abdominales	19	31,7
Pâleur	13	21,7
Toux	14	23,3
Vomissements	37	61,7
Ictère	1	1,7
Diarrhée	9	15,0
Rhume	5	8,3
Insomnie	3	5,0

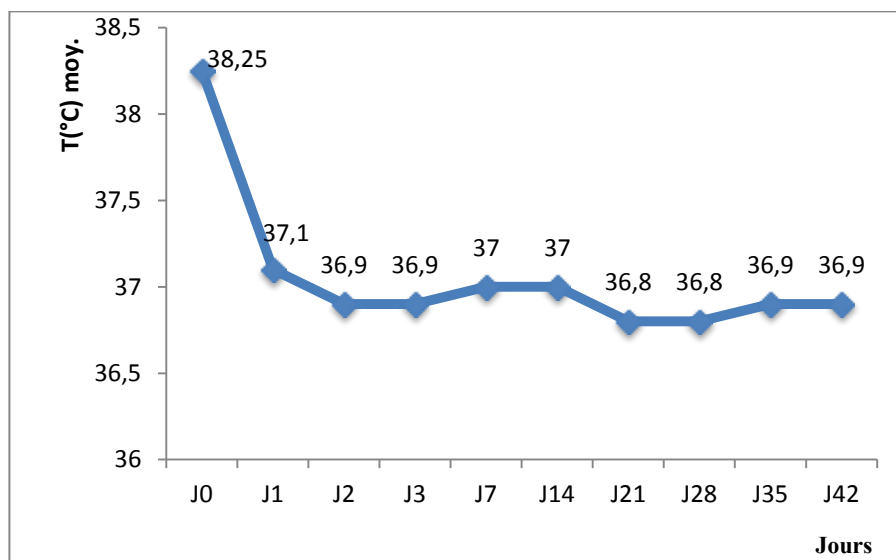
En dehors de la fièvre, les signes cliniques initiaux les plus rencontrés chez les patients suivis dans l'étude étaient les céphalées et les vomissements avec 61,7% de sujets.

Il est à noter que plusieurs signes pouvaient être observés chez un même sujet.

## II-EVALUATION DE L'EFFICACITÉ THERAPEUTIQUE

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

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

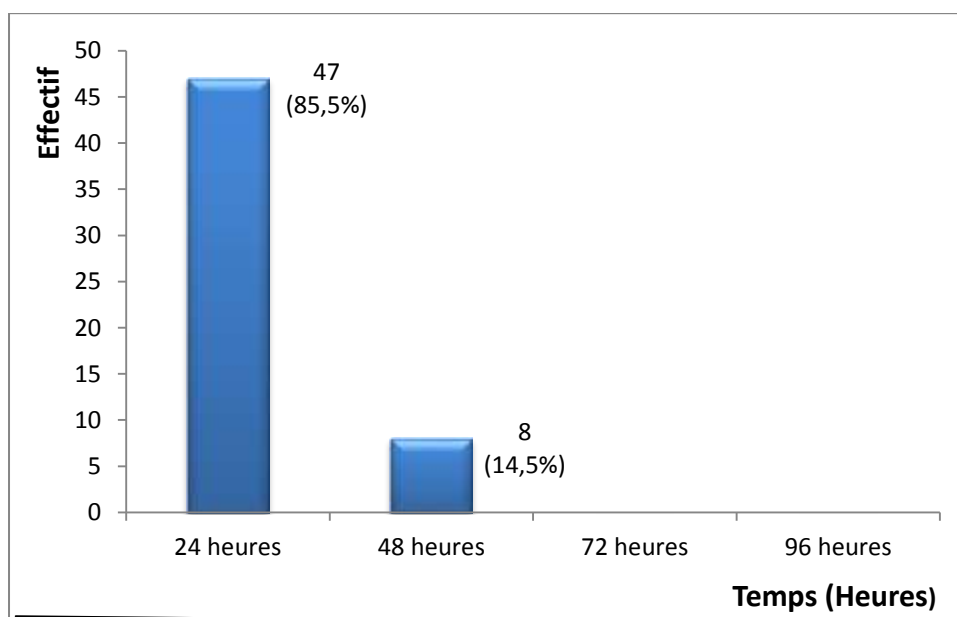


**Figure 13:** Evolution de la température moyenne au cours du suivi

En moyenne, on observe une apyrexie dès le deuxième jour du traitement qui est maintenue jusqu'à J42.

## II-2- Clairance thermique

La répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique est représentée par le diagramme à bande ci-après (**Figure 14**).

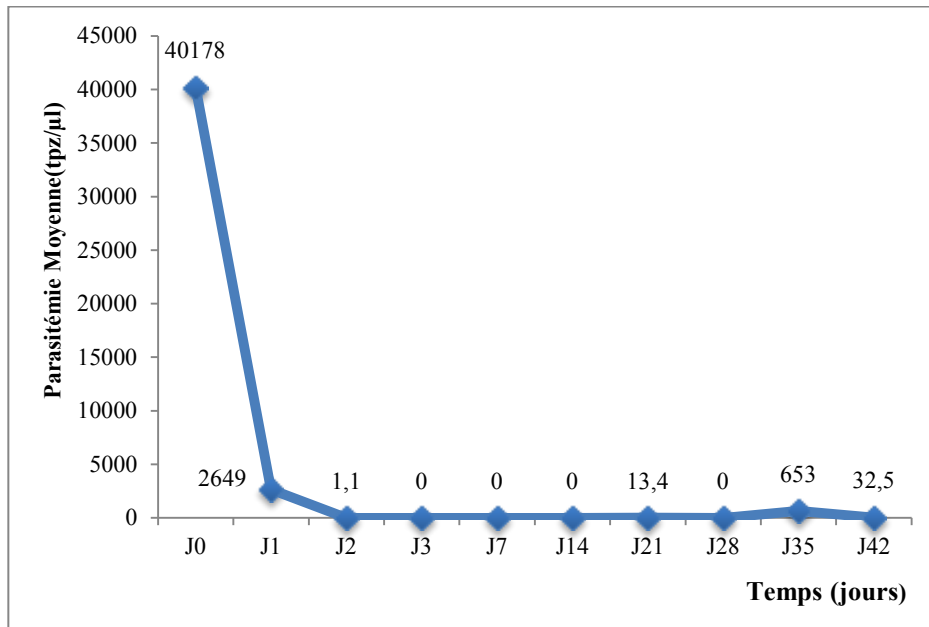


**Figure 14:** Répartition des sujets suivant le temps de la clairance thermique

Vingt-quatre heures après l'administration du médicament, 85,5% des patients étaient apyrétiques. Le temps moyen de la clairance thermique était de 27,5 heures.

### II-3- Densité parasitaire moyenne au cours du suivi

La **Figure 15** montre l'évolution de la densité parasitaire moyenne au cours du suivi.

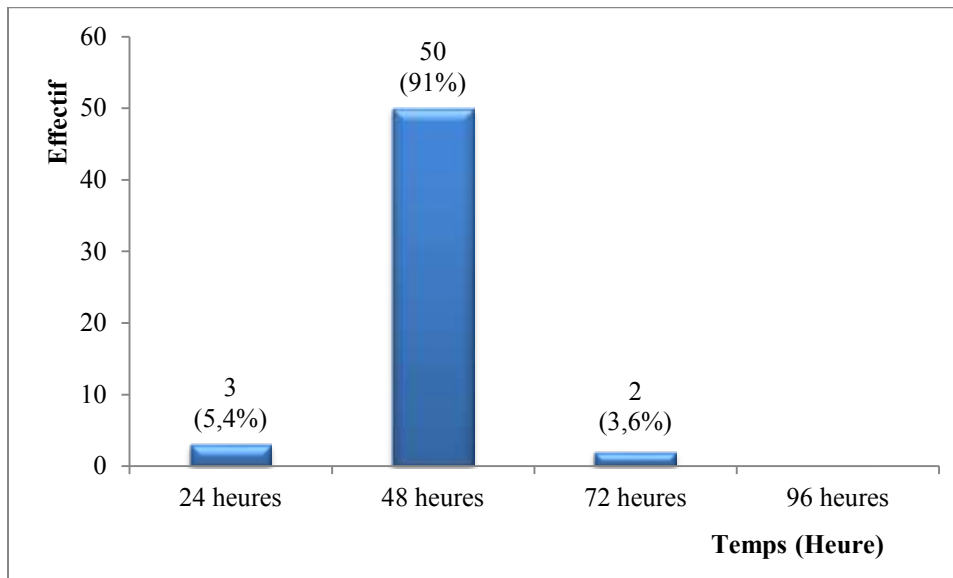


**Figure 15:** Evolution de la densité parasitaire moyenne au cours du suivi

Au troisième jour du traitement, nous avons noté la quasi disparition de la parasitémie avec une chute importante du nombre de trophozoïtes par microlitre de sang. Une réapparition de parasites était observée aux J21, J35 et J42.

## II-4- Clairance parasitaire

La répartition des sujets suivant le temps de clairance parasitaire est représentée par la **Figure 16**.

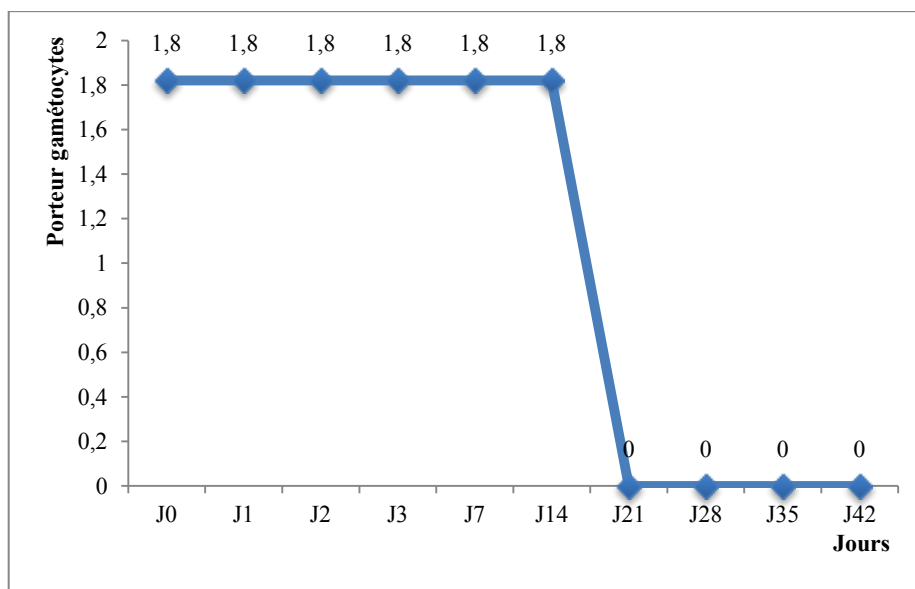


**Figure 16:** Répartition de sujets suivant le temps de la clairance parasitaire

Au bout de 48 heures, 96,4% des sujets avaient une parasitémie négative. Le temps moyen de la clairance parasitaire (TCP) était de 47,6 heures.

## II-5-Portage gaméocytaire au cours du suivi

La **Figure 17** montre l'évolution du nombre de porteurs de gaméocytes.



**Figure 17:** Evolution des porteurs de gaméocytes au cours du suivi

Au cours du suivi, le nombre de porteurs de gaméocytes était de 1, soit 1,8%. A J21, nous avons noté la disparition totale de gaméocytes chez les sujets.

## **II-6-Taux de guérison parasitologique à J28 et J42**

Les taux de guérison parasitologique à J28 et J42 sont indiqués dans les **Tableaux** ci-dessous.

**Tableau X:** Réponse thérapeutique de l'Artémether/Luméfantine à J28 en Analyse en Intention de Traiter

	<b>Analyse en Intention de Traiter (ITT)</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
Patients enrôlés	60	100
Patients vus à J28	55	91,7
PDV, Violation protocole, RC	5	8,3
ET à J28	2	3,3
RCPA à J28	53	88,3
ET après correction PCR à J28	1	1,7
RCPA après correction PCR à J28	54	90,0

**Tableau XI:** Réponse thérapeutique de l'Artémether/Luméfantine à J28 en Analyse en Per Protocole

	<b>Analyse en Per Protocole (PP)</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
Patients vus à J28	55	100
ET à J28	2	3,6
RCPA à J28	53	96,4
ET après correction PCR à J28	1	1,8
RCPA après correction PCR à J28	54	98,2



**Tableau XII:** Réponse thérapeutique de l'Artémether/Luméfántrine à J42 en Analyse en Intention de Traiter

	<b>Analyse en Intention de Traiter (ITT)</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
Patients enrôlés	60	100
Patients vus à J42	55	91,7
PDV, Violation protocole, RC	5	8,3
ET à J42	5	8,3
RCPA à J42	50	83,3
ET après correction PCR à J42	1	1,7
RCPA après correction PCR à J42	54	90,0

**Tableau XIII:** Réponse thérapeutique de l'Artémether/Luméfántrine à J42 en Analyse en Per Protocole

	<b>Analyse en Per Protocole (PP)</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
Patients vus à J42	55	100
ET à J42	5	9,1
RCPA à J42	50	90,9
ET après correction PCR à J42	1	1,8
RCPA après correction PCR à J42	54	98,2

5 cas de rechute ont été observés au cours du suivi avec 2 cas de rechutes à J21, 1 cas à J35 et 2 cas à J42.

A J28, 96,4% des patients étaient considérés comme guéris. Par contre à J42, le taux de guérison était 90,9% avant correction par la PCR.

Après correction par la PCR, les résultats obtenus permettent de conclure que l'une des souches de *P. falciparum* retrouvées au 21<sup>e</sup> jour chez l'un des patients était identique à celle observée à l'enrôlement, ce qui révèle un cas de

recrudescence. Chez les 4 autres patients, les souches retrouvées aux J21, J35 et J42 étaient différentes de celles observées à l'enrôlement. Il s'agissait donc des cas de réinfestations.

Ainsi, les taux de guérison à J28 et J42 étaient de 98,2% et les taux d'échec thérapeutique de 1,8%.

### **III- EVALUATION DE LA TOLÉRANCE**

#### **III-1- Tolérance clinique**

Au cours de l'étude, aucun effet indésirable n'a été observé.

#### **III-2- Tolérance biologique**

Le **Tableau XIV** fournit les valeurs moyennes des paramètres biologiques de J0 à J3.

**Tableau XIV** : Evolution des taux moyens des paramètres biologiques

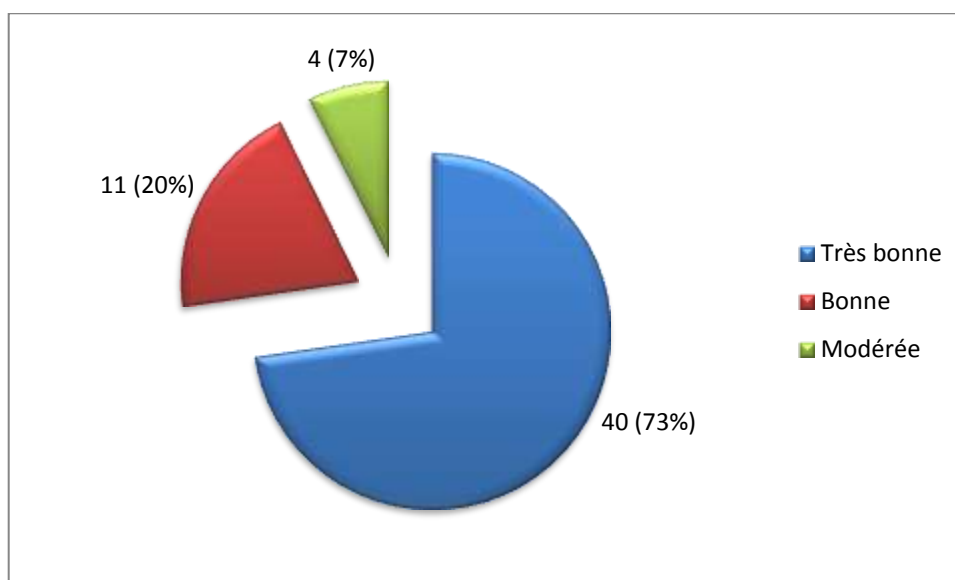
	<b>J0</b>		<b>J3</b>		<b>J0-J3</b>	<b>P*</b>
	Effec	Moy (ET)	Effec	Moy (ET)		
<b>Hémoglobine (g/dl)</b> <b>VN (12-18 g/dl)</b>	53	9,7 (1,8)	56	9,2 (1,6)	0,5	0,94867
<b>ASAT (UI/l)</b> <b>VN (7-37 UI/L)</b>	53	34,4 (12,6)	46	30,8 (13,6)	3,6	0,35052
<b>ALAT (UI/l)</b> <b>VN (6-40UI/L)</b>	53	8,0 (3,8)	45	8,4 (3,7)	-0,4	0,90348
<b>Créatinine (mg/l)</b> <b>VN (6-13mg/l)</b>	53	5,6 (2,4)	44	4,7 (1,7)	0,9	0,78366
<b>Bilirubine totale(mg/l)</b> <b>VN (3-10mg/L)</b>	53	9,6 (6,0)	45	9,2 (1,6)	0,4	0,00008

\*test exact de Fisher

Nous avons noté une diminution significative ( $p = 0,00008$ ) de la valeur moyenne de la bilirubine totale dans l'intervalle des valeurs normales.

### III-3- Tolérance globale

La répartition de la tolérance globale est représentée par sur la **Figure 18**. Elle a été estimée par l'investigateur à partir des données cliniques et biologiques des patients.



**Figure 18:** Evaluation de la tolérance globale

D'une façon générale, l'association Artémether-Luméfantrine a été relativement bien tolérée chez 93% des sujets.

## CHAPITRE III: DISCUSSION

## **I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES**

### **I-1. Indice plasmodique (IP), taux d'infestation et indice gamétocytaire (IG)**

#### **I-1-1. Indice plasmodique**

Dans la présente étude, nous avons obtenu un indice plasmodique de 33,6%. Ce résultat est relativement proche de celui **KAUFFY [57]** qui, en 2002 dans la commune Yopougon, a signalé un indice plasmodique de 37,7%.

Par contre, certains auteurs ont obtenu des résultats supérieurs au nôtre, notamment **BEHOUBA [15]** à San Pedro en 2012, **OURA [100]** à Abobo en 2005 et **ZONGO [127] et al.** au Burkina Faso en 2005 qui ont trouvé respectivement des IP de 53,2%; 62% et 88%.

D'autres études ont cependant obtenu des résultats inférieurs au nôtre, à savoir celles de **N'GO [87]** à Abidjan en 2005 et **AWAD [10] et al.** en 2001 au Soudan qui trouvaient respectivement des IP de 24,4% et 17,5%.

La différence entre ces indices confirme le caractère hétérogène de la transmission du paludisme dans l'espace et le temps.

#### **I-1-2. Taux d'infestation**

Une espèce plasmodiale a été rencontrée au cours de cette étude avec un taux d'infestation de 100% pour *Plasmodium falciparum*. Ce résultat est identique à ceux de **TRAORE [121]** à Abobo en 2004, **BEUGRE [17]** à Grand Lahou en 2001 et **BONI [18]** à Cocody en 2000.

Toutefois, **MIEZAN [77]** a mis en exergue la coexistence de *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale* avec des taux respectifs de 99,2%, 0,4% et de 0,4%. Aussi **KONAN [60]** en 1998 à Adzopé a rapporté une coexistence de *P. falciparum* et *P. malariae* avec des taux respectifs de 99,4% et 0,6% alors qu'en 2000 à

Danané, **MEITE** [74] rapportait un taux infestation de 97,2% pour *P. falciparum* et 2,8% pour *P. malariae*.

Ailleurs, **SANGHO** et al. [109] au Mali en 2004 ont rapporté un taux d'infestation de 97,7% pour *P. falciparum*, 1,4% pour *P. malariae* et 1% pour *P. ovale*.

Ces différents résultats montrent le rôle prépondérant de *P. falciparum* dans la plupart des infections palustres en Afrique occidentale et particulièrement en Côte d'Ivoire.

### **I-1-3. Indice Gaméocytaire (IG)**

Au cours de notre étude, un patient a présenté une gaméocyémie positive donnant un indice gaméocytaire de 0,06%.

D'autres auteurs, notamment **BEHOUBA** [15] à San Pedro et **AMINLIN** [7] à Abengourou, obtenaient en 2012 respectivement des IG de 1,4% et 1,96%.

Ailleurs, **NDAYIRAGIJE** [83] et al. au Burundi et **GUTHMANN** [51] et al. en Angola ont rapporté des indices gaméocytaires supérieurs au nôtre, respectifs de 18,4% et 7,30%.

Notre résultat souligne donc le faible potentiel infestant de la population d'étude vis-à-vis des anophèles femelles, ce qui semble être en contradiction avec notre indice plasmodique relativement élevé. Ainsi, la faiblesse de notre indice gaméocytaire pourrait s'expliquer d'une part par la faible taille de l'échantillon et d'autre part par les limites de détection de la microscopie conduisant à une sous-estimation du portage gaméocytaire [111].

## **I-2. Répartition des sujets suivis selon le sexe et l'âge**

### **I-2-1. Selon le sexe**

Lors de notre enquête, nous avons inclus 31 sujets de sexe masculin et 24 sujets de sexe féminin, soit un sex-ratio de 1,3 en faveur du sexe masculin. Cette

valeur est identique à celle de **NOGBOU [86]** et proche de celles fournies par **OURA [100]** et **KOUADIO [64]** qui ont observé respectivement 1,45 et 1,2. Cependant, des résultats différents du nôtre ont été obtenus par **SARAKA [110]** en 2009 à Abidjan et **AMETCHI [6]** en 2004 à Ayamé qui avaient plutôt rapporté des sex-ratios inférieurs au nôtre (respectivement 0,75 et 0,87) tandis que **TOURE [119]** et **KOKO [59]** avaient trouvé des sex-ratios respectifs de 1,7 et 1,9 donc supérieurs au nôtre.

Au vu de ces données, nous pouvons dire que le paludisme n'est pas lié au sexe.

### **I-2-2.Selon la tranche d'âge**

La tranche d'âge la plus touchée était de 6 mois à 5 ans, avec un pourcentage de 65,5%. Ce résultat corrobore celui de **AMINLIN [7]** qui en 2012 à Abengourou trouvait un pourcentage de 64,6% dans la tranche d'âge de 2 à 5 ans. Cependant, ces résultats sont différents de ceux d'**AMETCHI [6]** en 2004 à Ayamé, de **KOKO [59]** en 2005 à Abobo et de **KOUABENAN [63]** en 2007 à TANDA qui ont trouvé que la tranche d'âge de 12 à 35 mois était la plus touchée, avec des taux respectifs de 43,93 %, 36% et 44,12 %.

Tous ces résultats sont en accord avec la littérature qui indique que c'est aux alentours de 4 à 6 mois que le nourrisson perd l'immunité acquise de par sa mère. A partir de cette période, il va commencer à construire sa propre immunité, et par conséquent, il reste plus vulnérable aux maladies [8].



## **I- ASPECTS PARASITOLOGIQUE ET CLINIQUE**

### **II-1. Répartition des sujets selon la densité à l'inclusion**

La parasitémie enregistrée à l'inclusion variait de 2109 à 186663 trophozoïtes/ $\mu$ l de sang avec une moyenne de 40177,90 trophozoïtes/ $\mu$ l de sang.

Ces résultats sont proches de ceux de **LOUKOU [69]** qui a relevé à Adzopé en 1993 une parasitémie moyenne de 42340 trophozoïtes/ $\mu$ l de sang.

**AMINLIN [7]** à Abengourou en 2012 et **BOSSE [19]** en 2008 à Abidjan ont rapporté respectivement une parasitémie moyenne de 78200 et 68138 trophozoïtes/ $\mu$ l de sang.

Par contre, **GNANGBO [48]** à Adzopé en 2004 a noté 17386 trophozoïtes/ $\mu$ l de sang.

Nous constatons que la parasitemie moyenne varie d'une étude à une autre. Cela pourrait être dû à la période pendant laquelle l'étude a été réalisée, ainsi qu'à l'intensité de la transmission palustre.

### **II-2. Répartition des sujets selon les signes cliniques à l'inclusion**

La fièvre était le signe clinique majoritairement observé (100%) car constituait l'un des critères d'inclusion. Notre résultat est similaire à ceux de **MIEZAN [77]** à San Pedro et **AMINLIN [7]** à Abengourou qui ont, en 2012, également décrit une prédominance de la fièvre chez 100% de leurs patients. Cependant chez d'autres auteurs tels que **GBANGBO [48]** à Adzopé en 2004 et **KOKO [59]** en 2008 dans cette même ville, la fièvre a plutôt été observée respectivement chez 95,7% et 98% des sujets.

A côté de la fièvre, les autres signes cliniques fréquemment observés étaient les céphalées et les vomissements (61,7%) puis l'asthénie (31,7%). L'ordre et la fréquence de ces autres signes cliniques n'étaient pas identiques à ceux observés par d'autres auteurs. Ainsi **BEHOUBA [15]** avait rapporté des signes cliniques

variés à l'admission (anorexie 57,4%, asthénie 55,3%, céphalées 46,8%,...). De même, **MAYXAY et al. [73]** avaient également signalé des signes cliniques variés (céphalées, frissons, myalgies, asthénie...)

Dans la zone tropicale, le paludisme constitue le premier motif de fièvre et de consultation. Toutefois, l'état fébrile d'un patient peut être lié à d'autres pathologies. En effet, **MENAN et al. [75]** en 2007 à Abidjan ont rapporté que seulement 30% des patients fébriles étaient porteurs de plasmodies.

### **II-3. Répartition de la température moyenne à l'inclusion**

La température à J0 était comprise entre 37,5°C et 41°C avec une moyenne initiale de 38,25°C. Cette moyenne de température est comparable à celles de **BEHOUBA [15]** en 2012 et de **KOUAKOU [65]** 2000 qui ont observé respectivement une moyenne initiale de 38,7°C et 38,6°C.

Ces résultats confirment le fait qu'en zone tropicale, une fièvre élevée pourrait orienter un diagnostic du paludisme [116].

## **II- EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE**

### **III-1-Efficacité clinique**

Au cours de l'étude, l'on a observé que le temps de clairance thermique moyen était de 27,5 heures. Ce temps est proche de celui **SARAKA [110]** et de **MIEZAN [77]** qui ont montré respectivement un temps moyen de clairance thermique de 27 heures et 28,41 heures. Cependant d'autres auteurs tels que **OURA [100]** et **KOKO [59]** avaient, quant à eux, obtenu des temps de clairance thermique moyens respectifs de 23,57 heures et 24 heures, plus courts que le nôtre.

Ainsi nous notons que l'usage des CTA améliore considérablement la résolution de la fièvre. En effet, **EFFO [41]** ayant travaillé en 2005 sur des dérivés de

l'Artémisinine utilisés en monothérapie, a rapporté un temps de clairance thermique moyen de 54,32 heures, plus long que le nôtre.

Dans notre étude, 24 heures après l'administration des médicaments, le taux de sujets apyrétiques est passé à 85%. En outre, 72 heures après le début du traitement, l'apyrexie était totale chez tous les patients traités.

L'utilisation des CTA en général, et particulièrement de l'association Artémether-Luméfantrine semble améliorer de façon significative la régression de la fièvre en réduisant rapidement la biomasse parasitaire.

### **III-2-Efficacité parasitologique**

Dans notre étude, nous avons constaté qu'en moyenne 47,6 heures après la première dose de médicament, il y a eu une disparition totale des formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang.

Nos résultats sont comparables à celui de **BEHOUBA [15]** qui, au cours de son étude à San-Pedro, a rapporté un TCP de 48,5 heures pour les patients traités avec une CTA.

Par contre, d'autres auteurs tels que **PAREEK et al. [101]** et **ESHETU et al. [43]** avaient rapporté un TCP moyen très court de 24h et 23,2h respectivement. Ces différentes études témoignent ainsi d'une rapidité d'action doublée d'une bonne synergie d'action schizontocide que possèdent les CTA. Elles réduisent donc rapidement la charge parasitaire.

Nous avons également obtenu lors de l'étude un taux de régression de la parasitémie moyenne à J2 et J4 de 88,33% et 100%. Ce taux s'est maintenu jusqu'au J21. Cette diminution rapide de la densité parasitaire traduit l'efficacité antiplasmodiale de l'association Artémether-Luméfantrine.

Ces taux de régression sont en accord avec ceux de **MIEZAN [77]** qui a rapporté une importante régression de la parasitémie de 95,7% après 24 heures pour atteindre 100% à J4.

De ces résultats, nous pouvons affirmer que l'association Artémether-Luméfantrine demeure un traitement antipaludique de choix car elle réduit rapidement la parasitémie.

### **III-3-Efficacité gamétoytaire**

Parmi les sujets suivis, seul un était porteur de gamétoytes, ce qui nous donne une proportion de 1,8%. La disparition des gamétoytes est observée à partir de J21. Notre résultat est différent de ceux de **PAREEK et al. [101]** et **JOSEPH et al. [55]** qui avaient respectivement rapporté une disparition des gamétoytes dès J7 et J14. Par contre, **ESHETU et al. [43]** avaient noté une persistance de gamétoytes jusqu'à J28.

Ces résultats observés rendent compte de l'activité gamétoctocide réelle des dérivés de l'Artémisinine [89]. Ces médicaments sont ainsi capables de réduire la transmission du paludisme.

### **III-4-Taux de guérison à J28 et J42**

Durant notre étude, nous avons observé cinq cas de rechutes dont un cas de recrudescence et quatre cas de reinfestation observés après correction par la PCR. Le taux de guérison des patients suivis était donc de 98,2% à J28 et à J42. Nos résultats sont proches de ceux d'**ALI et al. [5]** qui rapportaient un taux de guérison 96,9% après correction par la PCR à J28. Aussi **OURA [100]**, dans une étude comparée sur l'efficacité et la tolérance des CTA (Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine *versus* Luméfantrine/Artémether) menée en 2007 à Abidjan, observait un taux de guérison à 96,23% à J28 après correction par la PCR.

Par ailleurs, d'autres auteurs tels que **MIEZAN [77]**, **KORAM et al. [62]** ainsi que **GUTHMANN et al. [51]** avaient des taux de guérison de 100% à J28 après correction par PCR.

Ces résultats montrent que les CTA demeurent des médicaments de choix pour la prise en charge médicamenteuse du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

### **III-5-Réponse au traitement**

Selon la classification de l'OMS de la réponse au traitement, nous avons obtenu lors de notre étude à J42, 98,2% de RCPA après correction par la PCR

Ces résultats sont proches de ceux de **KABANYWANYI et al. [56]** qui avaient obtenu, au cours d'une étude menée en Tanzanie en 2004 un taux de RCPA de 100% après correction à la PCR. Par ailleurs, **OURA [100]** avait rapporté à J28 un résultat différent du nôtre avec des taux de RCPA de 93,3% et 95,2 % respectivement avant et après PCR.

Ces différentes études avaient donc rapporté en général de bonnes réponses thérapeutiques.

## **IV- TOLERANCE**

### **IV-1-Tolérance clinique**

L'administration de l'association Artémether-Luméfantine n'a provoqué aucune apparition d'événements indésirables chez les sujets traités.

Cependant, certaines études menées par d'autres auteurs ont montré l'apparition d'effets indésirables chez certains patients. Ainsi **MIEZAN [77]**, au cours de son étude à San-Pedro en 2012, avait observé l'apparition d'événements indésirables chez 18,5% des patients traités. Il s'agissait d'événements mineurs dominés par des troubles digestifs (douleurs abdominales, constipation, vomissements et nausées) et l'asthénie. De même, des auteurs tels que **ALI et al. [5]**, **MAYXAY et al. [73]** et **ESHETU et al. [43]** avaient également rapporté des événements indésirables de faible prévalence et de faible intensité dominés par des manifestations digestives.

Ces résultats montrent que les événements indésirables observés les plus importants demeurent les troubles digestifs et sont de faibles intensités.

## **IV-2- Tolérance biologique**

### **IV-2-1. Taux hémoglobine**

Au plan hématologique, nous avons constaté que durant les trois jours consécutifs de traitement antipaludique, la moyenne du taux d'hémoglobine a légèrement diminué entre J0 et J3 (9,7g/dl à 9,52g/dl). Cette diminution n'était pas cependant statistiquement significative ( $P = 0,95$ ). Toutefois ces valeurs demeuraient inférieures aux valeurs normales.

D'autres auteurs tels que **OLLIARO et al. [88]** avaient observé une diminution du taux d'hémoglobine après le traitement du paludisme. Les mêmes tendances avaient encore été rapportées par **ZWANG et al. [128]** et **MIEZAN [77]**. Malgré la bonne efficacité parasitologique, le traitement n'a pas permis une récupération hématologique rapide et complète.

Ces données montrent que juste après la cure de médicament, l'anémie reste toujours modérée avec une baisse du taux d'hémoglobine qui demeure relativement l'éloignée des valeurs sévères (6 g/dl). Toutefois, une appréciation du taux d'hémoglobine en fin de suivi permettrait de mieux évaluer le temps la correction de l'anémie.

### **IV-2-2. Paramètres biochimiques**

Il convient de signaler qu'au niveau biochimique, hormis la valeur moyenne de la bilirubine totale qui a diminué significativement entre J0 et J3 au cours du suivi mais qui est restée dans la fourchette normale, aucune autre variable significative n'a été observée. Ceci témoignerait d'une bonne tolérance hépatique et rénale.

**SYLLA et al. [116]** lors d'une étude similaire ont rapporté une diminution des transaminases et de la bilirubine totale vers les valeurs normales.

Malgré une modification de certains paramètres biologiques, nous constatons dans l'ensemble une bonne tolérance hépatique et rénale à l'association Artémether-Luméfantrine.

#### **IV-3- Tolérance globale**

La tolérance globale estimée par le praticien a été jugée très bonne dans 73 % des cas, bonne dans 20% des cas et modérée dans 7% des cas. Aucun événement indésirable n'a été observé cours de l'étude.

D'autres auteurs tels que **MAYXAY et al. [73]** ainsi que **ALI et al. [5]** avaient également rapporté une bonne tolérance de l'association Artémether-Luméfantrine avec toutefois des événements indésirables mineurs ne nécessitant pas l'arrêt prématuré du traitement ou des soins médicaux spécifiques.

Ainsi **MIEZAN [77]** attestait ces résultats en 2012 à San-Pedro au cours d'une étude similaire à la nôtre.

Globalement, le traitement antipaludique à base d'Artémether-Luméfantrine est bien toléré.

# CONCLUSION



Le paludisme demeure un problème majeur de santé publique malgré les efforts consentis pour le contrôler. L'émergence de la résistance aux dérivés de l'Artémisinine en Asie du Sud-est et la présence de résistance de souche de *Plasmodium falciparum* d'origine Africaine, font craindre une menace sérieuse pour les autres zones d'endémie palustre. Face à cette situation, le suivi du niveau de transmission de même que la surveillance de l'efficacité des antipaludiques demeurent parmi les meilleures stratégies de contrôle de ce phénomène. Ainsi, pour maîtriser rapidement l'extension de cette résistance du parasite, des activités de surveillance de l'efficacité thérapeutique des dérivés de l'Artémisinine ont été initiées par l'OMS dans certaines zones où la résistance de *P. falciparum* vis-à-vis de ces molécules est suspectée et qui pourrait avoir des conséquences graves. Le présent travail sponsorisé par le PNLP s'inscrit dans cette stratégie.

Au cours de notre étude expérimentale qui s'est déroulée du 13 Janvier au 16 Mai 2016 à Abengourou, nous avons évalué l'efficacité thérapeutique et la tolérance de l'association Artémether-Luméfantine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les patients âgés d'au moins six mois.

Le protocole OMS d'efficacité thérapeutique a été utilisé dans notre étude. Au total 1788 patients ont été enrôlés parmi lesquels 601 ont présenté une goutte épaisse positive, soit un indice plasmodique de 33,6% et un indice d'infestation de 100% pour *P. falciparum*. Soixante patients ont été inclus dans l'étude sur la base des critères de sélection.

Pour apprécier l'efficacité clinique et parasitologique du médicament, des contrôles ont été réalisés aux J0, J1, J2, J3, J7, J14, J21, J28, J35 et J42.

Au terme de l'étude, nous avons observé une bonne efficacité clinique et parasitologique de l'AL.

En effet, nous avons obtenu une apyrexie dès la 24<sup>e</sup> heure de traitement. La parasitémie moyenne s'annule dès 48<sup>e</sup> heure de traitement.

Nous avons observé au cours du suivi un cas d'échec thérapeutique à J21 et quatre cas de réinfestation aux J21, J35 et J42. De plus, nous avons obtenu aux J28 et J42 après correction par la PCR, un taux de RCPA de 98,2% à J28. Par ailleurs, les résultats de l'hémogramme et les examens biochimiques permettent aux médecins traitants de conclure que 93% des patients présentent une bonne tolérance au traitement médicamenteux.

Ces résultats sont en faveur du maintien de l'association Artémether-Luméfantrine dans la prise en charge du paludisme simple à Abengourou. Cependant, il convient de conduire de façon régulière la surveillance de l'efficacité de cette association.

# RECOMMANDATIONS

A l'issue de l'étude, nous préconisons les recommandations suivantes:

**Aux populations**

- d'éviter l'automédication
- d'éviter la prise des médicaments de rue
- recourir au centre de santé en cas de fièvre en vue d'une prise en charge prompte et adéquate
- respecter les prescriptions médicales.

**Au personnel de santé**

- toujours effectuer le diagnostic biologique dans la mesure du possible avant la mise en route d'un traitement antipaludique
- de respecter les directives de l'autorité de tutelle concernant la prise en charge du paludisme,
- de faire une prise en charge correcte pour éviter la sélection de souches résistantes de *Plasmodium*.

**Autorités politiques et administratives**

- d'assurer la formation continue du personnel de santé vis-à-vis des méthodes de prévention et de prise en charge du paludisme à travers des séminaires de formation, des conférences, etc.
- de garantir l'accessibilité et la disponibilité de médicaments de qualité dans les établissements sanitaires.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

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

Paludisme et OMS : risque de Paludisme (selon l'OMS). (Consulté le 03/12/2015)

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

**2. ADJEI G., KURTZHALS J., RODRIGUES O. et al.**

Amodiaquine-artesunate vs artémether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up.

*Malar J.* 2008; 7: 127

**3. AHOULOU B.**

Etude CAP des prescripteurs face aux recommandations de l'OMS sur la prescriptipon des CTA dans l'accès palustre en milieu pédiatrique à Abidjan. 117p

*Th. Pharm.: Abidjan, 2008, 1238*

**4. AJAYI I., BROWNE E., GARSHONG B. et al.**

Feasibility and acceptability of artemisinin based combination therapy for the home management of malaria in four African sites.

*Malar J.* 2008; 7: 6

**5. ALI I.M., NETONGO P.M., ATOGHO-TIEDEU**

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

**6. AMETCHI K.**

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

*Th. Méd: Abidjan, 2004, 3665*

**7. AMINLIN B.**

Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association Artésunate /Amodiaquine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans la ville d'Abengourou. 120p

*Th. Pharm.: Abidjan, 2014, 1688*

**8. ASSI ADOU J., CABANNES R., ASSALE G.**

Paludisme et pédiatrie en Afrique subsaharienne.

*Pub Med Af.* 1989; 22 (100): 37-41

**9. AUBRY P.**

Paludisme: actualités 2012.

*Med Trop.* 2012; 1-23.

**10. AWAD M., ALKADRU A., BEHRENS R. 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.

*Am J Trop Med Hyg.* 2003; 68 (2): 153-158

**11. BARDER B., WILLIAM T., GRIQQ M.**

Limitations of microscopy to differentiate plasmodium species in a region co-endemic for *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi*.

*Malar J.* 2013; 12:8

**12. BASKO L.K., RINGWALD D.P.**

Chimiorésistance du Paludisme: Problème de la définition et l'approche technique.

*Cahiers Santé.* 2000; 10 (1): 47-50

**13. BEAUVAIS B., DEROUIN F., LARIVIERE M.**

Parasitologie médicale

Paris : Ellipses, 1987. P 18-23; 30-34

**14. BEAVOGUI A.**

Rôle de l'apoptose dans la transmission de *Plasmodium falciparum*. 230p

*Th. Med.: Lyon,* 2010, 23

**15. BEHOUBA T.**

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association Artésunate-Amodiaquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* à San-Pedro. 136p

*Th. Pharm.: Abidjan,* 2014, 1600

**16. BERGAL S., NORES J., ROSENHEIM M.**

Paludisme.

*Paris: Edition Spéciale, 1987. P 11-42*

**17. BEUGRE E.**

Evaluation in vivo de l'efficacité de la chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* dans le département de Grand Lahou. 143p

*Th. Med.: Abidjan, 2001, 2963*

**18. BONI N.**

Données actuelles sur l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme non compliqué de l'enfant dans le district de Bouaké. 148p.

*Th. Med.: Abidjan, 2000, 2632*

**19. BOSSE-KEHIN D.**

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

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

**20. BOUCHAUD O., DOUMBO O., GAYE O.**

Mémento thérapeutique du Paludisme en Afrique. 1ère éd.

*Paris: Doin, 2008. 124p*

**21. BOUDIN C., BAUDON D., DEVOUCOUX R.**

Immunologie du paludisme: les relations hôte-parasite dans l'infection paludéenne. O.R.S.T.O.M.

*Fonds Documentaires. 1987; 15 (174): 91-92*

**22. BOUREE P., TAUGOUDEAU PH., VANNG-ANH.**

Le paludisme.

*Paris: Ed. Dopamine, 1993. 40p*

**23. BRICAIRE F., DANIS M., GENTILINI M.**

Paludisme et grossesse.

*Cahier Santé. 1993; 3 (4): 289-292*



**24. BRONNER U. ET SWEDISH**

Traveller with *Plasmodium knowlesi* after visiting Malaysian Borneo.  
*Malaria Journal*. 2009; 8: 15

**25. BRUNEEL F., GACHOT B., WOLF M.**

Fièvre bilieuse hémoglobinurique.  
*Presse Méd.* 2002; 31 (28): 1329-1334

**26. BRYSKIER A., LABRO M.**

Paludisme et médicaments.  
*Paris: Arnette, 1988. 272p*

**27. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Atlanta**

Cycle évolutif du *Plasmodium* (consulté le 13/05/2015)

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

**28. CHAKOUR M.**

Diagnostic biologique rapide en contexte épidémiologique: état des lieux et perspectives.

*Médecine et Maladies Infectieuses*. 2003; 33: 396-412

**29. CHARMOT G., COULAUD J.**

Paludisme.

*Cahier Santé*. 1993; 3: 211-238

**30. CHARMOT G., RHODIHAIN F.**

La chimiothérapie à *Plasmodium falciparum* : analyse des facteurs d'apparition et d'extension.

*Med Trop*. 1982; 42 (4): 417- 426

**31. CLARK I., BUDD A., ALLEVA L. et al.**

Human malarial disease: a consequence of inflammatory cytokine release.

*Malar J*. 2006; 5: 85

**32. COX F.**

History of human parasitology.

*Clin. Microbial Rev*. 2001; 15 (4): 594-612

**33. DANIS M.**

Symptomatologie. In: Danis M, Mouchet J Paludisme

*Paris: Ellipses. 1991; P 87-99*

**34. DAUBREY-POTÉY T., DIE-KACOU H., KAMAGATE M.**

Fièvre bilieuse hémoglobinurique au cours du traitement antipaludique à Abidjan: à propos de 41 cas.

*Bull Soc Pathol Exot.* 2004; 97 (5): 325-328

**35. DELUOL A., LEVILLAYER H.**

Diagnostic du paludisme, hôpital Saint Antoine, Paris. (Consulté le 02/09/2015).

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

**36. DIAGNOSTIC DU PALUDISME** (Consulté le 30/05/15)

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

**37. DJAMAN J.**

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, 2003, 3158*

**38. DONDROP A., NOSTEN F., YIP et al.**

Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum malaria*

*N Engl J Med; 361 : 455-467*

**39. DRUILHEI P., TRAPEI J., LEROYZ J. et al.**

Deux cas d'infection humaine accidentelle par *Plasmodium cynomolgi bastianellii*: étude clinique et sérologique

*Ann. Soc. Belge Med. Trop.* 1980, 60, 349-354

**40. EBOUMBOU M., BOGREAU H., BRIOLANT S.**

Marqueurs moléculaires de résistances de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques.

*Med Trop.* 2009; 69: 606-612

**41. EFFO K.**

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

*Th. Pharm.: Abidjan, 2005, 1046*

**42. EHOZOU O.**

Evaluation de la qualité de la prise en charge des cas de paludisme face à la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques. 172p  
*Th. Pharm.: Dakar, 2003, 62*

**43. ESHETU T., ABDO N., BEDRU K.**

Open-label trial with artemether-lumefantrine against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria three years after its broad introduction in Jimma Zone, Ethiopia.

*Malar J.* 2012; (11): 240

**44. GENTILINI M.**

Maladies parasitaires: Paludisme. 5<sup>e</sup> éd., 2<sup>e</sup> tir actualisé.

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

**45. GENTILINI M.**

Généralités. In : Danis M, Mouchet J Paludisme

*Paris : Ellipses, 1991: P 13-16*

**46. GENTILINI M., DUFLO B.**

Maladies parasitaires : paludisme. 4<sup>e</sup> éd.

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

**47. GENTILINI M., NOZAI J.P.**

Historique du paludisme. In: Danis M, Mouchet J Paludisme.

*Paris: Ellipses. 1991; P 17-21*

**48. GNANGBO U.**

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

*Th. Pharm.: Abidjan, 2004, 265*

**49. GOLVAN Y.**

Paludisme. 4<sup>e</sup> éd

*Paris : Flammarion Médecine Science, 1993; P 239-275*

**50. GUALDE N.**

L'épidémie et la démorésilience: la résistance des populations aux épidémies.

*Paris: Ed. L'Harmattan, 2011; P 108*

**51. GUTHMANN J., COHUET S., RIGUTTO C.**

High efficacy of two artemisinin-based combination (artesunate + amodiaquine and artemether + lumefantrine) in Caala, central Angola.

*Am J Trop Méd Hyg.* 2006 75 (1): 143-145

**52. HANCE P., GARNOTEL E., DE PINA J.**

Tests immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, principe et stratégie d'utilisation.

*Med Trop.* 2005; 65: 389-393

**53. HOBBS C., DIXIT S., PENZAK S. et al.**

Neither the HIV protease inhibitor Lopinavir-Ritonavir nor the antimicrobial Trimethoprim-Sulfamethoxazol prevent malaria relapse in *Plasmodium cynomolgi* infected non-human primates.

*Plos One.* 2014; 9 (12): e 115506

**54. JANSSENS P.**

Le procès du paludisme.

*Trop Med Hyg.* 1974; 77s: 39-46

**55. JOSEPH D., KABANYWANYI A., HULSER R. et al.**

Exploration of in vivo efficacy of artemether-lumefantrine against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in under fives in Tabora region, Tanzania.

*Malar J.* 2013; (12): 60

**56. KABANYWANYI A., MWITA A., SUMARI D. et al.**

Efficacy and safety of artemisinin-based antimalaria in the treatment of uncomplicated malaria in children in southern Tanzania.

*Malaria journal*, 2007, 6: 146

**57. KAUFFY C.P.**

Evaluation in vivo de la résistance du *Plasmodium falciparum* à l'association sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à la formation sanitaire de Yopuogon toîts rouges. 119p

*Th. Pharm: Abidjan*, 2002, 822

**58. KETTLE D.S.**

Medical and veterinary entomology. 2<sup>e</sup> éd.

*Wallingford: CAB International*, 1995. 725p

**59. KOKO A.L.**

Efficacité et tolérance de l'association Amodiaquine-Artésunate dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 8 mois à 7 ans dans le district d'Abidjan (Abobo). 124p

*Th. Pharm.: Abidjan, 2008, 1268*

**60. KONAN Y.J.**

Evaluation de la sensibilité in vivo de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine versus amodiaquine chez les enfants de 0 à 15 ans, dans la localité d'Ananguié sous-préfecture d'Adzopé (Côte d'Ivoire). 128p

*Th.Pharm: Abidjan, 1998, 494*

**61. KONE M.**

Traitement de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* par la Chloroquine.

*Med. Afri Noire. 1994 ; 41 (12): 727-735*

**62. KORAM K., ABUAKU B., DUAH**

Comparative efficacy of antimalarial drugs including ACTs in the treatment of uncomplicated malaria among children under 5 years in Ghana.

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

**63. 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. 145p

*Th: Méd.: Abidjan, 2007, 3306*

**64. KOUADIO E.**

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

*Th. Pharm.: Abidjan 2006, 1022*

**65. KOUAKOU K.B.W.**

Evaluation de l'efficacité de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyrimétamine dans l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants dans le département de Danané (protocole de 28 jours OMS 1996). 128p

*Th. Med.: Abidjan 2000, 2404*

**66. LAROCHE R., HOVETTE P., GODON P.**

Neurologie Tropicale.

Paris: John Libbey Euro Text, 1993; P 335-337

**67. LINK L., BART A., VERHAAR N.**

Molecular detection of *Plasmodium knowlesi* in a dutch traveler by real-time PCR.

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

**68. LOSET J., KAUR H.**

Simple field assays to check quality of current artemisinin-based antimalarial combination formulations.

*PloS One.* 2009; 4(9) : 7270

**69. LOUKOU D.**

Etude comparative de la sensibilité in vivo/in vitro de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine versus chloroquine chez les enfants de moins de 15 ans dans la region d'Adzopé. 147p

*Th. Pharm: Abidjan, 2000, 463*

**70. MALARIA: HISTORIQUE**

Royal Perth Hospital.Malaria: Historique (Consulté le 25/07/15)

<[www.rph.wa.gov.au/malaria/french/historique.html](http://www.rph.wa.gov.au/malaria/french/historique.html)>

**71. MALVY D., DJOSSOU F., LEBRA M.**

Plasmodies-malaria.

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

**72. MARTINEZ E., TOBON A., BLAIR S.**

Malaria en humanos por infección natural con *Plasmodium knowlesi*.  
*Boimédica.*2012; 32: 121-130

**73. MAYXAY M., KHANTHAVONG M., CHANTHONGTHIP O.**

Efficacy of artemether-lumefantrine, the nationally-recommended artemisinin combination for the treatment of uncomplicated falciparum malaria, in southern Laos.

*Malar J.* 2012; (11): 184

**74. MEITE M.**

Evaluation in vivo de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué à la PMI de Danané (protocole OMS de 14 jours). 112p

*Th. Pharm.: Abidjan, 2000, 2680*

**75. MENAN E., YAVO W., OGA A. et al.**

Diagnostic clinique présomptif du paludisme: Part réelle de la maladie.

*Med Afr Noire. 2007; 54 (3): 139-144*

**76. MERCEREAU-UIJALON, MENARD D.**

*Plasmodium vivax* et groupe sanguin Duffy: un dogme en évolution

*Paris : CNRA URA, 2013; 2185: 3-21*

**77. MIEZAN A.**

Evaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance de l'association Artémether- Luméfantine chez les patients souffrant du paludisme simple à San Pédro. 131p

*Th.Pharm: Abidjan, 2014, 1561*

**78. MOHANTY A., RATH B., MOHANTY R.**

Randomized control trial of quinine and artésunate in complicated malaria.

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

**79. MOUCHET J., ROBERT V., CARVEV**

Le défi de la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale : place et limite de la lutte antivectorielle.

*Cahier Santé. 1991; 1:227-288*

**80. NALDJINAN K.R.**

Mise en place de la surveillance *in vivo* de l'accès palustre simple au Char de Cayenne: bilan d'étape. P15

*Mém Cap Med Trop: Bordeaux. Univ Bordeaux 2, 2010*

**81. NAOMI H.**

Emergence of indigenous Artemisin-Resistant *Plasmodium falciparum* in Africa

*N Eng J Med. February 2017; 1-3*

**82. NAU A., CORDIER P., POULIQUEN G.**

L'accès palustre: diagnostic-critères de gravité-prise en charge initiale.

*Urgences. 2011; 40: 443-453.*

**83. NDAYIRAGIJE A., NIYUNGEKO D., KARENZO J.**

Efficacité des combinaisons thérapeutiques avec des dérivés de l'artémisinine dans le traitement de l'accès palustre non compliqué au Burundi.

*Trop Med Int Health.* 2004; 9: 673-678

**84. 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

**85. NOEDL**

Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia.

*N Engl J Med* 2008; 359:2619-2620

**86. NOGBOU A.C.**

Evaluation de la sensibilité in vivo de l'amodiaquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois dans la commune de Grand-Lahou (protocole de 14 jours). 112p

*Th. Pharm.: Abidjan, 2002, 718*

**87. N'GO N.**

Etude de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine diphosphate chez les enfants de 6 à 59 mois à Abidjan et mesure indirecte de la chloroquine par dosage différentiel des phosphates au spectrophotomètre. 114p.

*Th. Pharm: Abidjan, 2005, 980*

**88. OLLIARO P., DJIMDE A., DORSEY G. et al.**

Hematologic Parameters in Pediatric Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Sub-Saharan Africa.

*Am J Trop Med Hyg.* 2011; 13 (4):619–625.

**89. OMS. Genève**

Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques : Rapport d'une consultation technique.

*Genève: OMS,2001. 35p*

**90. OMS. Genève**

Directives pour le traitement du paludisme deuxième édition.

*Genève: OMS, 2011. 1108.* (consulté le 07/10/2016)

[www.whqlidoc.who.int/publications/2011](http://www.whqlidoc.who.int/publications/2011)



### **91. 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

### **92. OMS. Genève**

Le rapport sur le paludisme en Afrique.

Genève : OMS, 2003, 38p

### **93. OMS. Genève**

Sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux médicaments antipaludiques : rapport sur la surveillance globale 1996-2004.

Genève: OMS, 2005 (consulté le 13/09/2016)

<<http://www.who.int/malaria/resistance>>

### **94. OMS. Genève**

Planches pour le diagnostic du paludisme chez l'homme. Programmes d'action antipaludique.

Genève: OMS, 1985, P 1-4

### **95. OMS. Genève**

Aide-mémoire n°94, révisé en avril 2010 (consulté le 27/01/2015)

<[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/index.html)>

### **96. OMS. Genève**

Journée mondiale de lutte contre le paludisme 2010. La situation en Afrique

Genève: OMS, 2010, 48p (collection progrès et impacte) (consulté le 29/03/2016)

<[www.rbmwho.int/progressimpactserces/docs.wnd.2010report.fr.pdf.windowsinternetexplorer](http://www.rbmwho.int/progressimpactserces/docs.wnd.2010report.fr.pdf.windowsinternetexplorer)>

### **97. OMS. Genève**

Rapport sur le paludisme dans le monde 2013.

Genève: OMS, 2013 (consulté le 16/09/2016)

<[www.who.int/malaria/publications/word-malaria-report-2013/report/fr](http://www.who.int/malaria/publications/word-malaria-report-2013/report/fr)>

### **98. OMS. Genève**

Rapport sur le paludisme dans le monde 2015. (consulté le 10/11/2016)

<[www.who.int/malaria/publications/worldmalaria-report-2015](http://www.who.int/malaria/publications/worldmalaria-report-2015)>

**99. OMS. Genève**

Rapport sur le paludisme dans le monde 2016 (consulté le 23/03/2017)

<[www.who.int/malaria/publications/worldmalaria-report-2016](http://www.who.int/malaria/publications/worldmalaria-report-2016)>

**100. OURA A.**

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

*Th. Pharm.: Abidjan, 2007, 1181*

**101. 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):578-587*

**102. PATHMTHEVY NELSON, GABNHAM P.C.C**

Two new Malaria Parasites, *Plasmodium cynomologi ceylonensis* subsp.nov.and *Plasmodium fragile* sp.nov., from Monkeys in Ceylon.

*Ceylon J MED SCI(D). 1965; 14 (1): 2-7*

**103. 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.In: Symposium Optimal. Abidjan 2000

**104. PERIGNON J.L., DRUILHE P.**

Données récentes sur la physiopathologie et état actuel du développement d'un vaccin.

*Médecine Thérapeutique Rev Paludisme. 2002; 8 (3): 131-139*

**105. PHYO A.P., NKHOMA S., STEPNIIEWSKA K. et al.**

Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand : a longitudinal study.

*Lancet. 2012; 379: 1960-1966*

**106. PLOWE C.V.**

The evolution of drug-resistant malaria.

*Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009; 103: S11-S14*

**107. PRADINES B., DORMOI J., BRIOLANT S.**

La résistance aux anti-infectieux : la résistance aux antipaludiques.

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

**108. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME.**

**Abidjan**

Directives nationales de prise en charge du paludisme, version révisée, Mai 2013

*Abidjan: PNLP, 2013; P 9-18*

**109. SANGHO H., DIAWARA A., DIALLO M.**

Evaluation de la chloroquino-résistance après deux (2) années d'arrêt de la chimioprophylaxie chez les enfants de 0-9 ans dans un village d'endémie palustre au Mali.

*Méd. Trop.* 2004 ; 64 : 506-510

**110. SARAKA K.S.**

Etude compare de l'efficacité et de la tolérance des associations Amodiaquine/Artésunate (Camoquin plus®) versus Luméfantine/artémether (Coartem®) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Abidjan (Côte d'Ivoire). 154p

*Th. Pharm.: Abidjan, 2009, 1343*

**111. SHEKALAGHE SA, BOUSEMA J.T., KUNEI K.K.**

Submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocyte carriage is common in an area of low and seasonal transmission in Tanzania.

*Trop Med Int Health*. 2007; 12: 547-553

**112. SIALA E., BEN ABDALLAH R., BOURATBINE A.**

Actualités du diagnostic biologique du paludisme.

*Revue Tunisienne d'Infectiologie*. 2010; 4: 5-9

**113. SIMON L., HAY**

The global distribution and population at risk of malaria: past, present and future.

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

**114. SISWANTORO H., RUSSELL B., RACLIFF A.**

*In vivo* and *in vitro* efficacy of chloroquine against *Plasmodium malariae* and *P. ovale* in Papua, Indonesia.

*Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55 (1): 197

**115. SUBBARAO S.K.**

*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

**116. SYLLA K., ABIOLA A., TINE R.**

Monitoring the efficacy and safety of three artemisinin based-combinations therapies in Senegal: results from two years surveillance.

*BMC Infect Dis.* 2013; 13: 598

**117.THE FOUR ARTEMISININ-BASED COMBINATION (4ABC) STUDY GROUP**

A head-to-head comparison of four artemisinin-based combinations for treating uncomplicated malaria in Africa children : a randomized trial.

*Plos Med.* 2011; 8 (11): 1-16

**118. TINTO H., BOSCO J., TRAORE M.**

Attitude à propos de la résistance parasitologique de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques.

*Cahiers d'Etude et de Recherche Francophones/Santé.* 2004; 4 (2): 69-73

**119. TOURE A.**

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

**120. TOUZE J.E., CHARMOT G.**

Le paludisme à *Plasmodium falciparum*: situation actuelle et perspectives.

*Cahier Santé.* 1993; 3 (4): 217-219

**121. TRAORE F.**

Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association de l'artésunate et de la méfloquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les sujets adultes de plus de 55Kg. 93p

*Th. Pharm.: Abidjan,* 2004, 979

**122. TRUDEL L., COUILLARD M.**

Identification morphologique des parasites de la malaria.

*Cahier de stage INSPQ.* 2005; 22: 1-30

**123. TU Y**

The discovery of artemisinin and gifts from chinese medecine.  
*Nature medecine. 2011; 17 (10): 19-22*

**124. WHO. Geneva**

The statuts of drug-resistant malaria along the Thailand-Myanmar border.  
*WHO: Global Malaria Programme, 2012. P1-3*

**125. WHO. Geneva**

Severe falciparum malaria.  
*Trans Roy Soc Med Hyg. 2000; 94: S1-S10*

**126. WHO. Geneva**

The status of drug-resistant malaria along the Thailand-Myanmar border.  
*Geneva: WHO, 2012. P1-3*

**127. ZONGO I., DORSEY G., ROUAMBA N. et al.**

Amodiaquine, sulfadoxine-pyriméthamine, and combination therapy for uncomplicated falciparum malaria: a randomized controlled trial from Burkina Faso.  
*Am J Trop Med Hyg. 2005, 73: 826-32*

**128. ZWANG J., OLLIARO P., BARENNE H. et al.**

Efficacy of artesunate-amodiaquine for treating uncomplicated falciparum malaria.  
*Malar J. 2009; 8: 203*

# ANNEXES

## ANNEXE I: VALEURS NORMALES DE L'HEMOGRAMME ET BIOCHIMIE (CeDRoS)

**Tableau XVIII:** Valeurs normales de l'hémogramme

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

**Tableau XIX: Valeurs normales biochimie (CeDReS)**

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



## ANNEXE II: FICHE DE CONSENTEMENT

Le présent formulaire est destiné aux parents ou tuteurs d'enfants âgés de plus de 6 mois et adultes qui viennent en consultation au centre de santé.....et ont été invités à participer à une étude visant à évaluer l'efficacité de pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué.

Nom du coordonnateur : Pr BISSAGNENE Emmanuel

Nom de l'organisation : Services des Maladies Infectieuses, CHU Treichville, Abidjan Côte d'Ivoire

Nom du promoteur : Programme National de Lutte contre le Paludisme / Ministère de la Santé et de la Lutte contre le Sida

Intitulé de la proposition et de la version : Etude de l'efficacité et de la Tolérance des associations Artesunate/amodiaquine et Artémether/luméfantine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans six sites sentinelles en Côte d'Ivoire (Abengourou, Abidjan, Korhogo, Man, San Pedro, Yamoussoukro), V2

Le présent formulaire comporte deux parties :

- I. Information générale (ayant pour objet de vous communiquer des informations sur l'étude menée)
- II. Certificat de consentement (à signer, si vous acceptez de participer à l'étude)

Il vous sera remis un exemplaire du formulaire intégral de consentement éclairé.

### **Partie I. Information générale**

---

Je  
m'appelle.....  
et je travaille  
pour.....

..... Nous menons actuellement une étude sur le traitement du paludisme. Le paludisme est une maladie dangereuse, qui peut toutefois être traitée par des médicaments. Le but de l'étude est de confirmer que les médicaments, qui se nomment, Artesunate/amodiaquine et Artemether/lumefangtrine sont

toujours efficaces pour soigner le paludisme. Vous recevrez si vous acceptiez de, participer à ce travail l'un de ces médicaments qui sera attribué selon un plan déjà prédéfini.

Nous invitons tous les adultes et les enfants âgés entre 6 mois et 65 ans qui habitent dans la région à participer à cette étude.

Je vais vous donner des informations en vous invitant à accepter que votre enfant participe à l'étude. Avant de prendre votre décision, vous pouvez parler avec toute personne avec laquelle vous vous sentez à l'aise. Certains mots vous paraîtront peut-être difficiles à comprendre. N'hésitez pas à m'interrompre pendant la présentation et je prendrai le temps de vous donner des explications. Si vous avez d'autres questions ultérieurement, vous pourrez me les poser ou demander au docteur chargé de l'étude ou au personnel. Les enfants capables de comprendre (12 ans et plus) devront donner leur assentiment et leur primera.

Votre participation à l'étude est entièrement volontaire. C'est votre choix personnel de faire participer ou non votre enfant. Que vous choisissiez de faire participer ou non votre enfant, il continuera à bénéficier de tous les services du centre de santé et rien ne va changer. Si vous choisissiez de ne pas participer à ce projet, votre enfant recevra le traitement qui est prescrit dans ce centre pour le paludisme : Artésunate/amodiaquine ou Artémether/luméfantrine Même si vous donnez votre consentement aujourd'hui vous pouvez décider ultérieurement de changer d'avis et de vous retirer votre enfant.

Votre enfant recevra 3 (AS/AQ) ou 6 (AL) doses de l'un des médicaments sur 3 jours. Ces médicaments sont recommandés par le Ministère de la Santé. Le Ministère organise des études de façon régulière pour vérifier qu'il conserve son efficacité parce que les parasites responsables du paludisme peuvent devenir résistants aux médicaments. Artésunate/amodiaquine est fabriqué par le laboratoire Sanofi sous le nom commercial ASAQ Winthrop® et l'Artémether/luméfantrine est fabriqué par le laboratoire Ajanta pharma sous le nom Artéfan®. Vous devez savoir que ces médicaments, comme d'autres antipaludiques, peuvent occasionner des effets indésirables tels que : maux de tête, maux de ventre, nausées, vomissements, démangeaisons, vertiges, fatigue, insomnie. Ces effets sont généralement mineurs et se disparaissent rapidement.

Dans le cas où nous constatons que le médicament n'est plus efficace, nous utiliserons un médicament dit « de secours ». Il s'appelle la quinine et est administré sur 7 jours. Vous devez savoir que ce médicament, comme d'autres

antipaludiques, peut occasionner des effets indésirables tels que : maux de tête, maux de ventre, nausées, vomissements, démangeaisons, vertiges, fatigue, insomnie, bourdonnements d'oreilles. Ces effets sont généralement mineurs et se disparaissent rapidement.

L'étude durera 42 jours. Pendant cette période, vous devrez venir au centre de santé une heure par jour, pour les 3 premiers jours et 1 fois par semaine pendant 6 semaines suivant le calendrier qui vous sera remis. Au bout de 6 semaines, l'étude sera terminée. A chaque consultation, un médecin vous examinera.

AS/AQ :

Aujourd'hui, un prélèvement de sang sera effectué et vous recevrez la première dose de traitement.

- A la 2<sup>e</sup> consultation, vous recevrez la deuxième dose de traitement et un prélèvement de sang.
- A la 3<sup>e</sup> consultation, vous recevrez la troisième dose de traitement et un prélèvement sanguin sera effectué.
- Aux 4<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> consultations, un prélèvement de sang sera effectué.

AL :

Aujourd'hui, un prélèvement de sang sera effectué et vous recevrez la première dose de traitement e la deuxième 8 h plus tard.

- A la 2<sup>e</sup> consultation, vous recevrez un prélèvement de sang et la 3<sup>e</sup>me dose du traitement, et 4<sup>e</sup>me dose après 12 h plus tard
- A la 3<sup>e</sup> consultation, vous recevrez un prélèvement sanguin et la 5<sup>e</sup> dose du traitement et 6<sup>e</sup>me dose après 12 h plus tard.
- Aux 4<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> consultations, un prélèvement de sang sera effectué.

Pour le prélèvement sanguin, un petit peu de sang soit une goutte sera prélevé au bout du doigt. A J0 et à J3 on voudra prélèvera 2 ml dans deux tubes pour faire des analyses de sang. Vous ressentirez peut-être une légère douleur ou aurez peut-être une légère appréhension lorsque l'on vous piquera le doigt. La douleur devrait disparaître en une journée. Le sang sera recueilli sur une lame et un petit morceau de papier. Les prélèvements sanguins seront utilisés uniquement pour étudier le paludisme dans votre sang. L'examen de certains prélèvements sera réalisé seulement après l'étude mais n'aura pas d'incidence sur la réussite du traitement. Votre sang servira uniquement à cela. Les

échantillons de sang seront détruits après l'étude lorsqu'aucune autre vérification de l'information recueillie ne s'avèrera nécessaire.

Si vous ne venez pas aux visites prévues, un membre de l'équipe de recherche se rendra à votre domicile.

Comme indiqué, le médicament peut avoir certains effets indésirables mineurs. Il est aussi possible qu'il provoque des problèmes inattendus ; toutefois, nous vous suivrons étroitement et surveillerons ces effets, s'il y a lieu, ainsi que tout autre problème. Nous vous donnerons un numéro de téléphone où vous pourrez nous joindre si vous remarquez quelque chose d'inhabituel ou si vous avez des préoccupations ou des questions. Vous pourrez également vous rendre au centre de santé à n'importe quel moment et demander à voir le médecin de l'équipe de recherche. Si vous avez des effets secondaires, nous pourrions utiliser un autre médicament, qui sera gratuit et aidera à réduire les symptômes ou les réactions, ou nous pourrions interrompre l'un des médicaments ou plusieurs d'entre eux. Si cela est nécessaire, nous en discuterons ensemble. Vous serez toujours consulté avant de passer à l'étape suivante.

La participation de votre enfant nous aidera à vérifier que le médicament est toujours efficace, ce qui sera utile à la société et aux générations futures. Si vous décidez de participer à l'étude, le paludisme et/ou toutes les maladies liées au paludisme seront traités gratuitement. Vos frais de déplacement seront remboursés à hauteur de 1000Frs CFA et vous recevrez une moustiquaire.

Nous ne communiquerons à personne l'identité des patients participant à l'étude. Les informations que nous recueillons dans le cadre de l'étude resteront confidentielles. Toute information concernant votre enfant sera accompagnée non pas de son nom, mais d'un numéro. Seuls les membres de l'équipe de recherche sauront quel est ce numéro, et cette information ne sera pas accessible.

Avant que l'étude ne soit rendue publique, nous vous communiquerons les connaissances que nous aurons obtenues. Les informations confidentielles ne seront pas communiquées. Par la suite, nous publierons les résultats et les feront connaître, de façon que toute autre personne intéressée puisse en tirer des enseignements.

La présente proposition a été examinée et approuvée par le Comité national d'Ethique et de Recherche de Côte d'Ivoire. Ce comité a pour tâche de vérifier que les participants à l'étude bénéficient d'une protection. Si vous souhaitez des informations supplémentaires sur le CNER-CI, vous pouvez joindre Dr Penali

Louis Kone, Président du CNER-CI au 07 34 07 07 ou l'Iman Sibiri au 09 73 66 81.

## **Partie II. Certificat de consentement**

J'ai été invité à faire participer mon enfant à une étude portant sur un médicament utilisé pour traiter le paludisme.

J'ai lu les informations qui précèdent ou elles m'ont été lues. J'ai eu l'occasion de poser des questions et il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions que j'ai posées. Je consens librement à ce que mon enfant participe à l'étude.

Nom du participant :

Nom du père ou de la mère, ou du tuteur :

Signature du père ou de la mère, ou du tuteur :

Date :

(jour/mois/année)

**Signature du témoin :** La signature d'un témoin et l'empreinte digitale du père ou de la mère du participant, ou de son tuteur, ne sont nécessaires que si ces derniers ne savent pas lire et écrire. Dans ce cas, le certificat doit être signé par un témoin sachant lire et écrire. Si cela est possible, cette personne devrait être choisie par le père ou la mère du participant, ou son tuteur, et ne devrait avoir aucun lien avec l'équipe de recherche.

J'atteste que le formulaire de consentement a été lu fidèlement au père ou à la mère du participant potentiel, ou à son tuteur, qui ont eu la possibilité de poser des questions. Je confirme qu'ils ont donné leur libre consentement.

Nom du témoin : \_\_\_\_\_ et empreinte digitale du père ou de la mère/du tuteur :

Signature du témoin :

Date :

(jour/mois/année)



### **Signature de l'investigateur :**

J'ai lu fidèlement le formulaire de consentement au père ou à la mère du participant potentiel, ou à son tuteur, ou atteste que le texte de ce formulaire leur a été lu fidèlement et qu'ils ont eu la possibilité de poser des questions. Je confirme qu'ils ont donné leur libre consentement.

Nom de l'investigateur :

Signature de l'investigateur :

Date :

(jour/mois/année)

Une copie du présent formulaire de consentement éclairé a été remise au père ou à la mère du participant, ou à son tuteur. (Paraphe de l'investigateur principal/de l'assistant).

Un formulaire d'assentiment sera ou ne sera pas complété.

## ANNEXE III: FORMULAIRE DE DEPISTAGE

Formulaire de dépistage	
Nom du centre de santé :	Numéro de l'étude :
Localité :	Numéro de dépistage du patient :
District :	Date de la consultation (jour-mois-année) :
Province:	
Données démographiques	
Date de naissance (jour-mois-année) :	ou âge estimatif : en : <input type="checkbox"/> mois ou <input type="checkbox"/> années
Taille (cm) :	Poids (kg) :
Sexe : <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	
Dans le cas d'une personne de sexe féminin, la patiente est-elle enceinte ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Incertain Dans l'affirmative, la patiente n'est pas éligible à l'étude.	
Date des dernières règles (jour-mois-année) :	
Température avant le début du traitement	
Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 h ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Température : °C <input type="checkbox"/> Axillaire	
Goutte épaisse et frottis sanguin pour l'estimation de la numération parasitaire de <i>P.falciparum</i>	
Espèces : <input type="checkbox"/> <i>P.falciparum</i> <input type="checkbox"/> <i>P. vivax</i> <input type="checkbox"/> <i>P. ovale</i> <input type="checkbox"/> <i>P. malariae</i>	
Des espèces autres que <i>P.falciparum</i> sont-elles présentes ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ( <b>Dans l'affirmative, le patient ne peut participer à l'étude</b> )	
Nombre approximatif de formes asexuées de <i>P.falciparum</i> :	
Présence de 1-100 formes asexuées/3-6 leucocytes ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ( <b>Si la réponse est négative, le patient ne peut participer à l'étude</b> )	
Présence de gamétocytes de <i>P.falciparum</i> ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Un prélèvement sanguin a-t-il été recueilli, pour PCR ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Hémoglobine : g/dl	Hématocrite : %
Analyse d'urine (test de grossesse pour les femmes)	
Résultat du test de grossesse : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif ( <b>Si les résultats sont positifs, la patiente ne peut participer à l'étude</b> )	
Critères d'inclusion	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• patient âgé de [ ] à [ ] mois/années ;</li> <li>• infestation monospécifique par <i>P. falciparum</i> confirmée par un étalement de sang positif (c'est-à-dire absence d'infestation mixte) ;</li> <li>• parasitémie de [ ] à [ ] formes asexuées par <math>\mu</math>l ;</li> <li>• température mesurée (selon la méthode de prise de température) ou antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ;</li> <li>• capacité à prendre des médicaments par voie orale ;</li> <li>• possibilité et volonté de respecter le protocole pendant la durée de l'étude et d'observer le calendrier de consultations ;</li> <li>• absence de malnutrition sévère (définie conformément au protocole).</li> </ul>	

Le patient satisfait-il à tous les critères d'inclusion ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <b>(Si la réponse est négative, le patient ne peut participer à l'étude)</b>	
<b>Formulaire de dépistage (page 2)</b>	
<b>Critères d'exclusion</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• signes et symptômes de paludisme grave ou compliqué nécessitant un traitement parentéral conformément aux critères de l'OMS (appendice 1) ;</li> <li>• infestation mixte ou infestation monospécifique par une autre espèce plasmodiale détectée par examen microscopique ;</li> <li>• malnutrition sévère ;</li> <li>• Etat fébrile causé par des maladies autres que le paludisme ou d'autres maladies sous-jacentes chroniques ou graves ;</li> <li>• prise régulière de médicaments, qui gêne la pharmacocinétique antipaludique ;</li> <li>• antécédents d'hypersensibilité ou de contre-indication aux médicaments testés ;</li> <li>• test de grossesse positif ou allaitement ;</li> <li>• patiente en âge de procréer et sexuellement active ne pouvant ou ne souhaitant se soumettre à un test de grossesse ou de pratiquer une méthode contraceptive.</li> </ul>	
Le patient répond-il à l'un des critères d'exclusion ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <b>(dans l'affirmative, le patient ne peut participer à l'étude)</b>	
Si la réponse est affirmative, veuillez préciser le motif de l'exclusion :	
<b>Consentement éclairé et assentiment du patient</b>	
Signature du formulaire de consentement : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Numéro d'identification du patient :
Signature du formulaire d'assentiment : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Date (jour-mois-année) :



## TABLE DES MATIERES

	Pages
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>XXII</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>XXIII</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>XXIV</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME</b> .....	<b>5</b>
<b>I-DEFINITION</b> .....	<b>6</b>
<b>II-HISTORIQUE</b> .....	<b>6</b>
<b>II-1-AU PLAN CLINIQUE</b> .....	<b>6</b>
<b>II-2-AU PLAN PARASITOLOGIQUE</b> .....	<b>6</b>
<b>II-3-AU PLAN THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>7</b>
<b>III-EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>8</b>
<b>III-1-AGENT PATHOGENE</b> .....	<b>8</b>
<b>III-1-1-CLASSIFICATION</b> .....	<b>9</b>
<b>III-1-2-SPECIFICITES</b> .....	<b>10</b>
<i>III-1-2-1-Plasmodium falciparum</i> .....	<b>10</b>
<i>III-1-2-2-Plasmodium vivax</i> .....	<b>11</b>
<i>III-1-2-3-Plasmodium ovale</i> .....	<b>14</b>
<i>III-1-2-4-Plasmodium malariae</i> .....	<b>16</b>
<i>III-1-2-5-Plasmodium knowlesi</i> .....	<b>18</b>
<i>III-1-2-6- Plasmodium cynomolgi</i> .....	<b>21</b>
<b>III-2-AGENTS VECTEURS</b> .....	<b>23</b>
<b>III-3-CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES</b> .....	<b>25</b>
<b>III-4-MODE DE TRANSMISSION</b> .....	<b>29</b>
<b>III-5-REPARTITION GEOGRAPHIQUE</b> .....	<b>29</b>
<b>IV-IMMUNITE DANS LE PALUDISME</b> .....	<b>33</b>
<b>V-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME</b> .....	<b>34</b>
<b>V-1-PALUDISME SIMPLE OU NON COMPLIQUE</b> .....	<b>34</b>
<b>V-2-PALUDISME GRAVE OU COMPLIQUE</b> .....	<b>36</b>
<b>VI-DIAGNOSTIC CLINIQUE</b> .....	<b>37</b>
<b>VI-1-ACCES PALUSTRE SIMPLE OU NON COMPLIQUE</b> .....	<b>37</b>
<b>VI-2-ACCES PALUSTRE GRAVE OU COMPLIQUE OU PERNICIEUX</b> .....	<b>37</b>
<b>VI-3-AUTRES FORMES CLINIQUES DU PALUDISME</b> .....	<b>38</b>

<b>VII-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....</b>	<b>40</b>
<b>VII-1-ARGUMENT INDIRECT DE PRESOMPTION .....</b>	<b>40</b>
<b>VII-2-ARGUMENT DIRECT DE CERTITUDE .....</b>	<b>41</b>
<b>VIII-MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES.....</b>	<b>45</b>
<b>IX-POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME .....</b>	<b>47</b>
<b>IX-1-TRAITEMENT DU PALUDISME.....</b>	<b>47</b>
<b>IX-1-1-EN CAS DE PALUDISME SIMPLE .....</b>	<b>47</b>
<b>IX-1-2-EN CAS DE PALUDISME GRAVE .....</b>	<b>48</b>
<b>IX-1-3-TRAITEMENT DU PALUDISME CHEZ LES GROUPES PARTICULIERS .....</b>	<b>49</b>
<b>IX-1-4-EN CAS DES AUTRES FORMES CLINIQUES DU PALUDISME.....</b>	<b>50</b>
<b>IX-2-PREVENTION DU PALUDISME.....</b>	<b>50</b>
<b>X-CHIMIORESISTANCE .....</b>	<b>53</b>
<b>X-1-DEFINITION .....</b>	<b>53</b>
<b>X-2-HISTORIQUE : chronologie d'émergence et de diffusion de la resistance.....</b>	<b>53</b>
<b>X-3-MECANISME DE RESISTANCE DE <i>Plasmodium falciparum</i> AUX ANTIPALUDIQUES</b>	<b>55</b>
<b>X-4-FACTEURS FAVORISANT LA SURVENUE DE LA PROPAGATION DE LA CHIMIORESISTANCE .....</b>	<b>60</b>
<b>X-5-METHODES D'EVALUATION DE LA CHIMIORESISTANCE.....</b>	<b>62</b>
<b>DEUXIEME PARTIE :ETUDE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>68</b>
<b>CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>69</b>
<b>I-ZONE D'ETUDE.....</b>	<b>70</b>
<b>I-1-PRESENTATION DU DISTRICT SANITAIRE D'ABENGOUROU.....</b>	<b>70</b>
<b><i>I-1-1-SITUATION.....</i></b>	<b>70</b>
<b><i>I-1-2-POPULATION.....</i></b>	<b>70</b>
<b><i>I-1-3-DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES .....</i></b>	<b>70</b>
<b><i>I-1-4-DONNEES GEOGRAPHIQUES .....</i></b>	<b>71</b>
<b>II-MATERIEL.....</b>	<b>72</b>
<b>II-1-PERIODE ET LIEU DE L'ETUDE.....</b>	<b>72</b>
<b>II-2-POPULATION DE L'ETUDE .....</b>	<b>72</b>
<b>II-3-MATERIEL TECHNIQUE ET REACTIFS.....</b>	<b>74</b>
<b>II-4-MEDICAMENT DE L'ETUDE .....</b>	<b>76</b>
<b>III-METHODES.....</b>	<b>76</b>
<b>III-1-TYPE D'ETUDE.....</b>	<b>76</b>
<b>III-2-PROCEDURE ET PARAMETRES D'EVALUATION.....</b>	<b>77</b>
<b>III-3-CONSIDERATION ETHIQUE.....</b>	<b>83</b>

---

<b>III-4-GESTION ET ANALYSE DES DONNEES.....</b>	<b>84</b>
<b>CHAPITRE II: RESULTATS.....</b>	<b>85</b>
I-RESUTATS GLOBAUX.....	86
II-EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE.....	91
III-EVALUATION DE LA TOLERANCE .....	99
<b>CHAPITRE III: DISCUSSION .....</b>	<b>101</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>112</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>115</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>117</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>134</b>



## RESUME

**Justification:** Avec l'apparition et l'extension de la chloroquino-résistance, le paludisme à *Plasmodium falciparum* constitue davantage un problème de santé publique dans les pays en développement. Cependant, l'arrivée des Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) dans l'arsenal thérapeutique des antipaludiques a ouvert de nouvelles perspectives. Pour protéger ces dérivés de l'Artémisinine contre la pharmacorésistance, l'OMS a préconisé les CTA pour le traitement des accès palustres non compliqués dans les pays endémiques.

Ainsi depuis 2007, le ministère de la santé et de lutte contre le SIDA de Côte d'Ivoire recommande l'utilisation de l'association Artémether-Luméfantrine en première intention pour le traitement du paludisme simple. Après quelques années d'utilisation à large échelle et pour une surveillance de l'efficacité et la tolérance de cette association, une étude prospective a été réalisée dans la ville d'Abengourou.

**Objectif:** Evaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance de l'association Artémether-Luméfantrine chez des patients âgés d'au moins six mois reçus dans un centre de santé pour accès palustre simple.

**Matériel et méthodes:** Cette étude prospective s'est déroulée du 13 Janvier au 16 Mai 2016 au dispensaire de Dioulakro et a concerné 55 patients ayant une goutte épaisse positive et une infestation à *Plasmodium falciparum* seul. Chaque malade a reçu l'AL en raison 4 mg/kg/jour d'Artémether + 24 mg/kg/jour de Luméfantrine pendant trois jours.

Des contrôles cliniques et biologiques ont été réalisés à J0, J1, J2, J3, J7, J14, J21, J28, J35 et J42 afin d'évaluer l'efficacité clinique et parasitologique ainsi que la tolérance du médicament.

**Résultats:** Au terme de notre étude, nous avons obtenu les résultats suivants:

- Un temps de clairance parasitaire (TCP) moyen de 47,6 heures;
- Un temps de clairance thermique (TCT) moyen de 27,5 heures;
- 85,5% de patients apyrétiques à J1 et 100 à J2;
- Des taux de guérison à J28 et J45 de 98,2%;
- Une Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate de 98,2%;
- Un Echec Thérapeutique Parsitologique de 1,8%;
- Aucune perturbation cliniquement significative de l'hémogramme et des paramètres biochimiques;
- Aucun effet secondaire observé;
- 73% de très bonne tolérance et 20% de bonne tolérance.

**Conclusion:** Nos résultats montrent que l'association Artémether-Luméfantrine administrée deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs à la posologie adaptée au poids, est toujours efficace et en général bien tolérée à Abengourou. Cependant, une surveillance doit être observée pour éviter une extension de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux CTA.

**Mots clés :** Efficacité – Tolérance – *Plasmodium falciparum* – Artémether/Luméfantrine – Abengourou (Côte d'Ivoire).