



N°1835/17

Année : 2016 – 2017

THESE

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

Par

TAPE GNAORE PACOME

**Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association
artésunate/amodiaquine dans le traitement du paludisme
simple dans la ville d'Abengourou en 2016**

Soutenue publiquement le 12 Mai 2017

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Madame SAWADOGO DUNI,	Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Monsieur MENAN EBY HERVE,	Professeur Titulaire
Asseseurs	: Monsieur OUASSA TIMOTHEE,	Maître de Conférences Agrégé
	Monsieur DJOHAN VINCENT,	Maître de Conférences Agrégé

**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

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM AMARI Antoine Serge G.	Législation
AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
DEMBELE Bamory	Immunologie
GBASSI K. Gildas	Chimie, Physique Générale
INWOLEY Kokou André	Immunologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM KOUASSI Dinard	Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAVO William	Parasitologie - Mycologie
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie
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

MM BONY François Nicaise Chimie Analytique

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

DIAKITE Aïssata Toxicologie

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 M.	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
MM 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
Mme 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
	TANOHO NEE 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 NEE 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 COMOË Léopold	Maître de Conférences Agrégé
	Feu GUEU Kaman	Maître-Assistant
	Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
	Feu COULIBALY Sabali	Assistant
	Feu TRAORE Moussa	Assistant
	Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV- ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

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

2- MAITRES DE CONFERENCES

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

3- MAITRE-ASSISTANT

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

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. 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	Maitre-assistante
AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
ADJAMBRI Adia Eusèbe	Maitre-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 Cézaire	Assistant
DONOU née N'DRAMAN Aha E.	Assistante

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

Professeur ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs MALAN Klá 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
BONY Nicaise François	Maître de conférences Agrégé
Docteurs BROU Amani Germain	Assistant

**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 épouse A.	Assistante
	N'GUESSAN Kakwopko C.	Assistante
	TUO Awa Nakognon	Assistante
	N'GUESSAN née AMONKOU A. C.	Assistante

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

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**

Professeur	Kouakou Siransy N'doua G	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	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, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET
INFORMATIQUE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé

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 Kemontingni M.	Assistante
	KOUAME Jérôme	Assistant

**A NOS MAÎTRES
ET JUGES**

NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE JURY

Madame le Professeur SAWADOGO DUNI

- *Professeur Titulaire en Hématologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan,*
- *Chef du Département de Biologie générale (Histologie-Cytologie-Cytogénétique) d'Hématologie et d'Immunologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan,*
- *Docteur en Pharmacie de l'Université d'Abidjan,*
- *Biologiste des hôpitaux,*
- *Docteur en Biologie Cellulaire option Hématologie de l'Université de Navarre, Pampelune, Espagne,*
- *Chef de l'Unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon,*
- *Responsable de l'enseignement d'hématologie-biologie au DES de biologie,*
- *Membre de la Commission Nationale permanente de Biologie Médicale (CNPBM),*
- *Membre de plusieurs sociétés savantes :*
 - *Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
 - *Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie, Oncologie Transfusion Sanguine (SIHIO-TS)*
 - *Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHÉMA)*
 - *Société Française d'Hématologie (SFH)*
 - *European Hematology Association (EHA)*
 - *American Society of Hematology (ASH).*
 - *American Society of Hematology Oncology (SOHO)*
 -

Honorable Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations ; cela témoigne encore de l'intérêt que vous accordez à notre formation. Votre simplicité fait de vous un Maître toujours proche de ses élèves. Nous restons convaincus que vous êtes un modèle d'intellectuel et de cadre pour notre pays, Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre profonde reconnaissance.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur le Professeur MENAN EBY HERVE IGNACE

- ✓ *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 en 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 (CeDRoS)*
- ✓ *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 bien voulu accepter de diriger ce travail ; nous en sommes honorés. La qualité et la clarté de votre enseignement nous ont séduits. Nous sommes fiers de nous compter parmi vos élèves. Votre abord facile, votre esprit d'ouverture, votre rigueur scientifique et votre abnégation, associés à votre qualité de Maître formateur font de vous un modèle à suivre.

Veillez accepter, cher Maître, nos remerciements pour la qualité de l'enseignement tout au long de ce travail.

Que Dieu vous garde encore longtemps.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur OUASSA THIMOTÉE

- *Maître de Conférences Agrégé de Bactériologie-Virologie,*
- *Docteur en Pharmacie diplômé de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan,*
- *Responsable des unités de Bactériologie et de mycobactériologie du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA (CeDRes),*
- *Membre de l'American Society for Microbiology (ASM),*
- *Membre de l'European Respiratory Society (ERS),*
- *Membre de l'Observatoire pour la Surveillance de la Résistance des Microorganismes en Côte d'Ivoire (ORMICI),*
- *Membre du Cote d'Ivoire's Fulbright Alumni Association (CIFA),*
- *Ancien interne des hôpitaux d'Abidjan.*

Cher Maître,

Vos qualités pédagogiques et humaines forcent notre admiration. Nous avons voulu ce travail empreint de votre esprit critique.

Nous n'avons pas trouvé meilleure occasion pour vous exprimer notre grand respect et notre admiration profonde.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur DJOHAN VINCENT

- ✓ *Maitre de Conférences Agrégé à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, au département de Parasitologie-Mycologie-Zoologie-Biologie animale,*
- ✓ *Docteur en Pharmacie diplômé de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan,*
- ✓ *Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, CES d'Immunologie, CES d'Hématologie biologie, DEA d'entomologie médicale et vétérinaire),*
- ✓ *Entomologiste médical,*
- ✓ *Ancien Interne des hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours de 2001),*
- ✓ *Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie (SOAP),*
- ✓ *Membre de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie (SIPAM).*

Cher Maître,

Toujours ouvert, disponible, accueillant et bon conseiller, votre rigueur scientifique, nous impose une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre infinie gratitude et surtout notre profonde admiration.

Que Dieu vous bénisse.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	XXIV
LISTE DES UNITES	XXV
LISTE DES FIGURES	XXVI
LISTE DES TABLEAUX	XXVII
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME	5
I-DEFINITION.....	6
II-HISTORIQUE.....	6
II-1-AU PLAN CLINIQUE.....	6
II-2-AU PLAN PARASITOLOGIQUE	7
II-3-AU PLAN THERAPEUTIQUE.....	8
III-EPIDEMIOLOGIE.....	9
III-1-AGENT PATHOGENE.....	9
III-1-1-CLASIFICATION	9
III-1-2-SPECIFICITES	10
III-1-2-1- <i>Plasmodium falciparum</i>	10
III-1-2-2- <i>Plasmodium vivax</i>	13
III-1-2-3- <i>Plasmodium ovale</i>	16
III-1-2-4- <i>Plasmodium malariae</i>	18
III-1-2-5- <i>Plasmodium knowlesi</i>	20
III-2-AGENTS VECTEURS	23
III-3-CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES	25
III-3-1-Cycle schizogonique ou Asexué chez l'homme	25
III-3-2-Cycle sporogonique ou Sexué chez l'anophèle	27
III-4-MODE DE TRANSMISSION.....	29
III-5-REPARTITION GEOGRAPHIQUE.....	29
III-5-1-En Europe.....	29
III-5-2-En Amérique	29
III-5-3-En Océanie	30
III-5-4-En Asie.....	30
III-5-5-En Afrique.....	30
III-5-6-En Côte d'Ivoire	31

IV-IMMUNITE DANS LE PALUDISME	32
V-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME	33
V-1-PALUDISME SIMPLE OU NON COMPLIQUE.....	33
V-2-PALUDISME GRAVE OU COMPLIQUE.....	35
VI-DIAGNOSTIC CLINIQUE	36
VI-1-ACCES PALUSTRE SIMPLE OU NON COMPLIQUE	36
VI-2-ACCES PALUSTRE GRAVE OU COMPLIQUE OU PERNICIEUX.....	36
VI-3-AUTRES FORMES CLINIQUES DU PALUDISME.....	37
VI-3-1-PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF (PVE).....	37
VI-3-2-FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE	38
VII-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	39
VII-1-ARGUMENT DE PRESOMPTION	39
VII-1-1-HEMOGRAMME.....	39
VII-1-2-AUTRES EXAMENS.....	39
VII-2-ARGUMENT DE CERTITUDE.....	40
VII-2-1-LA GOUTTE EPAISSE (GE)	40
VII-2-3-QUANTITATIVE BUFFY COAT (QBC) Test	42
VII-2-4-TEST IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUE OU TDR	43
VII-2-5-TECHNIQUE DE PCR.....	43
VIII-MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES	44
IX-POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME	46
IX-1- TRAITEMENT DU PALUDISME	46
IX-1-1-EN CAS DE PALUDISME SIMPLE	46
IX-1-2-EN CAS DE PALUDISME GRAVE.....	47
<i>IX-1-2-1- Traitement initial.....</i>	<i>47</i>
<i>IX-1-2-2- Traitement de relais du paludisme grave.....</i>	<i>47</i>
IX-1-3- TRAITEMENT DU PALUDISME CHEZ LES GROUPES PARTICULIERS	48
<i>IX-1-3-1- Chez la femme enceinte.....</i>	<i>48</i>
<i>IX-1-3-2- Chez l'enfant de moins de 5kg de poids corporel.....</i>	<i>49</i>
IX-1-4-EN CAS DES AUTRES FORMES CLINIQUES DU PALUDISME	49
IX-2- PREVENTION DU PALUDISME	49
<i>IX-2-1-Prévention individuelle.....</i>	<i>49</i>
<i>IX-2-2-Prévention collective</i>	<i>51</i>
X-CHIMIORESISTANCE.....	52

IX-1-DEFINITION	52
IX-2-HISTORIQUE : chronologie d'émergence et de diffusion de la résistance	52
IX-3-MECANISME DE RESISTANCE DE <i>Plasmodium falciparum</i> AUX ANTIPALUDIQUES	54
IX-4-FACTEURS FAVORISANT LA SURVENUE DE LA PROPAGATION DE LA CHIMIORESISTANCE	56
IX-4-1-PRESSION MEDICAMENTEUSE.....	57
IX-4-2-MOUVEMENT DES POPULATIONS	57
IX-4-3-VECTEUR ANOPHELIEN	57
IX-4-4-DEGRE D'IMMUNITE DE LA POPULATION	58
IX-5-METHODES D'EVALUATION DE LA CHIMIORESISTANCE	59
IX-5-1-TEST DE CHIMIOSENSIBILITE <i>in vitro</i>	59
IX-5-2-TEST DE RESISTANCE <i>in vivo</i> OU D'EFFICACITE THERAPEUTIQUE.....	60
IX-5-3-TEST MOLECULAIRE.....	63
IX-5-4-TEST DE BIODISPONIBILITE.....	63
DEUXIEME PARTIE :	64
ETUDE EXPERIMENTALE	64
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES	65
I-ZONE D'ETUDE	66
I-1- PRESENTATION DU DISTRICT SANITAIRE D'ABENGOUROU	66
I-1-1- SITUATION	66
I-1-2- POPULATION.....	66
I-1-3- DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES	66
I-1-4- DONNEES GEOGRAPHIQUES.....	67
I-1-5- CARTE DE LA VILLE D'ABENGOUROU	68
I-2 PRESENTATION DU DISPENSAIRE DE DIOULAKRO	68
II-MATERIEL.....	69
II-1-PERIODE ET LIEU D'ETUDE.....	69
II-2-POPULATION DE L'ETUDE	70
II-3-MATERIEL TECHNIQUE ET REACTIFS	72
III-METHODES.....	74
III-1-TYPE D'ETUDE	74
III-2-PROCEDURE ET PARAMETRES D'EVALUATIONS	74
III-2-1-PROCEDURE	74
III-2-2-PARAMETRES D'EVALUATION	79

III-3-CONSIDERATION ETHIQUE.....	81
III-4-GESTION ET ANALYSE DES DONNEES.....	82
CHAPITRE II : RESULTATS	83
I- RESULTATS GLOBAUX	84
I-1-INDICE PLASMODIQUE, INDICE SPECIFIQUE.....	84
I-2- SORTIE PREMATUREE DE L'ETUDE	84
I-3- SCHEMA GLOBAL DE L'ETUDE.....	85
I-4- RECAPITULATIFS DES CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES A L'INCLUSION	86
I-5- CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUE DES PATIENTS A L'INCLUSION	87
I-6-CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION	88
II-2-EVOLUTION DE LA DENSITE PARASITAIRE	93
II-3- LA CLAIRANCE THERMIQUE	94
II-4- LA CLAIRANCE PARASITAIRE.....	95
II-5- REPONSE AU TRAITEMENT AUX J28 ET J42	95
III- EVALUATION DE LA TOLERANCE	97
III- 1-TOLERANCE CLINIQUE.....	97
III- 2-TOLERANCE BIOLOGIQUE	98
III-3-TOLERANCE GLOBALE.....	99
DISCUSSION	101
I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIODEMOGRAPHIQUES	101
II- ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES.....	104
III- EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE	106
IV- EVALUATION DE LA TOLERANCE	107
CONCLUSION	110
RECOMMANDATIONS.....	113
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	115
ANNEXES	131

LISTE DES ABREVIATIONS

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

LISTE DES UNITES

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

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : <i>Plasmodium falciparum</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse-----	12
Figure 2 : <i>Plasmodium vivax</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	15
Figure 3 : <i>Plasmodium ovale</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	17
Figure 4 : <i>Plasmodium malariae</i> à divers stades de développement -----	19
Figure 5 : <i>Plasmodium knowlesi</i> à divers stade de développement -----	22
Figure 6 : <i>Anophèle</i> femelle -----	24
Figure 7 : Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> -----	28
Figure 8 : Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2015 -----	31
Figure 9 : Goutte épaisse (A) et frottis sanguin (B) -----	42
Figure 10 : Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) à Plasmodium -----	54
Figure 11 : Ville d'Abengourou -----	68
Figure 12 : Profil de l'essai -----	85
Figure 13 : Répartition des patients inclus selon le sexe -----	87
Figure 14 : Répartition des patients inclus selon l'âge -----	88
Figure 15 : Répartition des patients selon la température à l'inclusion -----	89
Figure 16 : Répartition selon la densité parasitaire des patients à l'inclusion-----	90
Figure 17 : Evolution de la température moyenne-----	93
Figure 18 : Evolution de la densité parasitaire moyenne -----	94
Figure 19 : Répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique -----	94
Figure 20 : Répartition des sujets suivant le temps de clairance parasitaire-----	95
Figure 21 : La tolérance globale -----	100

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Médicaments antipaludiques-----	45
Tableau II : Traitement de relais du paludisme grave-----	48
Tableau III : Chimio prophylaxie du paludisme chez les sujets provenant des zones non impaludées-----	51
Tableau IV: Composition des médicaments de l'étude-----	74
Tableau V: Planning des visites-----	76
Tableau VI: Posologie selon le poids dans le groupe artésunate/amodiaquine (ASAQ) -----	77
Tableau VII : Nombre de sujets correctement suivis... ..	84
Tableau VIII: Récapitulatif des caractéristiques sociodémographiques cliniques et biologiques des patients à l'inclusion-----	86
Tableau IX: Répartition des signes cliniques des patients suivis à l'inclusion-----	91
Tableau X : Taux moyen des paramètres biochimiques à l'inclusion.....	92
Tableau XI: Analyse en intention de traiter (ITT) à J28-----	96
Tableau XII: Analyse en Per Protocole (PP) à J 28-----	96
Tableau XIII: Analyse en intention de traiter (ITT) à J42-----	97
Tableau XIV: Analyse en Per Protocole (PP) à J42-----	97
Tableau XV: Fréquence des effets indésirables observés-----	98
Tableau XVI: Valeurs moyennes des paramètres biologiques à J0 et J3-----	99

INTRODUCTION

Endémie parasitaire majeure, le paludisme est la parasitose la plus répandue dans le monde. Pour la seule année 2015, les estimations font état de 212 millions de cas de paludisme et de 429.000 décès associés. On enregistre chez les enfants de moins de 5 ans, 303.000 décès liés au paludisme [85].

Entre 2010 et 2015, le nombre de nouveau cas de paludisme à travers le monde a baissé de 21% ; la mortalité associée a, quant à elle, diminué de 29%. La plupart des cas de paludisme et des décès associés sont estimés en Afrique subsaharienne à 90% [85]. Cependant, face à ce recul de la mortalité lié à un ralentissement de la transmission, les données de l'OMS sur le paludisme en 2013 n'en demeurent pas moins inquiétantes dans la mesure où cette affection ferait perdre près de 1,5% de la croissance économique chaque année à l'Afrique [84].

En Côte d'Ivoire, le paludisme constitue un véritable problème de santé publique, de par sa fréquence élevée, sa gravité et ses conséquences socio-économiques importantes. Le paludisme représente la première cause de morbidité avec une incidence de 114,54 cas pour 1000 dans la population générale et 389 cas pour 1000 chez les enfants âgés de moins de 5 ans [94]. A l'instar des enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes représentent également un groupe vulnérable. Ce fléau est responsable de 40% d'absentéisme en milieu scolaire et 42% en milieu professionnel réduisant ainsi la capacité des ménages à contribuer à la productivité. Le paludisme entretient la pauvreté au sein des familles qui, chaque année, lui consacrent 25% de leurs revenus pour le traitement et la prévention [94].

Face au tableau alarmant de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) préconise que la prise en charge soit désormais effectuée en première intention avec les Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) [29] en lieu et place des monothérapies habituellement utilisées (Chloroquine,

Amodiaquine, Halofantrine,..). C'est dans cette optique que depuis 2010-2011 les CTA sont gratuitement délivrées dans les centres de santé publiques de Côte d'Ivoire pour le traitement du paludisme simple.

Malheureusement, l'automédication, la mauvaise observance aux traitements antipaludiques, le recours fréquent à la médecine traditionnelle ainsi que l'utilisation abusive de ces médicaments antipaludiques du fait des traitements présomptifs sont autant de facteurs qui pourraient entraver le profil de sécurité des CTA dans notre contexte [3], et ainsi être à l'origine de la sélection de souches plasmodiales résistantes vis-à-vis des CTA. En effet, la résistance de ce parasite à l'artémisinine a été confirmée sur la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande en 2008, puis a été signalée dans quatre pays de la sous-région du Grand Mékong : le Cambodge, le Myanmar, la Thaïlande et le Viêtnam. Cette résistance, annoncée depuis l'Asie à semble-t-il amorcer sa course sur notre continent notamment en Guinée Equatoriale où un cas de la résistance autochtone de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine a été découvert en 2017 chez un patient impaludé en 2013 [75]. Ainsi, la propagation de la résistance à l'artémisinine à d'autres régions, ou son émergence indépendante dans d'autres parties du monde, pourrait déclencher une situation d'urgence aux conséquences majeures pour la santé publique [36;78].

Cette situation implique une révision régulière des politiques nationales de lutte contre le paludisme en s'appuyant sur les données d'études relatives à l'efficacité des antipaludiques en vue d'identifier précocement les nouveaux foyers de résistance et fournir les informations pour le confinement immédiat et complet ainsi que des activités de prévention [83]. C'est à cet effet que le PNLP 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 ont été réalisées en 2012 et 2014 et ont réaffirmé l'efficacité de ces dérivés d'artémisinine. [2 ; 68 ; 93 ; 101 ; 110 ; 112].

L'étude réalisée dans la ville d'Abengourou en 2016 se situe dans ce cadre.

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

Les objectifs spécifiques étaient :

- Evaluer l'efficacité clinique et parasitologique à J42 de l'association artésunate/amodiaquine dans le traitement du paludisme simple ;
- Déterminer les clairances thermique et parasitaire au cours du suivi ;
- Evaluer les tolérances clinique et biologique (hématologique et biochimique) de l'association artésunate/amodiaquine.

Notre étude ainsi définie comprend deux parties :

La première est consacrée aux généralités sur le paludisme ;

La deuxième, qui concerne l'étude expérimentale, décrit le matériel et les méthodes et présente les résultats et la discussion.

PREMIERE PARTIE :

REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME

I- DEFINITION

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* [8].

II-HISTORIQUE

Le paludisme est une maladie très ancienne, et on pense que l'homme préhistorique a dû en souffrir. La maladie est probablement originaire d'Afrique et a suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée, jusqu'en Inde et en Asie du Sud-est. Dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais Pontins, autour de Rome, et son nom a été tiré de l'italien (malaria ou "mauvais air"). Il était aussi connu sous le nom de fièvre romaine [48].

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^{ème} siècle avant Jésus Christ. Il lie ces fièvres à certaines conditions climatiques et environnementales, et les divise en trois types selon leur périodicité: quotidienne, tierce ou quarte [30].

Au II^{ème} siècle avant Jésus Christ, les Grecs et les Romains avaient déjà établi un lien entre les fièvres intermittentes et la proximité des marécages [64].

Avicenne et **Avenzoar** décrivent la splénomégalie palustre et envisagent, après les Romains, le rôle du moustique dans la transmission palustre [46].

II-2-AU PLAN PARASITOLOGIQUE

En 1878, l'hématozoaire du paludisme fut découvert par **Alphonse LAVERAN**, médecin militaire français, à Bône, en Algérie (maintenant devenu ANNABA). Cette découverte fut confirmée à Constantine (Algérie) en 1880 par l'observation d'une exflagellation. Il démontre la nature parasitaire de l'affection en détectant l'agent pathogène dans le sang des patients atteints de fièvre intermittente : le *Plasmodium*. [23 ; 45 ; 44]

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 exo érythrocytaire.

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

En 1930, Une cinquième espèce (*Plasmodium knowlesi*) est décrite depuis peu en Asie du Sud-est par **Knowles** [21].

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 » [45]. En 1820, les pharmaciens **Pierre Joseph Pelletier** et **Bienaimé Caventou** isolent et identifient chimiquement l'alcaloïde actif du quinquina : la quinine [44].

En 1891, **Erlich** et **Guttman** observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène [20].

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

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

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

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

En 1972, les chercheurs de l'Institut de Shanghai, sous la direction de la pharmacologue **Youyou Tu**, mettent en évidence l'activité antiplasmodiale d'un extrait d'*Artemisia annua L.*, l'artémisinine ou quinghaosou [14].

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 cinq espèces du genre *Plasmodium* parasites de l'homme. Il s'agit de protozoaires intracellulaires de 2 à 5 micromètres dont la multiplication est asexuée ou schizogonique chez l'Homme et sexuée ou sporogonique chez le moustique vecteur, l'anophèle femelle [89].

III-1-1-CLASIFICATION

La position systématique du genre *Plasmodium* dans la classification des protistes est la suivante [45] :

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

Cinq espèces sont pathogènes chez l'Homme [89]

- *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 [37].

En effet, 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 [37]. Son cycle exo-érythrocytaire dure sept jours [89]. Il évolue avec des rechutes à distance dues à la présence des hypnozoïtes hépatiques [51].

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) [46]. 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 taches de Maurer peuvent être présentes dans les hématies parasitées [25] ;
- le frottis est monotone.

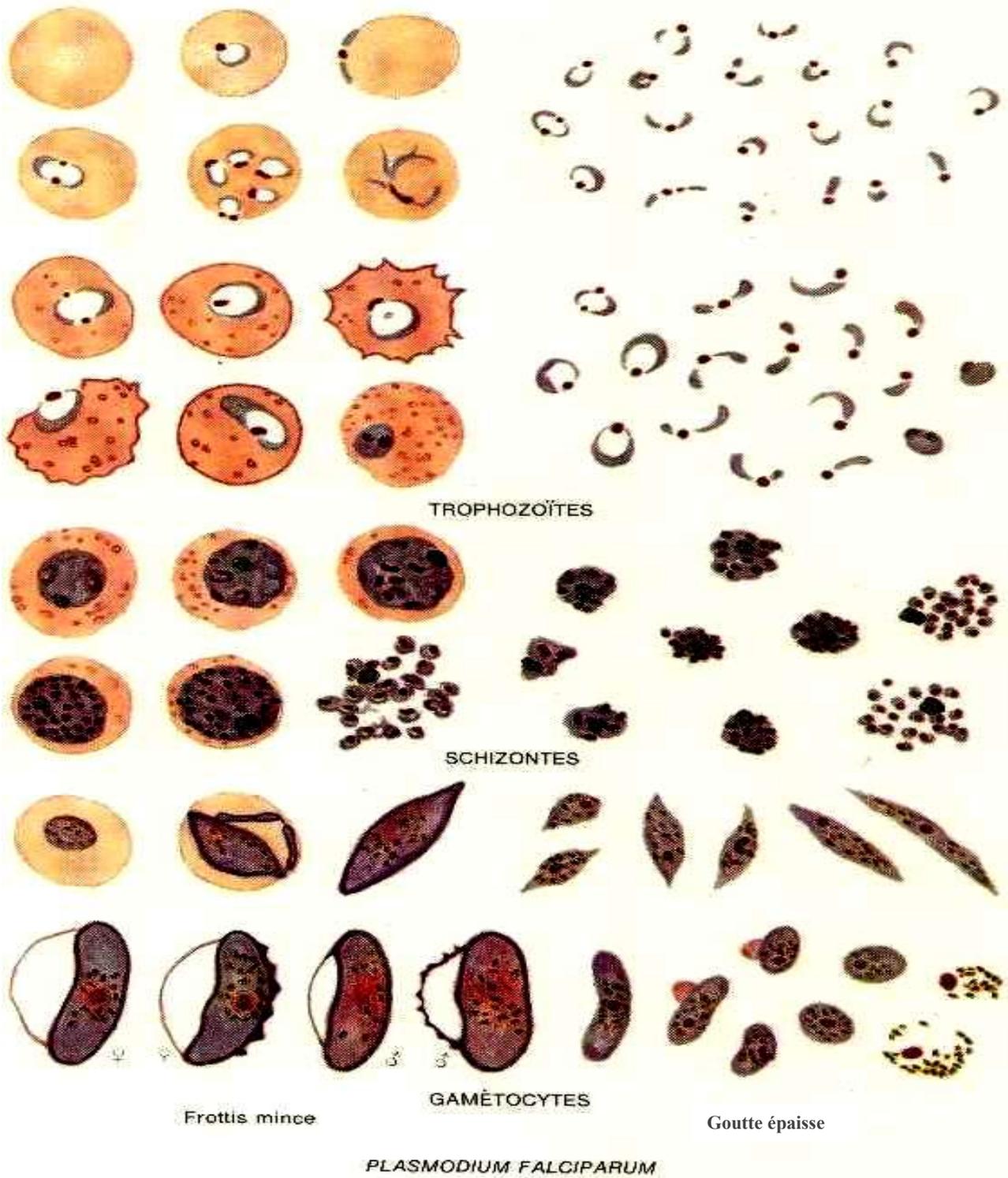


Figure 1 : *Plasmodium falciparum* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [87]

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° degré de latitude nord au 25° degré de latitude sud.

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

Plasmodium vivax parasite surtout les hématies jeunes (réticulocytes). Il est incapable de pénétrer dans les globules rouges des sujets du groupe sanguin DUFFY négatif, ce qui explique son absence en Afrique noire [46].

Jusque-là, 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 les 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 [69].

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

- les hématies parasitées sont habituellement hypertrophiées ;
- les granulations de Schüffner sont fréquemment observées dans les hématies ;
- les trophozoïtes matures, de forme ovale, ont tendance à devenir plus larges et grossiers. Ils ont une forme amiboïde et un cytoplasme abondant ;
- les formes en développement (schizontes, rosaces) sont fréquemment rencontrées ;
- les schizontes ont 16 à 24 noyaux ;

- les gamétocytes sont plus ou moins ovoïdes et remplissent le globule rouge [25] ;
- 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 [87]

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 [46].

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 [25].

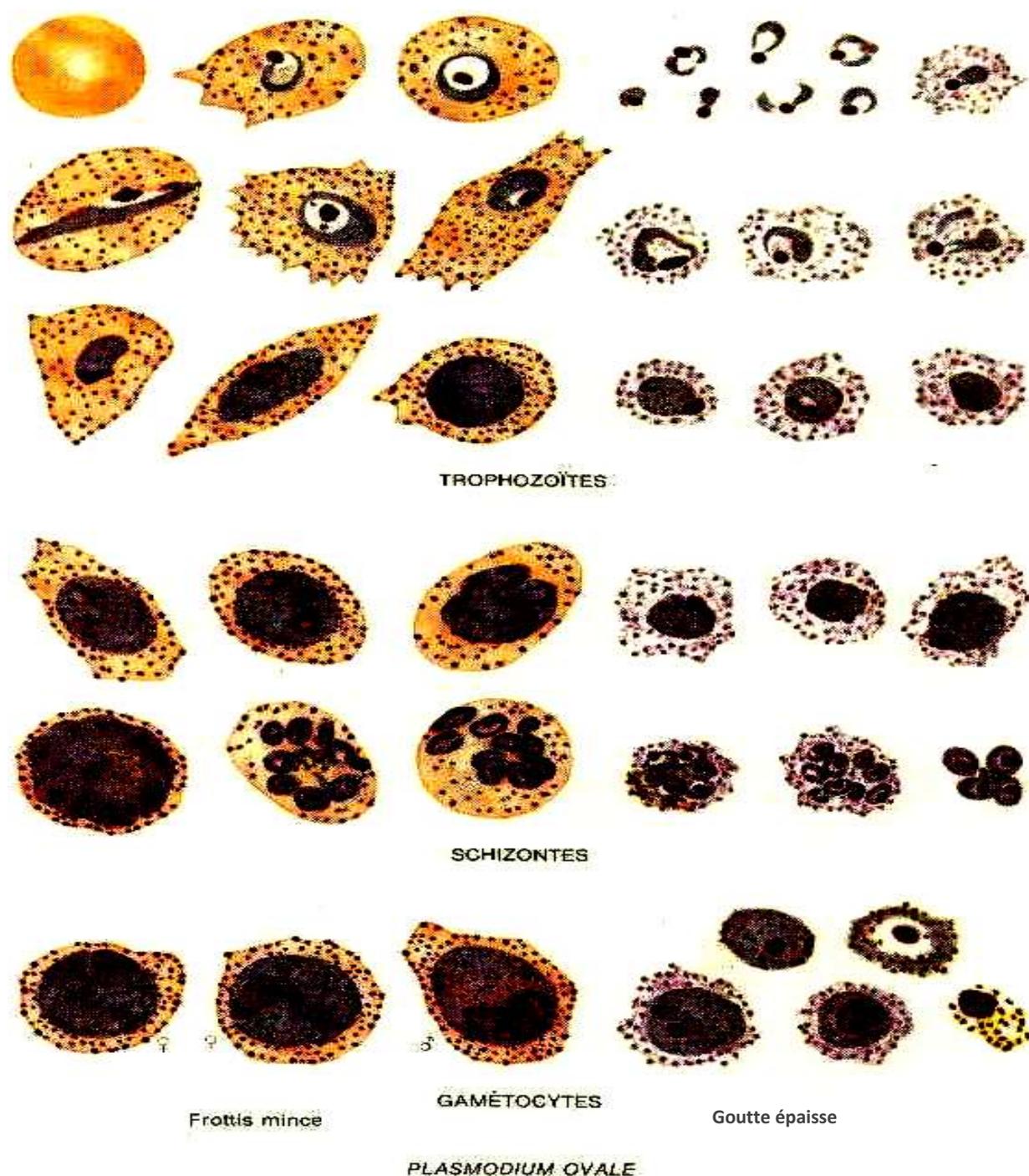


Figure 3: *Plasmodium ovale* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [87]

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 splénectomie [46]. Cette espèce est rencontrée dans les zones tempérées et tropicales.

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

- les hématies parasitées sont en général de vieilles hématies : elles sont de petite taille et de forme normale ;
- le trophozoïte est annulaire et peut paraître ovale avec un pigment malarique précoce ;
- les formes en bande longitudinale caractérisent cette espèce, et on parle de trophozoïte en bande équatoriale ;
- le schizonte mature peut avoir une forme typique en marguerite grâce à ses noyaux au nombre de 6 à 8 disposés à la périphérie avec un pigment malarique au centre ;
- les gamétocytes sont petits, ronds, parsemés de pigment malarique et ne remplissent pas l'hématie [25].

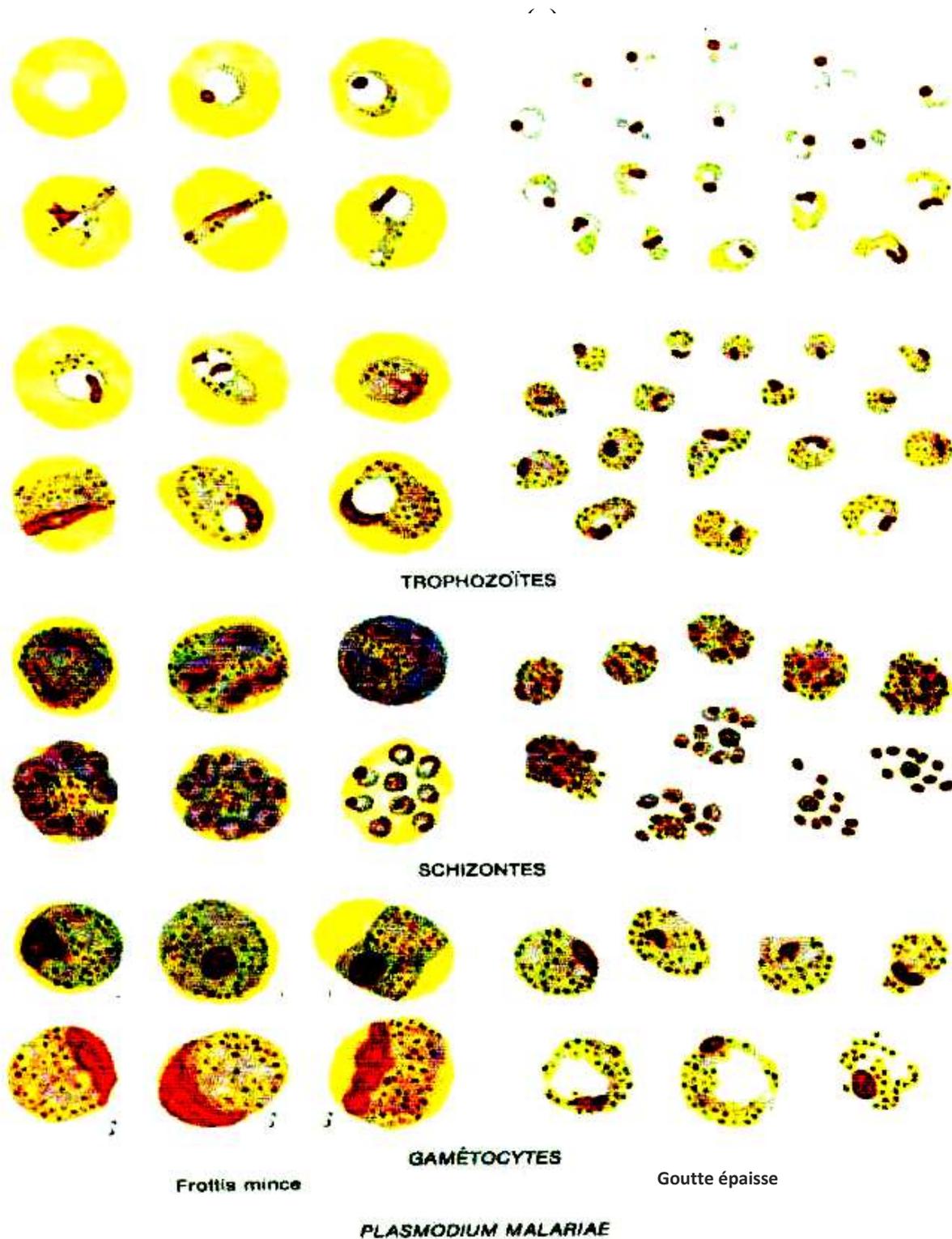


Figure 4 : *Plasmodium malariae* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [87]

III-1-2-5-Plasmodium knowlesi

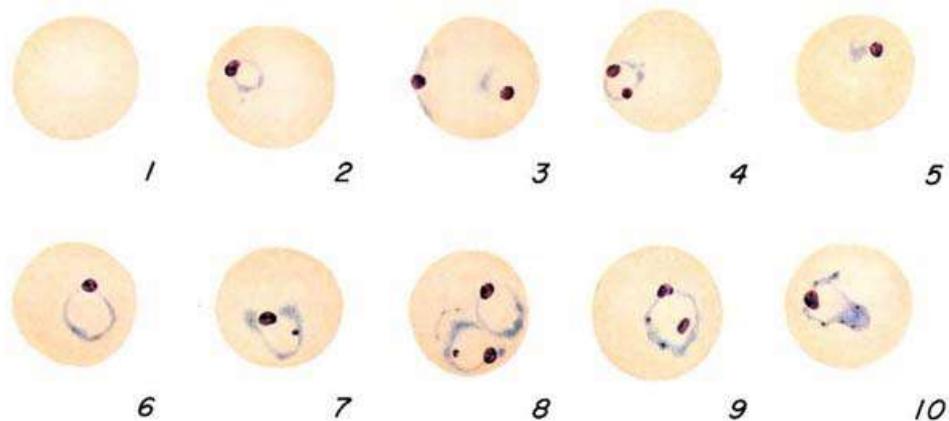
Il est localisé en Asie du Sud-est et provoque une fièvre quotidienne, pas de récurrences, pas d'hypnozoïtes dans le foie et donc absence de rechutes à distance ; des formes létales sont observées [65 ; 102]. Les sujets Duffy (-) sont protégés vis-à-vis de *Plasmodium knowlesi* car leurs érythrocytes sont dépourvus de DARC (Duffy Antigen Receptor of Chemokine), récepteurs naturels à des agents du paludisme : *P. vivax* et *P. knowlesi*.

Les critères de diagnostic sont :

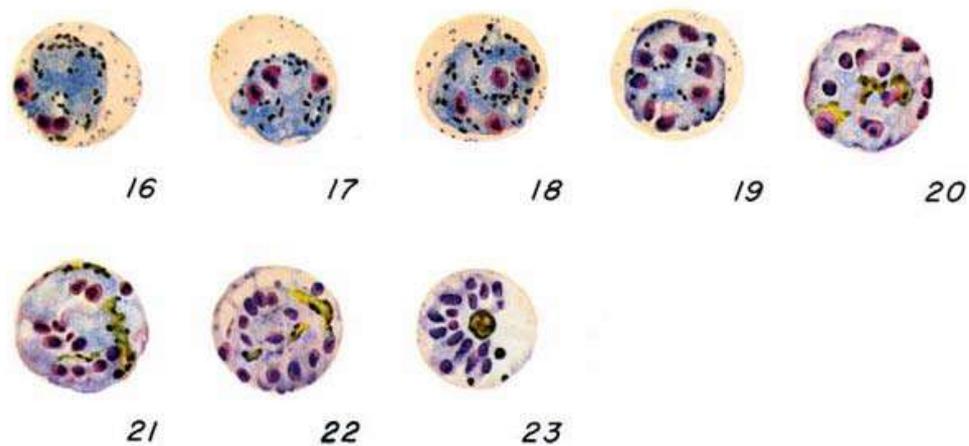
- les hématies parasitées sont de forme normale, arrondie, pas élargie, pas déformée ;
- tous les stades parasitaires sont rencontrés dans le sang périphérique ;
- le poly parasitisme est possible (2 ou 3 parasites dans l'érythrocyte) ;
- le trophozoïte jeune en forme d'anneau possède un cytoplasme dense 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 [102].

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 [12 ; 65 ; 102].

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 [12] ; 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) [63].



Trophozoïtes de *P. knowlesi*



Schizontes de *P. knowlesi*



Gamétocytes de *P. knowlesi*

Figure 5: *Plasmodium knowlesi* à divers stades de développement [65]

III-2-AGENTS VECTEURS

Il existe plus de 300 espèces d'*Anopheles* connues dont 70 sont vectrices de *Plasmodium* humain. Ce sont des moustiques de 5 à 10 mm dont la classification est la suivante [72]:

- 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 [46].



Figure 6 : Anophèle femelle prenant son repas sanguin [16]

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

La reproduction de l'anophèle nécessite de l'eau, du sang et de la chaleur. Les gîtes de ponte varient avec les espèces d'anophèle. 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 [56].

Les œufs sont déposés à la surface de l'eau, et l'éclosion à 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 [26].

III-3-CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES

Le *Plasmodium* est un hématozoaire parasite de l'homme dont la morphologie change sans cesse au cours de son cycle biologique. [46 ; 48]

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 qui se déroule dans le sang.

➤ Schizogonie exo-érythrocytaire

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

Ces cryptozoïtes se multiplient par divisions nucléaires pour donner des schizontes intra-hépatiques matures. Le schizonte mûr prend le nom de « corps

bleu » à l'intérieur duquel s'individualise chaque noyau en s'entourant d'un fragment de cytoplasme pour donner des mérozoïtes. Le corps bleu éclate pour libérer les mérozoïtes qui vont gagner le sang circulant et entamer la phase endo-érythrocytaire.

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

➤ Schizogonie endo-érythrocytaire

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

Au stade de schizonte mature, l'hématie parasitée va éclater et libérer les mérozoïtes et le pigment malarique. L'hémozoïne se comporte comme une substance pyrogène, si bien que l'éclatement des rosaces est 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, de rosaces et des gamétocytes. Seuls les gamétocytes survivent à la digestion dans l'estomac du moustique. Ils se transforment ensuite en gamètes mâles et en gamètes femelles dont la fusion donne naissance à un œuf mobile appelé ookinète.

Celui-ci traverse la paroi stomacale de l'anophèle et s'enkyste à la face externe de la paroi, formant ainsi l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. L'oocyste mûr qui devient sporocyste, éclate pour libérer des centaines de sporozoïtes qui migrent et s'accumulent dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle. A l'occasion d'un nouveau repas sanguin, l'anophèle va injecter dans la plaie de la piqûre les sporozoïtes, et le cycle reprend [46 ; 50].

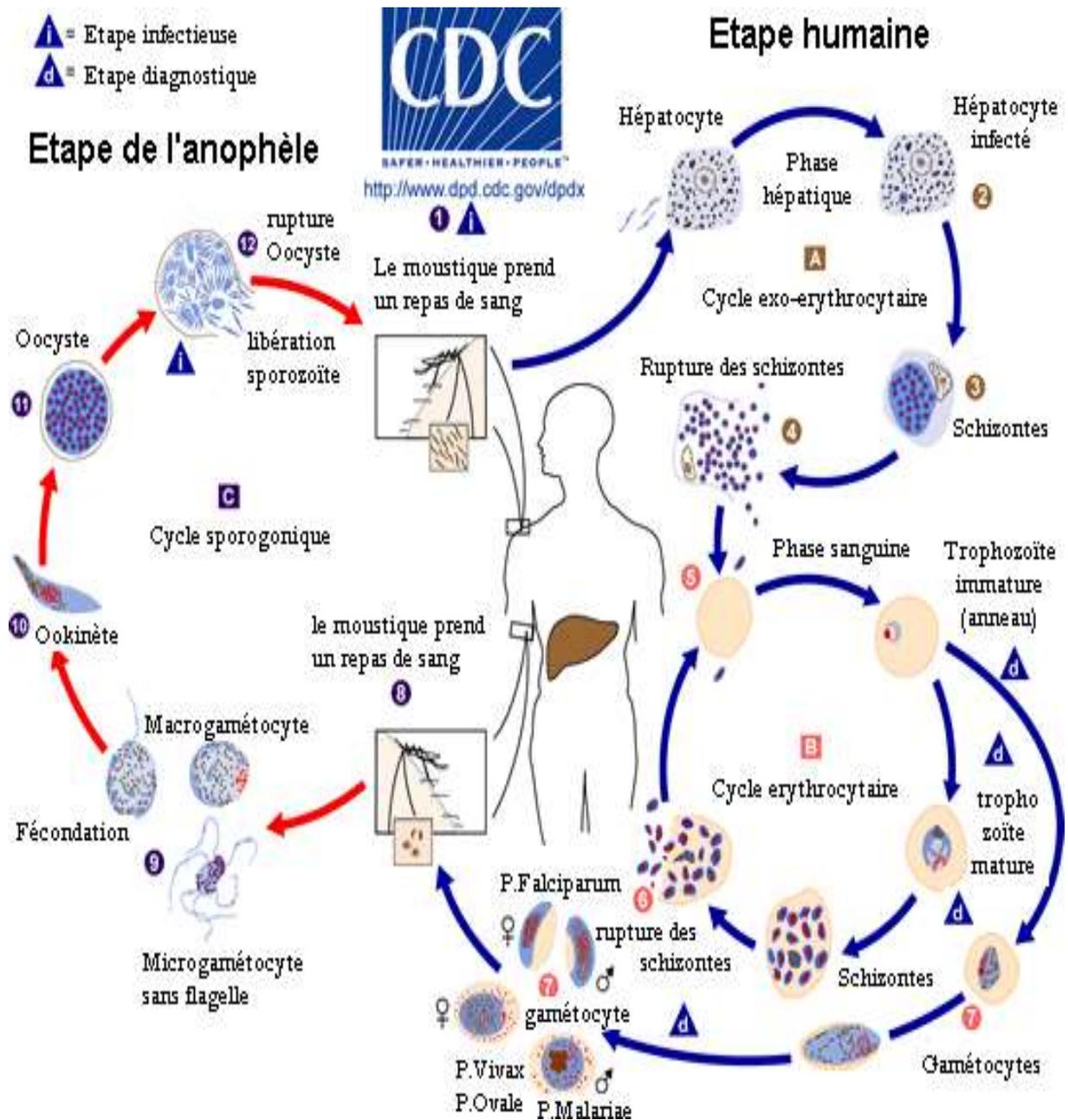


Figure 7 : Cycle évolutif du *Plasmodium* [24]

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 [63 ; 71].

III-5-REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de la pauvreté et touche 100 pays dans le monde (**figure 8**). En 1950, il a été éradiqué d'une grande partie de l'Europe, de l'Amérique centrale et du sud. Il est surtout redoutable en zone tropicale où l'on retrouve *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme grave. [54 ; 97]

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*.

III-5-6-En Côte d'Ivoire

Le paludisme représente la première cause de mortalité avec une incidence de 114,54 cas pour 1000 dans la population générale et 389 cas pour 1000 chez les enfants âgés de moins de 5 ans. A l'instar des enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes représentent également un groupe vulnérable. [94]

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.

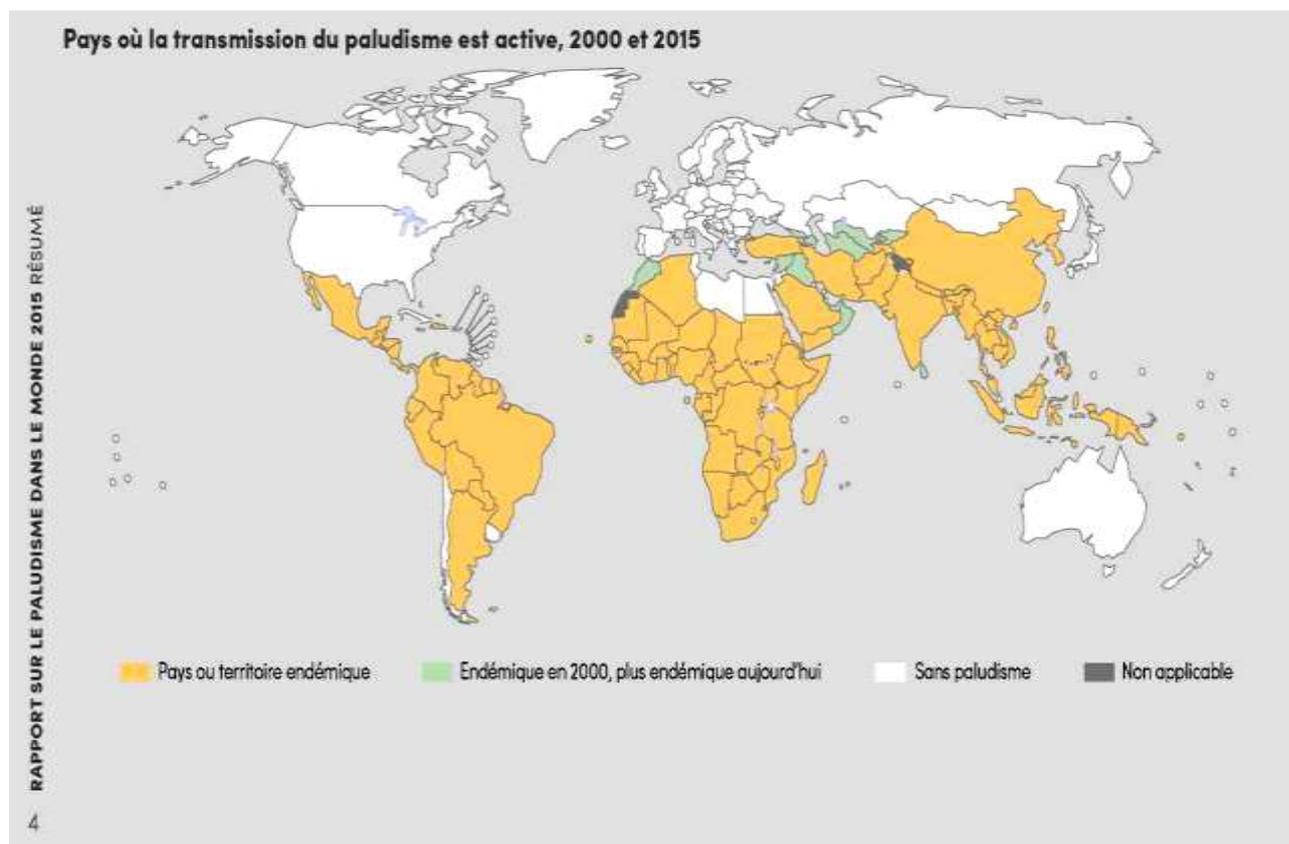


Figure 8: Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2015 [85]

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 [49].

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;
- et la nature des récepteurs membranaires du GR [19 ; 49].

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

Des déficits enzymatiques, notamment en glucose-6-phosphate déshydrogénase, auraient aussi un rôle protecteur. Les récepteurs membranaires du GR interviennent dans la protection contre le paludisme. Des GR humains dépourvus de l'antigène Duffy semblent réfractaires à l'invasion par *P. knowlesi* et *P. vivax* [19].

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 [19 ; 49].

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 [49].

L'immunité acquise passive correspond à la transmission à l'enfant in utéro, par passage transplacentaire, d'immunoglobulines G (IgG) synthétisées par la mère prémunie. Le nouveau-né sera ainsi protégé pendant environ les six premiers mois de la vie contre les accès graves [7].

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- α surtout) qui à leur tour agissent au niveau de l'hypothalamus (centre de la thermorégulation) pour augmenter la température [62]. 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 [91]. Les cytokines de type Th1 (TNF- α , IFN-g) favorisent l'insuffisance médullaire, la dysérythropoïèse et l'érythrophagocytose, tandis que les cytokines de type Th2 (IL-10 et IL-12) semblent prévenir le développement des anémies palustres graves [27 ; 91].

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) [62].

V-2-PALUDISME GRAVE OU COMPLIQUE

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

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 neuro paludisme, 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 [91]. En cela, il serait plus proche de certaines encéphalopathies métaboliques qu'une simple hypoxie suite à la réduction du flux cérébral générée par la cyto adhérence 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 [62]. 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 [91]

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 [18]. 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 [7 ; 108].

Les critères définissant le paludisme grave sont:

1. neuro paludisme (Score de Glasgow <9 ou Score de Blantyre <2);
2. trouble de la conscience (Score de Glasgow <15 et >9, ou Score de Blantyre <5 et >2);
3. convulsions répétées (>1/24 heures);
4. prostration;
5. syndrome de détresse respiratoire;
6. ictère;
7. acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques <15 mmol/l);
8. anémie sévère (Hémoglobine(Hb) <5 g/dl ou Hématocrite(Hte) <15%);
9. hyperparasitémie (>4% chez le sujet non immun, ou >20% chez le sujet immun);
10. hypoglycémie (<2,2 mmol/l ou 0,4 g/l);
11. insuffisance rénale (diurèse <12 ml/kg/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 [7 ; 108].

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* [76].

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 [66]. 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 [7].

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

Les symptômes sont limités à une anémie, une asthénie, fièvre modérée et une splénomégalie. La sérologie donne un titre en anticorps très élevé (IgG) [74].

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* [31 ; 74].

VI-3-2-FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE

La fièvre bilieuse hémoglobinurique, également appelée “black watter fever” par les anglo-saxons, est une réaction immuno-allergique grave, caractérisée par une hémolyse intra-vasculaire aiguë survenant classiquement après la reprise de quinine par un sujet résidant de longue date en zone d'endémie à *Plasmodium falciparum*, et prenant itérativement et irrégulièrement ce médicament [22 ; 32]. Aujourd'hui des études récentes montrent que l'halofantrine, la méfloquine et la luméfántrine, des molécules apparentées à la quinine (famille des amino-alcools) peuvent causer aussi cet accident [32].

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 [32].

La parasitémie est faible ou nulle. Le mécanisme de l'insuffisance rénale est une nécrose tubulaire [22].

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 [22].

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. [31; 34; 45].

VII-1-ARGUMENT DE PRESOMPTION

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

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 hypertriglycémie 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 DE CERTITUDE

Cette recherche peut être réalisée par plusieurs techniques:(direct ou indirect)

Techniques direct de recherche du parasite

- ❖ la goutte épaisse ;
- ❖ le frottis sanguin ;
- ❖ le QBC Test ;

Technique indirect de recherche du parasite

- ❖ le test immunochromatographique ou test rapide (Antigène parasitaire) ;
- ❖ la technique de PCR. (ADN du parasite) [26]

VII-2-1-LA GOUTTE EPAISSE (GE)

▪ **Principe**

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

▪ **Technique de la goutte épaisse**

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

- Rincer ensuite à l'eau délicatement et sur le revers de la lame, afin d'éviter le décollement de la pellicule de sang.
- Laisser sécher sur la paillasse.
- La lecture se fait au grossissement $\times 100$ (à l'immersion). [1; 106]

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 (3-5 μ L) sur une lame porte-objet dégraissée, ce sang provenant de la pulpe du doigt ou d'une ponction veineuse.
- Placer de façon inclinée (45°) une deuxième lame au contact de la goutte de sang et laisser le sang s'étaler dans le dièdre ainsi formé.
- Puis, faire glisser d'un geste rapide et précis, la deuxième lame vers l'extrémité de la première lame. Le sang s'étale en formant une mince couche homogène avec des franges. Agiter le frottis pour éviter d'avoir des hématies crénelées.
- Le frottis est ensuite fixé au méthanol, puis laisser sécher à température du laboratoire.
- Colorer ensuite au Giemsa dilué au 1/10^{ème} pendant 10 minutes environ.
- Enfin, le tout est rincé puis séché.
- La lecture se fait au grossissement $\times 100$ (à l'immersion).
- Sur un bon frottis mince, les hématies sont étalées en une seule couche et séparées les unes des autres.

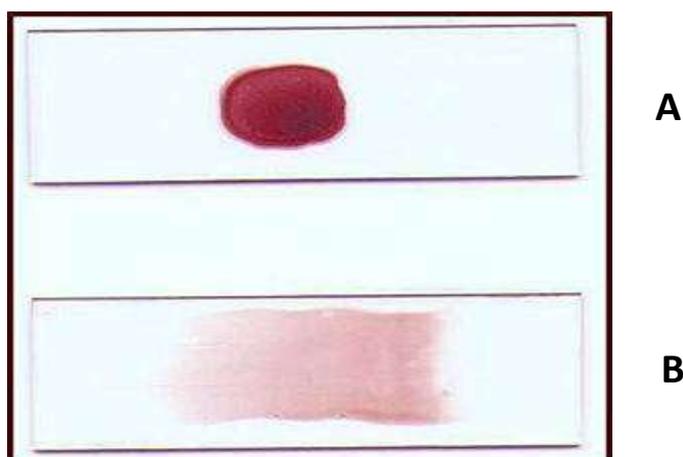


Figure 9: Goutte épaisse (A) et frottis sanguin (B) [34]

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

VII-2-3-QUANTITATIVE BUFFY COAT (QBC) Test

- **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

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. [33]

VIII- MEDICAMENTS 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 gamétocides [81 ; 92].

Tableau I: Médicaments antipaludiques [53]

Origine	Classe pharmacologique	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, Artéméther		
		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

IX- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME

Afin de mieux lutter contre le paludisme et compte tenu de l'importance de la chloroquino-résistance en Côte d'Ivoire, le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique à travers le PNLP (Programme National de Lutte contre le Paludisme) a mis sur pied de nouvelles directives nationales de prise en charge du paludisme révisée depuis mai 2013. [94]

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 4 mg/kg/jour d'artésunate + 10 mg/kg/jour d'amodiaquine

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

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 25 mg/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-lumefantrine 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 4 mg/kg d'artésunate + 8,3 mg/kg/ de méfloquine base par jour pendant 3 jours consécutifs

- **Dihydroartémisinine (DHA) + Pipéraquline (PPQ)** à la posologie de 4 mg/kg de DHA + 18 mg/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 **H₀, H₁₂, H₂₄, H₄₂, H₇₂**
- **Artémether injectable** sera administré à la posologie de :

Chez l'enfant : 3,2 mg/kg de poids en intramusculaire dès l'administration, puis 1,6 mg/kg/jour pendant 5 jours.

Chez l'adulte, 160 mg en IM le 1^{er} jour puis 80 mg les jours suivants pendant 5 jours

- **Quinine injectable** sera administrée à la posologie de 24 mg/kg/jour de quinine base répartie dans 3 perfusions le premier jour soit 8 mg/kg de quinine base par perfusion puis à partir du 2^e jour, poursuivre par 2 perfusions par jour soit 12 mg/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 du paludisme grave

Traitement	Relais	Relais alternatifs au bout
parentéral initial	préférentiel	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 réparties en trois prises pendant 5 à 7 jours.

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

NB : les dérivés de l'artémisinine (CTA) sont déconseillés au cours du premier trimestre de la grossesse.

IX-1-3-2- Chez l'enfant de moins de 5kg 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 H₀, H₁₂, H₂₄ 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 **4 mg/kg/jour d'artésunate + 10 mg/kg/jour d'amodiaquine** base le 1^{er} jour, 2^e jour et le 3^e 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^e et 3^e trimestres.

La première dose sera donnée à partir de la 16^e 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 24 heures avant+séjour+une semaine après : 1 comprimé/jour Envisageable pendant la grossesse si nécessaire	Au moins 24 heures avant +séjour+une semaine après : -Enfant de 11 à 40 kg : 1 comprimé/10kg/Jour
Mefloquine	10 jours avant + séjour + 3 semaines 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 : 5 mg/kg/semaine
Doxycycline	Pendant le séjour + 4 semaines après : 100 mg/jour Contre indiqué pendant la grossesse	Pendant le séjour + 4 semaines après : -Enfant supérieur à 8 ans : 50 mg/jour -Enfant supérieur à 40 kg : 100 mg/jour

NB : En dehors des groupes précités, 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

IX-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 [92].

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 [92].

IX-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 chloroquino-résistance 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. 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. 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 2008 [92 ; 109].

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 [77].

Des taux de chloroquinorésistance supérieurs à 25% ont été enregistrés à Abidjan avec les travaux menés par **KONE M.** [58] et **PENALI et al.** [90] respectivement en 1988 et 1989. 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 [35].

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

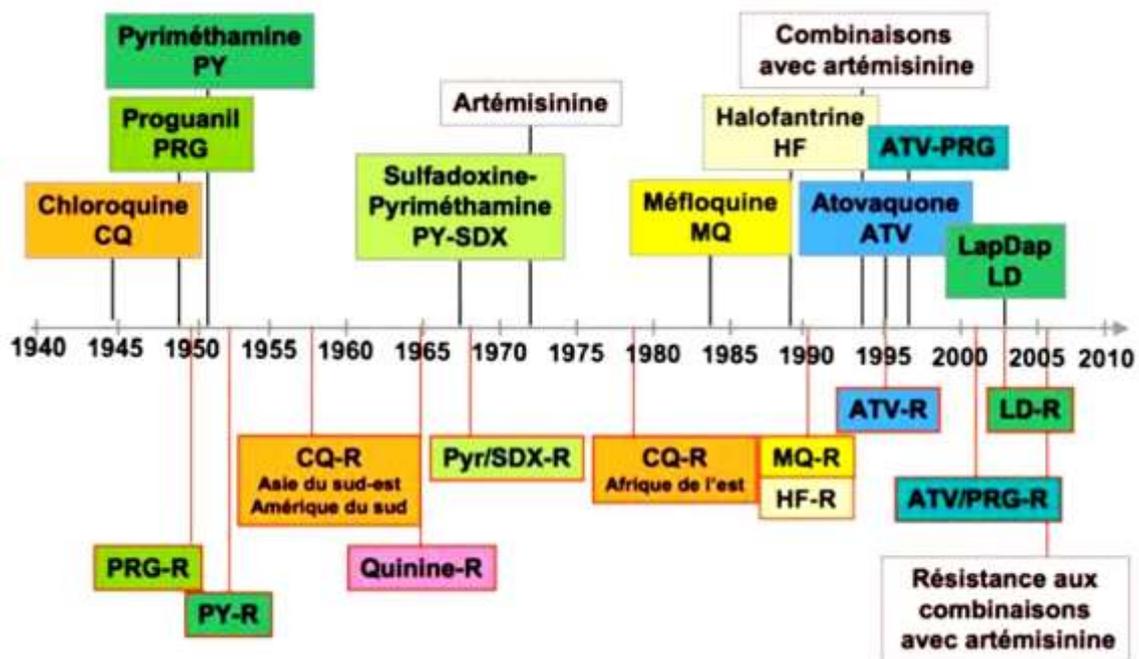


Figure 10: Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de *Plasmodium falciparum* [92].

IX-3-MECANISME DE RESISTANCE DE *Plasmodium falciparum* AUX ANTIPALUDIQUES

Malgré 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 [92]. 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* [38].

•***P. falciparum* chloroquine-Resistance transporter gene (*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 [38]. 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 [92].

•***P. falciparum* sodium/hydrogen exchanger gene (*pfh*)**

pfh 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 [38].

•***P. falciparum* tetracycline resistance T et Q gene (*pftetQ*) et *P. falciparum* Multidrug transporter gene (*pfmdt*)**

pftetQ coderait une protéine de la famille des GTPases et possède des similitudes avec des gènes impliqués dans la résistance de bactéries aux cyclines. *Pfmdt* coderait une protéine de transport membranaire de médicaments analogues à la tetracycline resistance protein 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 *pftetQ* ou du gène *pfmdt*, ainsi qu'un nombre de répétitions inférieur à trois d'un motif de six acides aminés (KYNNNN) de la protéine codée par *pftetQ* ont été trouvés associés à une diminution de la sensibilité *in vitro* de *P. falciparum*

à la doxycycline. Aucune résistance *in vivo* de *P. falciparum* à la doxycycline n'a cependant encore été décrite à ce jour [38].

•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 [6]. Ainsi un marqueur moléculaire de résistance aux dérivés d'artémisinine est clairement identifié.

IX-4-FACTEURS FAVORISANT LA SURVENUE DE LA PROPAGATION DE LA CHIMIORESISTANCE

L'apparition de la chimio résistance de *P. falciparum* nécessite l'intervention de trois facteurs principaux: le parasite, l'antipaludique et l'hôte humain [12 ; 40]. 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 [40]. 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 [12; 40]. En zone d'endémie palustre, cette sélection va être suivie ou non de l'apparition de la résistance de *P. falciparum* à l'antipaludique, cela dépendant de l'état de l'immunité antipalustre du sujet vis-à-vis de cette espèce.

IX-4-1-PRESSION 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 pharmaco-résistantes. Cela entraîne une propagation rapide de la pharmaco-résistance 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 [40].

IX-4-2-MOUVEMENT DES POPULATIONS

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

- le déplacement des porteurs de gamétocytes avec des gènes chimio-résistants 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 [40].

IX-4-3-VECTEUR ANOPHELIEN

La transmission des parasites chimio résistants 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 [40 ; 92]. Les *anophèles* interviennent en plus dans l'augmentation du niveau de chloroquino-résistance.

Lors de transmission par l'anophèle de parasites génétiquement différents, avec des gènes chloroquino-résistants, 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 [40]. Ils interviennent également dans l'apparition de polychimio-résistance, toujours par le phénomène d'hybridation.

IX-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'antipaludiques (chloroquine notamment). Cette dernière va conduire à des cas de paludisme à *P. falciparum* chimiorésistants, avec ou sans accès, avec apparition de gamétocytes porteurs de gènes chimiorésistants, source de contamination des anophèles vecteurs.

La composition de cette population varie avec le niveau d'endémie palustre. Dans les zones de forte transmission où l'immunité de prémunition s'acquiert très tôt, elle est représentée par les nourrissons et les jeunes enfants. En zone de faible transmission où l'immunité s'acquiert très lentement, ou pas du tout, elle est très importante, concernant entre autres les grands enfants et les adultes [40].

IX-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 chimiosensibilité *in vitro*, les tests moléculaires d'étude des gènes impliqués dans la résistance et les tests de biodisponibilité par dosage des antipaludiques dans le sang du malade [11].

IX-5-1-TEST DE CHIMIOSENSIBILITE *in vitro*

Le principe des tests de chimiosensibilité *in vitro* (paludogramme) consiste à mesurer la réponse du *Plasmodium* en culture en présence de concentrations croissantes de médicaments antipaludiques en dehors des contextes pathologiques et immunologiques de l'organisme hôte [11 ; 21]. On distingue:

- les tests optiques dont le micro-test OMS et le semi-micro-test de Le Bras (résultats exprimés en CI50 ou CI90);
- les tests isotopiques dont le micro-test isotopique de Desjardins et le semi-micro-test isotopique de Le Bras et Deloron où les résultats sont donnés en coups par minute (CMP), et l'activité du médicament est exprimé en CI50 ou en CI90;
- les tests colorimétriques notamment le test enzymatique 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 micro fluorimétrie (Picogreen, Sybreen) [12 ; 18].

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 surestimation de sa sensibilité. Les promédicaments, tels que le proguanil, qui doivent être convertis en métabolites actifs chez l'hôte humain ne peuvent être testés, et il est impossible d'évaluer *in vitro* la sensibilité de *P. ovale* et *P. malariae* à cause des difficultés rencontrées pour cultiver ces espèces [12 ; 40 ; 98].

IX-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 [81 ; 82].

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 2.000 trophozoïtes/ μ l de sang en zones de transmission intense et de 1.000 trophozoïtes/ μ l en zones de transmission faible à modérée [82].

Après détermination de la densité parasitaire chez un sujet malade fébrile (température $>37,5^{\circ}\text{C}$), la dose normale d'anti paludique 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 (42 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)*.

✓ **Echec thérapeutique précoce**

- signes de danger ou 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 $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$; et
- 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 3 et le 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 3 et le 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 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 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 [86].

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 [82 ; 105].

IX-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 pharmaco-résistance. 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 [11]. 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 [11 ; 81]. On peut ainsi définir le caractère sauvage ou muté du gène et éventuellement corrélérer la proportion d'isolats mutés au niveau de résistance de *P. falciparum* à un antipaludique donné [11].

IX-5-4-TEST DE BIODISPONIBILITE.

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 chimio sensibilité 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 [11].

DEUXIEME 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 Km². Il est limité :

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

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

I-1-2- POPULATION

Elle est estimée à 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 60,43% 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 inter fleuves;

▲ Végétation

Elle est 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

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

I-1-5- CARTE DE LA VILLE D'ABENGOUROU

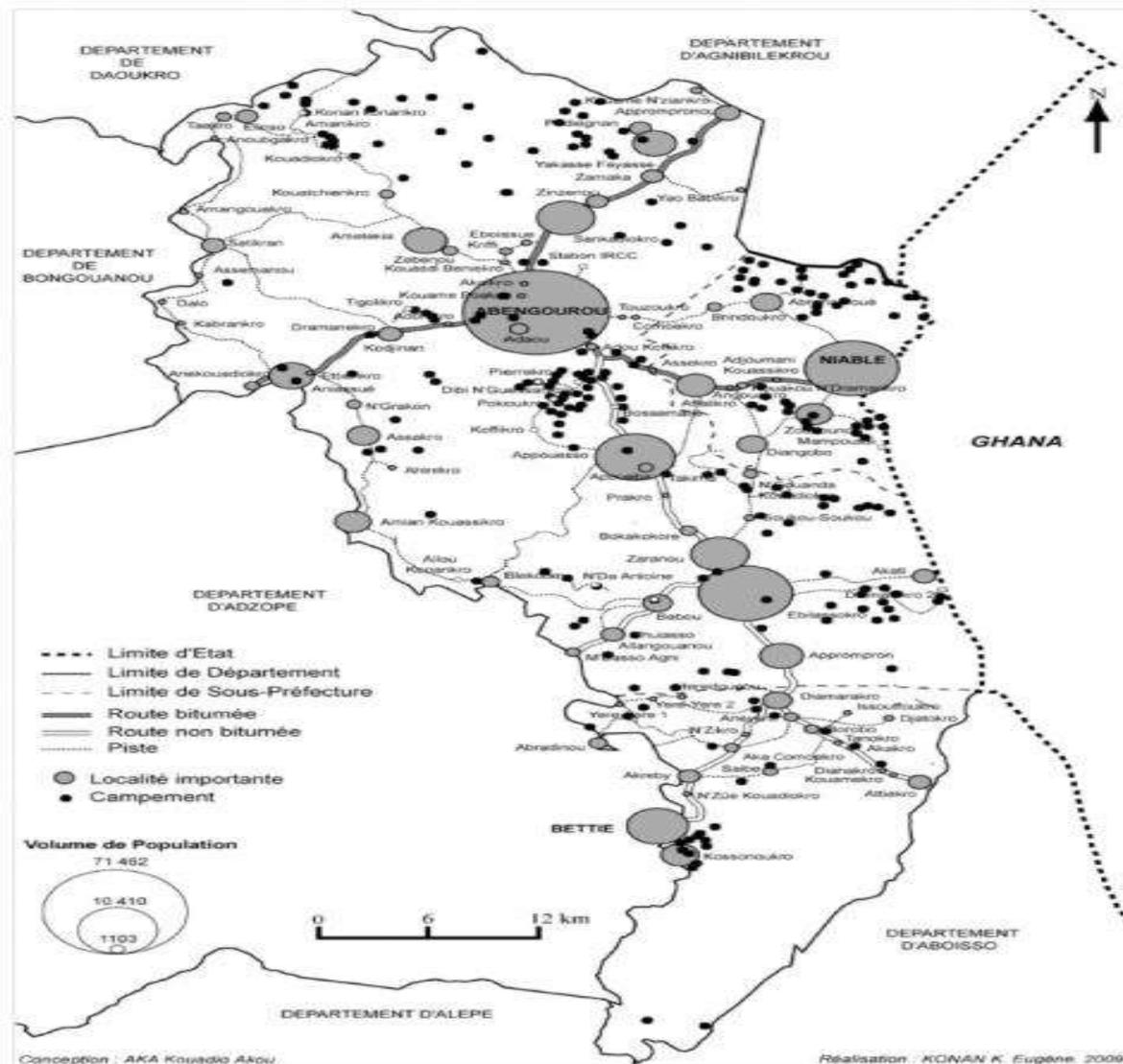


Figure 11: Ville d'Abengourou

I-2 PRESENTATION DU DISPENSAIRE DE DIOULAKRO

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

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

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

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

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

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

Les services offerts sont :

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

II-MATERIEL

II-1-PERIODE ET LIEU D'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 11 janvier au 16 mai 2016, soit 4 mois 5 jours, dans la ville d'Abengourou qui constitue un site sentinelle de surveillance de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Côte d'Ivoire. Dans cette ville, le centre de santé de Dioulakro a été retenu pour y réaliser l'enquête.

II-2-POPULATION DE L'ETUDE

Notre échantillonnage était constitué de patients reçus pour suspicion de paludisme 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/ μ 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 légal, lorsqu'il s'agit d'enfants âgés de moins de l'âge de la majorité ;

- assentiment éclairé de tous les participants mineurs âgés de plus de douze ans et moins de l'âge de majorité ;
- consentement au test de grossesse pour toute femme en âge de procréer et d'un parent ou tuteur légal si l'âge est inférieur à 18 ans. [86]

✓ **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. [86]

✓ **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. [86]

✓ **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, 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. [86]

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° ;
- du papier buvard ;
- un pèse-personne ;
- des cartons d'archives ;
- des bacs à dilution ;
- un hemocur 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 déssicants ;
- des boîtes de prélèvement d'urines ;
- des cartes DBS pour les confettis ;
- une pipette Pasteur ;
- du scotch ;
- un cahier de pailleasse ;
- 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 artésunate/amodiaquine dont la composition se trouve dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV: Composition du médicament de l'étude

	Comprimé 25 mg/67,5 mg	Comprimé 50mg/135 mg	Comprimé 100mg/270 mg
Artésunate	25 mg	50 mg	100 mg
Amodiaquine	67,5 mg	135 mg	270 mg

III- METHODES

III-1-TYPE D'ETUDE

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

III-2-PROCEDURE ET PARAMETRES D'EVALUATIONS

III-2-1-PROCEDURE

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

- 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 VI.

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 avec l'instauration d'un traitement de remplacement (à base de quinine) conformément aux recommandations du PNLP.

A côté du traitement de référence de l'étude, tout autre traitement régulier pris par le patient lors de son inclusion pour une affection autre que le paludisme était noté comme médication concomitante. Il en était de même pour les médicaments associés aux antipaludiques selon l'intensité des signes cliniques : antalgiques ou antipyrétiques, vitamines, antihistaminiques en cas de prurit ou un autre traitement pour un 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 du médicament de l'étude.

Tableau V: Planning des visites

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

(X) : En cas de goutte épaisse positive entre J7 et J42, l'examen de PCR permettra de distinguer les cas de recrudescence parasitaire des cas de réinfestation.

Tableau VI: Posologie selon le poids dans le groupe artésunate/amodiaquine (ASAQ)

Tranche d'âge Et poids	J0 Dose artésunate Dose amodiaquine	J1 Dose artésunate Dose amodiaquine	J2 Dose artésunate Dose amodiaquine
5 à 11 mois ≥4.5 kg à <9 kg	25 mg 67,5 mg	25 mg 67,5 mg	25 mg 67,5 mg
1 à 5 ans ≥9 kg à < 18 kg	50 mg 135 mg	50 mg 135 mg	50 mg 135 mg
6 à 13 ans ≥18 kg à < 36 kg	100 mg 270 mg	100 mg 270 mg	100 mg 270 mg
14 ans et plus ≥36 kg	200 mg 540 mg	200 mg 540 mg	200 mg 540 mg

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 J7 et J42. Ceux-ci permettaient, à l'issue des analyses de PCR, de réaliser le diagnostic différentiel entre une recrudescence parasitaire et une ré infestation 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, biliribine 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 7 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 7 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 2001.

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

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

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

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

La tolérance a été :

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

III-3-CONSIDERATION ETHIQUE

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

✓ Formulaire d'Information aux patients

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

✓ Formulaire de consentement éclairé des patients

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

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

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

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

Le test exact utilisé est celui de Fisher.

CHAPITRE II : RESULTATS

I- RESULTATS GLOBAUX

I-1-INDICE PLASMODIQUE, INDICE SPECIFIQUE

De janvier à mai 2016, nous avons reçu sur notre site d'étude 1.788 patients dont 601 ont présenté une goutte épaisse positive avec la présence d'une seule espèce plasmodiale à savoir *Plasmodium falciparum*. L'indice plasmodique (**IP**) de **33,6%** l'indice spécifique (**IS**) qui est de **100%** pour *Plasmodium falciparum*.

60 sujets ont été retenus à J0 selon les critères d'inclusion pour participer à l'étude et ont tous été traités par l'association artésunate/amodiaquine.

I-2- SORTIE PREMATUREE DE L'ETUDE

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

Observations	Artésunate-Amodiaquine
Sujets perdus de vue	2
Décès	0
Violation de protocole	0
Retrait de consentement	3
Taux de perte	08,33%
Patients correctement suivis	55

I-3- SCHEMA GLOBAL DE L'ETUDE

Nous récapitulons le schéma global de l'étude selon la figure suivante.

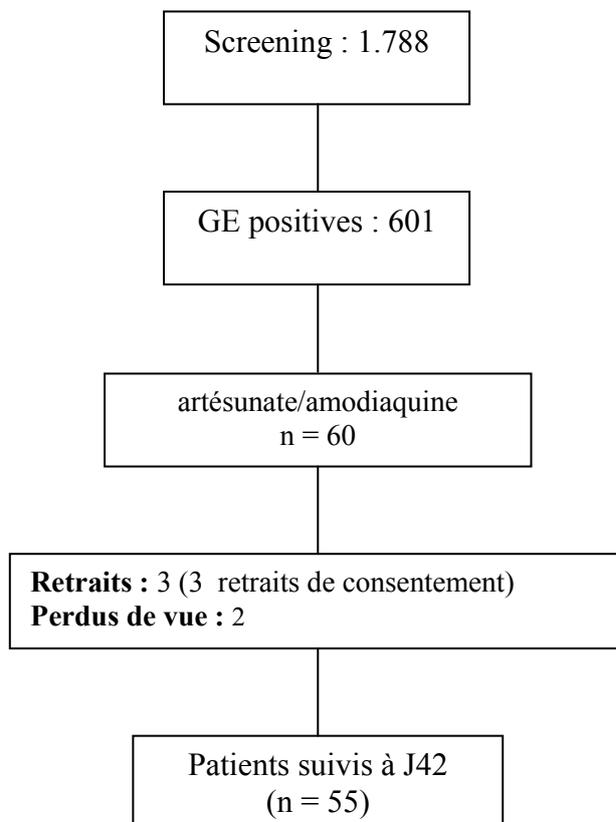


Figure 12 : Profil de l'essai

I-4- RECAPITULATIFS DES CARACTERISTIQUES SOCIO- DEMOGRAPHIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES A L'INCLUSION

Nous récapitulons les caractéristiques sociodémographiques dans le tableau suivant:

Tableau VIII: Récapitulatif des caractéristiques sociodémographiques cliniques et biologiques des patients à l'inclusion

CARACTERES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)
Nombre de patients	60	100
Sexe		
M	33	55
F	27	45
Sex-ratio (M/F)	1,22	
AGE moyen (écart-type) an	4,63 (4,79)	
Min – Max	6 mois - 32 ans	
<5	38	63,4
[5 – 15[20	33,3
>=15	2	3,3
DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES		
Température moyenne (écart-type) °C	38,81 (0,91)	
Min - Max	37,5 – 40,7	
[37,5 – 38,5[26	43,3
[38,5 – 41,4]	34	56,7
Parasitémie moyenne (écart-type) tpz/µl	53552 (51602,42)	
Min – Max	2133 – 178723	
Taux de portage gamétoctaire	0	0
Taux moyen ASAT (écart-type) UI/l	40,294 (19,134)	
Min – Max	17,3 – 109,8	
Taux moyen ALAT (écart-type) UI/l	9,558 (6,1349)	
Min – Max	2,5 – 30,2	
Taux moyen créatinine (écart-type) mg/l	5,606 (2,3192)	
Min – Max	1,8 – 11,9	
Taux moyen bilirubine (écart-type) mg/l	10,152 (8,5137)	
Min – Max	1,5 – 47	
Taux moyen hémoglobine (écart-type)	9,603 (1,5905)	
g/dl	6 – 13,2	
Min – Max		

I-5- CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUE DES PATIENTS A L'INCLUSION

I-5-1- REPARTITION DES PATIENTS INCLUS SELON LE SEXE

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

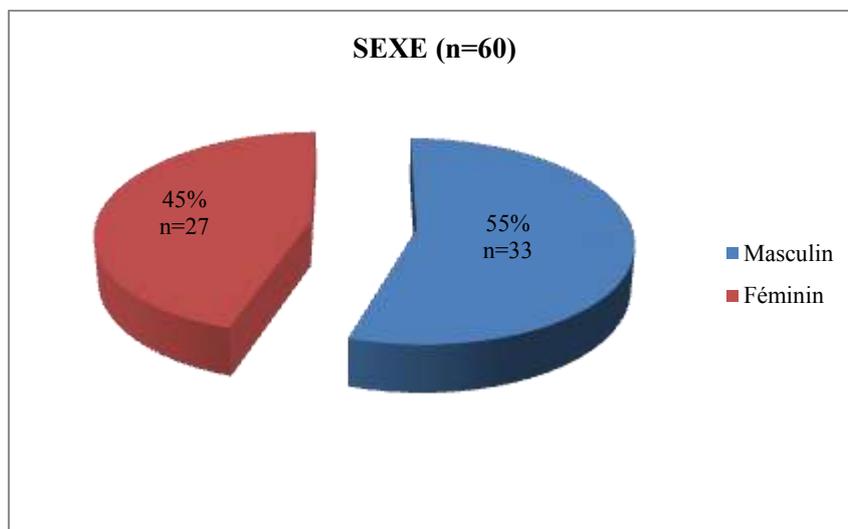


Figure 13: Répartition des patients inclus selon le sexe

Lors de notre étude, nous avons inclus 60 patients dont 33 de sexe masculin et 27 de sexe féminin, soit un **sex-ratio de 1,22**.

I-5-2- REPARTITION DES PATIENTS INCLUS SELON L'AGE

La figure 14 ci-dessous montre la répartition des patients inclus selon l'âge.

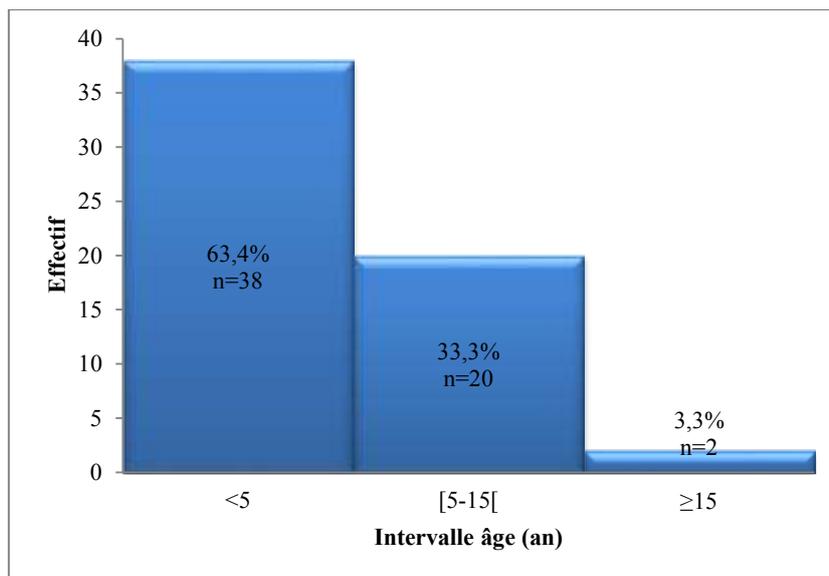


Figure 14: Répartition des patients inclus selon l'âge

La tranche d'âge la plus touchée est la tranche < à 5 ans qui abritait 63,4% des sujets inclus. La moyenne d'âge était de **4,63 ans** (Ecart-type= 4,79) avec des extrêmes de 6 mois à 32 ans.

I-6-CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

I- 6-1-REPARTITION DES PATIENTS INCLUS SELON LA TEMPERATURE AXILLAIRE A L'INCLUSION

L'histogramme (figure 15) présente la répartition des sujets inclus selon la température axillaire.

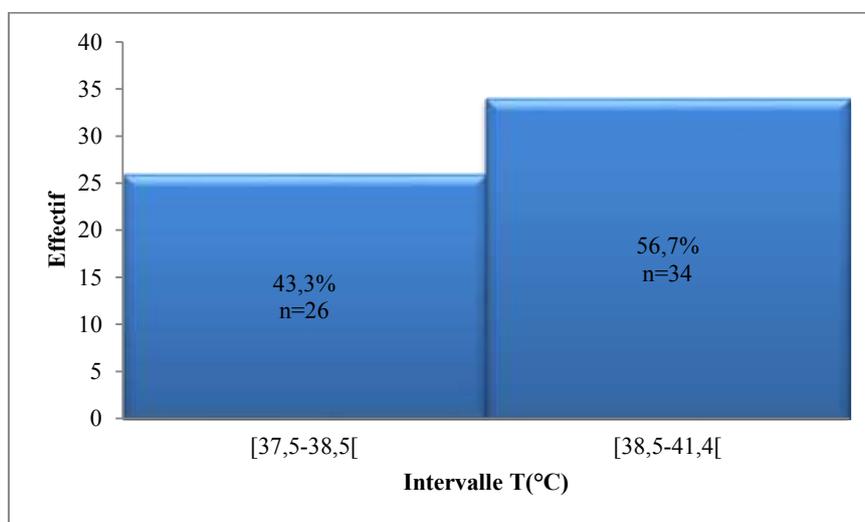


Figure 15: Répartition des patients selon la température à l'inclusion

La température axillaire était comprise entre 37,5°C et 41,4°C avec une température moyenne de **38,81°C** (Ecart-type= 0,99).

I-6-2- REPARTITION SELON LA DENSITE PARASITAIRE DES PATIENTS A L'INCLUSION

La répartition des patients inclus selon la densité parasitaire à l'inclusion est présentée par la figure16.

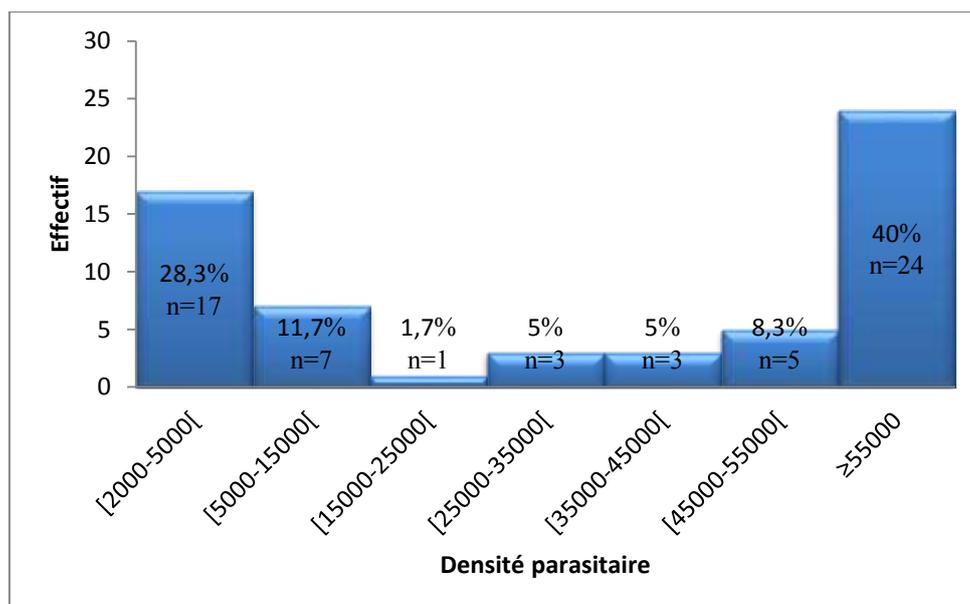


Figure 16 : Répartition des patients selon densité parasitaire à l'inclusion

La densité parasitaire moyenne à l'inclusion est de **53.552** trophozoïtes/ μ l de sang (Ecart-type = 51.602,42 tpz/ μ l), avec un minimum de 2.133 tpz/ μ l et un maximum de 178.723 tpz/ μ l.

Il faut souligner que 40% des patients inclus avaient une densité parasitaire très élevée supérieure ou égale à 55.000 tpz/ μ l.

I-6-3- LA PROPORTION DES SIGNES CLINIQUES A L'INCLUSION

La répartition des différents signes cliniques des patients à l'inclusion est reportée dans le tableau IX ci-après:

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

Signes cliniques	Effectif	%
Fièvre	60	100
Céphalées	42	70
Asthénie	20	33,33
Anorexie	13	21,67
Frissons	3	5
Douleurs abdominales	23	38,33
Vertiges	2	3,33
Pâleur	19	31,67
Toux	9	15
Vomissements	29	48,33
Ictère	2	3,33
Diarrhée	1	1,67
Rhume	3	5
Insomnie	4	6,67

Le signe clinique majeur associé au paludisme est la fièvre observée chez 100% des patients, ensuite viennent d'autres signes tels que les céphalées (70%), les vomissements (48,33%), les douleurs abdominales (38,33%), et l'asthénie (33,33%). Il faut souligner que plusieurs signes cliniques pouvaient être retrouvés chez un même patient à l'inclusion.

I-6-4- TAUX DU PORTAGE GAMETOCYTAIRE A L'INCLUSION

Aucun gamécyte n'a été identifié chez les sujets à l'inclusion.

I-6-5- PARAMETRES BIOCHIMIQUES A L'INCLUSION

Les valeurs des paramètres biochimiques à l'inclusion des sujets sont reportées dans le tableau ci-dessous:

Tableau X: Taux moyen des paramètres biochimiques à l'inclusion

Paramètres biochimiques	Effectif	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
ASAT (UI/L) vn : (7-37ui/l)	50	17,3	109,8	40,294	19,1347
ALAT (UI/L) vn : (6-40ui/l)	50	2,5	30,2	9,558	6,1349
CREATININE (mg/l) vn : (6-13 mg/l)	50	1,8	11,9	5,606	2,3192
BILIRUBINE TOTALE (mg/l) vn : (3-10 mg/l)	52	1,5	47	10,152	8,5137
HEMOGLOBINE (g/dl) vn : (12-18 g /dl)	60	6	13,2	9,603	1,5905

Les valeurs moyennes des différents paramètres biochimiques étaient normales hormis celle de l'hémoglobine qui était nettement abaissée.

II- EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

II-1-EVOLUTION DE LA TEMPERATURE

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

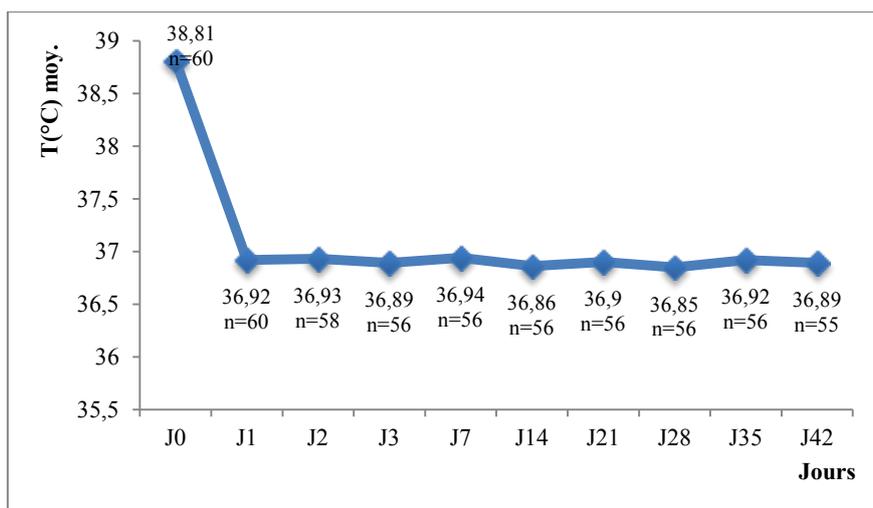


Figure 17: Evolution de la température moyenne

En moyenne, l'apyrexie a été obtenue très rapidement dès le 2^{ème} jour de traitement puis a été maintenue jusqu'à J42.

II-2-EVOLUTION DE LA DENSITE PARASITAIRE

La figure ci-dessous montre l'évolution de la densité parasitaire moyenne.

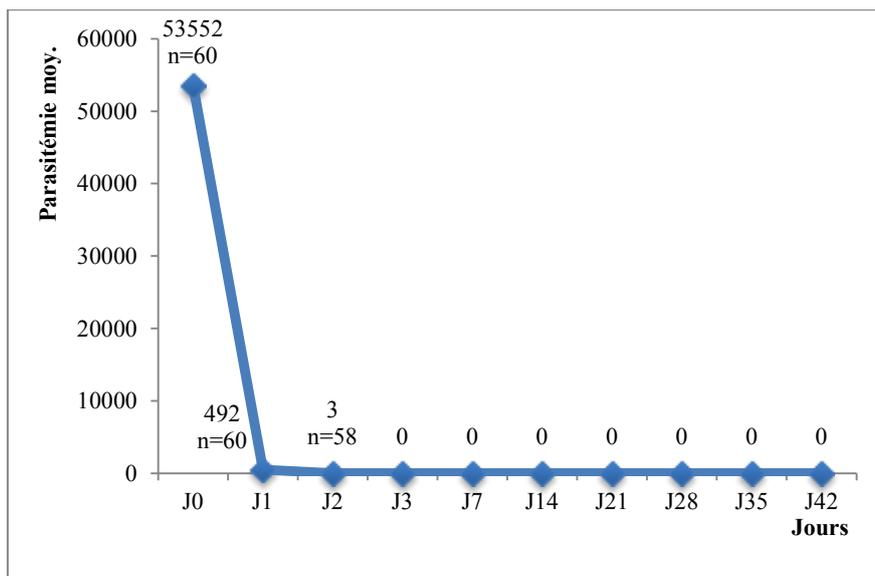


Figure 18: Evolution de la densité parasitaire moyenne

On observe une diminution rapide de la densité parasitaire de J0 à J1 avec annulation à J3.

II-3- LA CLAIRANCE THERMIQUE

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

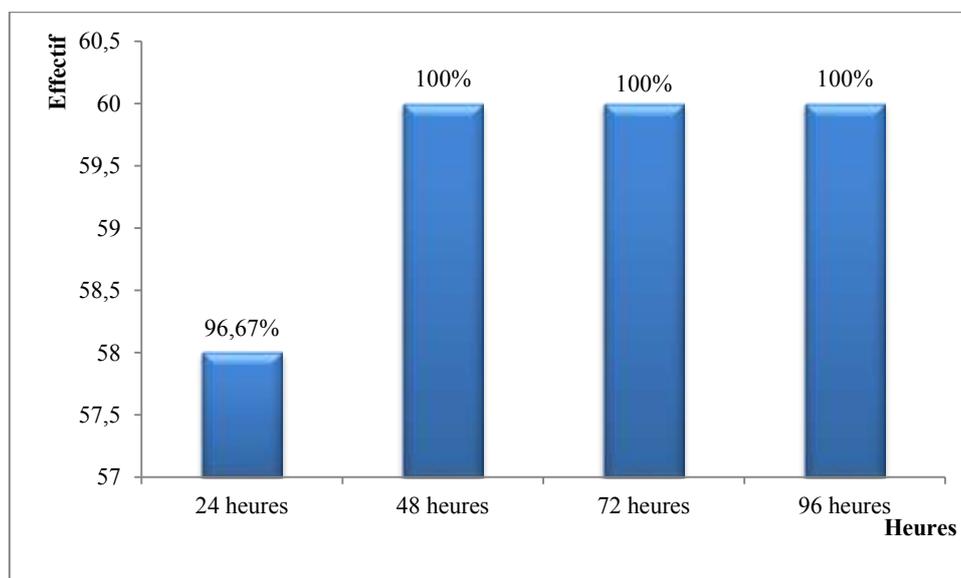


Figure 19: Répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique

24 heures après administration du médicament, 96,67% des patients sont apyrétiques. Le temps de clairance de la température est de **24 heures**.

II-4- LA CLAIRANCE PARASITAIRE

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

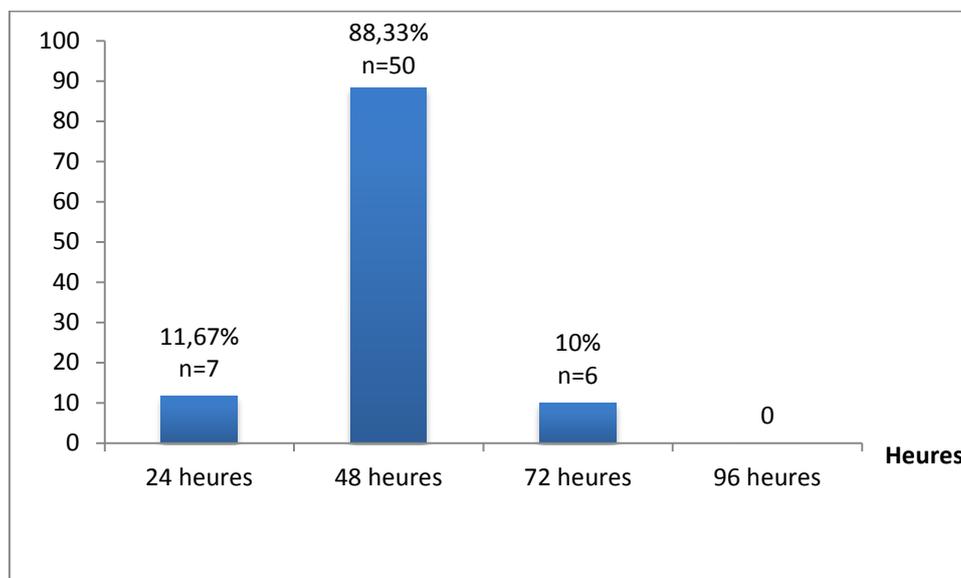


Figure 20: Répartition des sujets suivant le temps de clairance parasitaire
83,33% des sujets ont éliminé les parasites après 48 heures. Le temps de clairance parasitaire moyen (TCP) est de **48 heures**.

II-5- REPONSE AU TRAITEMENT AUX J28 ET J42

La réponse au traitement effectuée se fera selon une analyse en intention de traiter (ITT) et une analyse per protocole (PP).

II-5-1-Au 28^e jour de suivi.

La réponse thérapeutique à J28 de notre combinaison Artésunate-Amodiaquine est décrite dans les tableaux ci-après.

Tableau XI: Analyse en intention de traiter (ITT) à J28

	Analyse en Intention de Traiter (ITT)	
	N	%
Patients enrôlés	60	100
Patients vus à J28	56	93,3
PDV, Violation protocole, RC	4	6,7
ET à J28	0	0
RCPA à J28	56	93,3
ET après correction PCR à J28	0	0
RCPA après correction PCR à J28	56	93,3

Sur 56 patients vus à J28, on observe une Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) chez les 56 patients, ce qui correspond à 93,3%, contre 0 cas d'échec thérapeutique (ET) aussi bien avant qu'après correction par la PCR.

Tableau XII: Analyse en Per Protocole (PP) à J 28

	Analyse en Per Protocole (PP)	
	N	%
Patients enrôlés	60	100
Patients vus à J28	56	100
ET à J28	0	0
RCPA à J28	56	100
ET après correction PCR à J28	0	0
RCPA après correction PCR à J28	56	100

Sur 56 patients vus à J28, on observe une Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) chez les 56 patients, ce qui correspond à 100%, contre 0 cas d'échec thérapeutique (ET) aussi bien avant qu'après la correction par la PCR.

II-5-2-Au 42^e jour de suivi

La réponse thérapeutique à J42 de notre combinaison Artésunate-Amodiaquine est décrite dans les tableaux ci-après.

Tableau XIII: Analyse en intention de traiter (ITT) à J42

Analyse en Intention de Traiter (ITT)		
	N	%
Patients enrôlés	60	100
Patients vus à J42	55	91,7
PDV, Violation protocole, RC	5	8,3
ET à J42	0	0
RCPA à J42	55	91,7
ET après correction PCR à J42	0	0
RCPA après correction PCR à J42	55	91,7

55 patients sont restés dans l'étude jusqu'à la fin (J42), et parmi eux 55 ont eu un RCPA correspondant à un taux de 91,7% contre 0 cas d'échec thérapeutique (ET) aussi bien avant qu'après correction par la PCR.

Tableau XIV: Analyse en Per Protocole (PP) à J42

Analyse en Per Protocole (PP)		
	N	%
Patients enrôlés	60	100
Patients vus à J42	55	100
ET à J42	0	0
RCPA à J42	55	100
ET après correction PCR à J42	0	0
RCPA après correction PCR à J42	55	100

55 patients sont restés dans l'étude jusqu'à la fin (J42), et parmi eux 55 ont eu une RCPA correspondant à un taux de 100% contre 0 cas d'échec thérapeutique (ET) aussi bien avant qu'après correction par la PCR.

III- EVALUATION DE LA TOLERANCE

III- 1-TOLERANCE CLINIQUE

Le tableau ci-dessous nous donne la fréquence des effets observés au cours de l'étude.

Tableau XV: Fréquence des effets indésirables observés

Effets indésirables	n	%
Asthénie	7	12,72
Prurit	1	1,8
Somnolence	8	14,5
Anorexie	1	1,8
Total	17	30,9

Au cours de l'étude, 30,9% des patients suivis ont présenté des effets indésirables parmi lesquels l'asthénie et la somnolence étaient les plus représentées avec des pourcentages respectifs de 12,72% et 14,5%.

III- 2-TOLERANCE BIOLOGIQUE

Le tableau fournit la variation des valeurs moyennes des paramètres biologiques (biochimiques et hématologiques) de J0 à J3.

Tableau XVI : Variation des valeurs moyennes des paramètres biologiques de J0 et J3

	J0		J3		J0 – J3	P
	Effectif	Moyenne (ET)	Effectif	Moyenne (ET)		
Hémoglobine (g/dl)	60	9,60 (1,6)	54	9,1 (1,6)	0,5	0,9946

ASAT (UI/l)	50	40,3(19,1)	43	30,6 (12,8)	9,7	0,8489
ALAT (UI/l)	50	9,6 (6,1)	44	10,1 (5,9)	-0,5	0,9597
Créatinine (mg/l)	50	5,6 (2,3)	43	5,2 (2,3)	0,4	0,9874
Bilirubine totale (mg/l)	52	10,1 (8,5)	44	3,1 (2,6)	7	0,1070

Remarque: *p* (test exact de Fisher), quand $p < 0,05$: significatif ; quand $p > 0,05$: non significatif

Il n'y a pas de différence significative entre les valeurs moyennes des paramètres biologiques de J0 à J3. La combinaison étudiée a entraîné une diminution des valeurs moyennes de bilirubine totale de J0 à J3.

III-3-TOLERANCE GLOBALE

La répartition de la tolérance globale est représentée par la figure ci-après. Elle a été estimée par l'investigateur à partir des données cliniques et biologiques des patients.

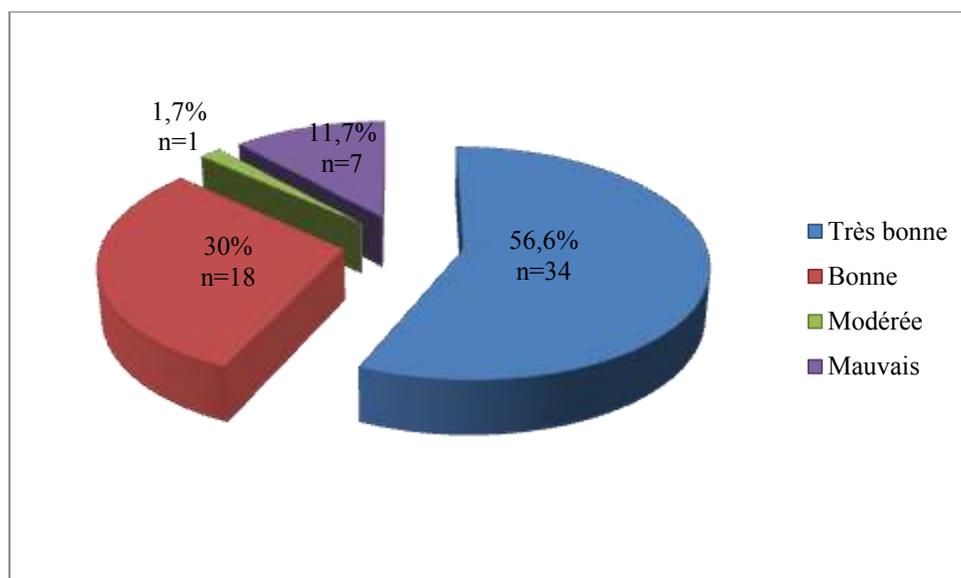


Figure 21: La tolérance globale

De façon générale, la combinaison thérapeutique a été bien tolérée chez 86,6% des patients.

DISCUSSION



I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIODEMOGRAPHIQUES

I-1- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

I-1-1- INDICE PLASMODIQUE (IP)

Au terme de l'étude, nous avons obtenu un indice plasmodique (IP) de **33,6%**. Notre résultat est proche de ceux de **KAUFFY [55]**, qui, en 2002 dans la commune Yopougon a signalé un indice plasmodique de 37,7% et de **SARAKA [96]** en 2008 à Abobo qui a obtenu un indice plasmodique de 38,31%.

Cependant, d'autres auteurs tels que **BEHOUBA [13]** à San Pedro en 2012, **OURA [88]** en 2005 et **GBANGBO [42]** en 2006 à Abobo ont rapporté des IP respectifs de 53,2% ; 61,91% et 60,1% plus élevés que le nôtre.

En revanche, **N'GO [73]** à Abidjan en 2005, lors de son étude rapportait un IP de 24,4% plus bas que le nôtre.

L'indice obtenu semble compatible avec le fait que l'étude se soit déroulée durant la saison sèche, engendrant de ce fait moins de gîtes d'eaux favorables au développement des anophèles femelles.

Ailleurs en Afrique, divers IP ont été rapportés: **ZONGO et al. [111]** en 2005 au Burkina-Faso (88%), et **AWAD et al. [9]** en 2001 au Soudan (17,5%).

La différence entre ces indices plasmodiques confirme le caractère hétérogène de la transmission du paludisme.

I-1-2- INDICE SPECIFIQUE (IS)

Une seule espèce plasmodiale a été rencontrée au cours de notre étude à savoir *Plasmodium falciparum*, soit un indice spécifique (IS) de **100%**. Notre résultat est identique à ceux de **TRAORE [107]** à Abobo en 2004, **BEUGRE [15]** à Grand-Lahou en 2001 et **BONI [17]** à Cocody en 2000.

Toutefois, **YAVO [110]** en 1999 à Adzopé et **MEITE [67]** en 2000 à Danané avaient rapporté une coexistence des espèces *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium malariae* avec respectivement 99,48% contre 0,52% et 97,17% contre 2,82%. Aussi, **MIEZAN [70]**, quant à lui, en 2012 à San Pedro 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%.

Ailleurs en Afrique, **SANGHO et al. [95]** 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 résultats montrent une prédominance de *Plasmodium falciparum* dans la plupart des accès palustres en Côte d'Ivoire et aussi en Afrique occidentale.

I-2- REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE ET LA TRANCHE D'AGE

I-2-1- REPARTITION SELON LE SEXE

Le sex-ratio des patients était de **1,22** en faveur du sexe masculin. Nos résultats sont similaires à ceux de **NOGBOU [79]** en 2002 à Grand-Lahou, et **KOUADIO [60]** en 2006 à Abidjan qui ont montré des sex-ratios respectifs de 1,14 et 1,15 ainsi que celui de **MIEZAN** en 2012 [70] qui a trouvé 1,33 en faveur du sexe masculin.

Par contre, il est différent de ceux de **GNAGBO [47]**, de **TRAORE [107]** en 2004 qui ont trouvé respectivement des sex-ratios de 0,7 et 0,8 en faveur du sexe féminin à Abidjan, et inférieurs au nôtre.

Ces résultats confirment le fait que la transmission du paludisme ne serait pas liée au sexe. Le paludisme touche aussi bien l'homme que la femme.

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

La tranche d'âge la plus touchée était de **6 mois à 5 ans**, avec un pourcentage de **63,4%**. Ce résultat est semblable à celui de **AMINLIN [5]** en 2012 à Abengourou qui trouvait un pourcentage de 64,6% pour la tranche d'âge de 2 à 5 ans. Cependant, ces résultats sont différents d'une part, de celui de **MIEZAN [70]** en 2012 à San-Pedro qui a trouvé que la tranche d'âge de 5 à 15 ans était la plus touchée, avec un taux de 65,3%. Et d'autre part, de ceux d'**AMECHI [4]** en

2004 à Ayamé, de **KOKO [57]** en 2005 à Abobo et de **KOUABENAN [59]** 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%.

Nos résultats sont en accord avec la littérature qui indique que les enfants de moins de 5 ans sont les plus vulnérables au paludisme du fait d'une part, de la perte de l'immunité acquise par leur mère aux alentours de 4 à 6 mois, et d'autre part, du fait de l'installation progressive de leur propre immunité [28].

II- ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES.

II- 1- SIGNES CLINIQUES A L'INCLUSION

La fièvre a été le signe clinique majoritairement observé à J0 (100%) ; viennent ensuite les céphalées (70%), les vomissements (48,33%), douleurs abdominales (38,38%).

Notre résultat est similaire à ceux de **SARAKA [96]** en 2008, **KOUADIO [60]** en 2006, et **AMINLIN [5]** en 2012 qui ont également décrit une prédominance de la fièvre chez 100% de leurs patients. Cependant, chez d'autres auteurs tels que **GNAGBO [47]**, la fièvre a plutôt été observé chez 95,7% des sujets. A côté de la fièvre, les autres signes cliniques fréquemment observés étaient les céphalées, les vomissements, les douleurs abdominales, l'asthénie. L'ordre et la fréquence de ces signes n'étaient pas identiques à ceux observés par d'autres auteurs. Ainsi **BEHOUBA [13]** à San Pedro en 2012 avait rapporté des signes cliniques variés à l'admission (fièvre, anorexie, asthénie céphalées,...). **MAYXAY et al. [66]** avaient également signalé des signes cliniques variés (céphalées, frissons, myalgies, asthénie,...).

Le paludisme reste en zone tropicale la première cause de fièvre et d'hospitalisation, cela est confirmé par le **PNLP [94]** qui rapporte que

chez les enfants de moins de 5 ans, 42% des motifs de consultation sont dus au paludisme.

II- 2- REPARTITION SELON LA TEMPERATURE MOYENNE A L'INCLUSION

La température moyenne à l'inclusion de nos patients était de **38,8°C** (écart-type= **0,99°C**).

Notre résultat est superposable à ceux de **KOUAKOU** en 2000 [61], et **BEHOUBA** [13] en 2012 qui, lors de leurs études ont indiqué des températures moyennes respectives de 38,6°C et 38,7°C.

Ces résultats confirment le fait qu'en zone tropicale, une fièvre élevée pourrait orienter le diagnostic vers le paludisme [104].

II-3- REPARTITION SELON LA DENSITE PARASITAIRE A L'INCLUSION

La densité parasitaire variait de **2.133 à 178.723** trophozoïtes/ μ l de sang avec une moyenne de **53.552** trophozoïtes/ μ l de sang.

Notre résultat est proche de celui de **MIEZAN** [70] en 2012 qui rapportait des densités parasitaires moyennes de 57.785 trophozoïtes/ μ l de sang.

Cependant, notre densité obtenue est supérieure aux résultats de **SARAKA** [96] en 2008 à Abobo et de **GAYE et al.** [41] qui enregistraient respectivement 40.232 et 22.000 trophozoïtes/ μ l.

D'autres auteurs ont également rapporté des densités parasitaires moyennes plus basses que la nôtre, en l'occurrence **OURA** [88] (13.463Tpz/ul) et **GBANGBO** [42] (17.386Tpz/ul) en 2006 à Abobo.

Nous constatons que la parasitémie 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.

III- EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

III-1- EFFICACITE PARASITOLOGIQUE

La densité parasitaire moyenne initiale a connu une régression importante dans notre étude. Ainsi dès **J3**, le taux de régression de la parasitémie était de 83,33%. Ce taux va atteindre **100% à J4** et va se maintenir jusqu'à J42.

Cette évolution est semblable à celle de **KOUAKOU [61]** en 1999 et **AMINLIN** en 2012 [5] qui ont rapporté lors de leurs études sur cette même association artésunate/amodiaquine, respectivement des taux de régression à J4 de 99% et de 100%.

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

Le temps de clairance parasitaire est de **48 Heures**. Notre résultat est comparable à ceux de **BEHOUBA [13]** qui, au cours de son étude à San-Pedro en 2012, a rapporté un TCP de 48,5 heures et ceux de **AMINLIN** en 2012 [5] qui rapportait, quant à elle, 48h.

Ailleurs en Afrique, **SOWUMNI et al. [99]** en 2005, au cours d'une étude comparative de l'artésunate/amodiaquine versus chloroquine/pyriméthamine/sulfadoxine au Nigeria, ont trouvé un temps de clairance parasitaire proche à la nôtre, 40h 8mn.

Par contre, **BARENNES et al. [10]** en 2004, avec l'association artésunate/amodiaquine au Burkina Faso, ont trouvé un temps de clairance de 27h 12mn plus bas que la nôtre.

De ces résultats, nous pouvons affirmer que l'association artésunate/amodiaquine demeure un traitement antipaludique de choix car réduisant rapidement la parasitémie.

III-2- EFFICACITE CLINIQUE

Le temps de clairance thermique est de **24 heures**. Ce temps est identique à celui de **AMINLIN [5]** en 2012 qui enregistrait 24h et proche de celui de **BARENNES et al. [10]** en 2004 qui enregistraient au Burkina Faso 28,56 heures

Cependant, **EFFO [39]** en 2005, avec l'artésunate en monothérapie, a enregistré un temps de clairance thermique de 54,32 heures, supérieur au nôtre.

Dans notre étude, 24 heures après l'administration des médicaments, le taux de sujets apyrétiques est passé à 96,6%. En outre, 48 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 artésunate/amodiaquine semble améliorer de façon significative la régression de la fièvre en réduisant rapidement la biomasse parasitaire.

III-3- REPONSE AUX TRAITEMENT

A J42, nous avons obtenu lors de l'étude **100% de RCPA** avant comme après correction par la PCR. Ce résultat est proche de celui de **MENAN et al. [68]** qui avaient lors d'une étude multicentrique, obtenu un taux de RCPA corrigé de 99% à J28. Par ailleurs, **OURA [88]** avait rapporté à J28 un résultat différent du nôtre avec des taux de RCPA de 93,3% et de 95,2% respectivement avant et après correction par la PCR.

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

IV- EVALUATION DE LA TOLERANCE

IV- 1-TOLERANCE CLINIQUE

L'administration de l'association artésunate/amodiaquine a donné lieu à l'observation d'effets indésirables chez **30,9%** des patients, prédominés par la

somnolence (14,5%) et l'asthénie (12,72%). **MIEZAN [70]**, 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. **KOKO [57]** en 2007 à Abidjan a obtenu des résultats similaires. **ADJUIK et al. [2]** en 2002 a relevé chez 1,35 % des patients des effets secondaires à titre de vomissement.

Ailleurs sur le continent, **SOWUNMI et al. [99]** en 2005 au Nigeria et **IBRAHIUM et al. [52]** en 2007, au Soudan, ont eux aussi noté l'apparition d'effets secondaires graves sous forme de nausée, de vomissement, de douleur abdominale et de vertige. Cependant, ces effets secondaires graves n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

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

IV-2- TOLERANCE BIOLOGIQUE

IV-2-1-TAUX HEMOGLOBINE

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 (9,60g/dl à 9,10g/dl). Cette diminution n'était pas cependant statistiquement significative ($P=0,99$ g/dl). Toutefois ces valeurs demeuraient inférieures aux valeurs normales.

D'autres auteurs tels que **OLLIARO et al. [80]** avaient observé une diminution du taux d'hémoglobine après le traitement du paludisme. Les mêmes tendances avaient encore été rapportées par **ZWANG et al. [112]** et **MIEZAN [70]**. 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 éloigné des valeurs sévères (6g/dl). Toutefois, une appréciation du taux d'hémoglobine en fin de suivi permettrait de mieux évaluer dans le temps la correction de l'anémie.

IV-2-2-PARAMETRES BIOCHIMIQUES

Il convient de signaler qu'au niveau biochimique aucune variation significative n'a été observée. Ceci témoignerait d'une bonne tolérance hépatique et rénale.

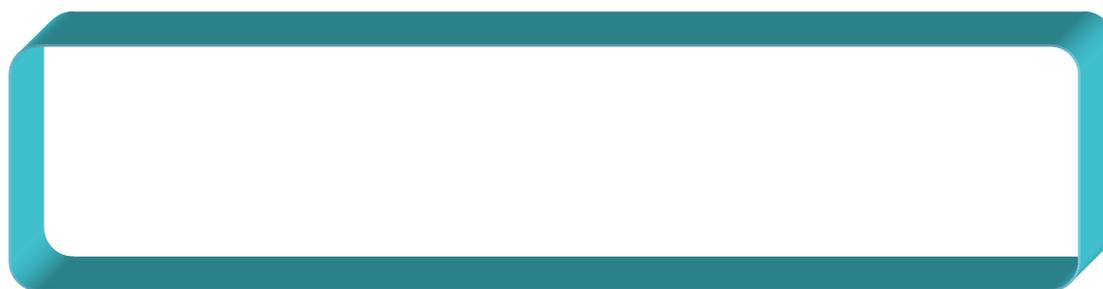
SYLLA et al. [103] lors d'une étude similaire ont rapporté une diminution des transaminases et de la bilirubine totale vers les valeurs normales.

Malgré une modification de certains paramètres biologiques, nous constatons dans l'ensemble une bonne tolérance hépatique et rénale à l'association artésunate/amodiaquine.

IV-3-TOLERANCE GLOBALE

La tolérance globale estimée par le praticien a été très bonne dans 56,6% des cas, bonne dans 30% des cas, et modérée dans 1,7% des cas. **ADJUIK et al. [2]** en 2002, **KOKO [57]** en 2007, **STAEDKE et al. [100]** en 2004, **AMINLIN [5]** en 2012 au cours de leur étude, ont trouvé également une bonne tolérance de cette association. Les événements défavorables étaient rares.

CONCLUSION



La résistance de *P. falciparum* constitue un obstacle majeur à une prise en charge efficiente des cas de paludisme. L'émergence de la résistance aux dérivés de l'Artémisinine en Asie du Sud-est et la présence de souches résistantes 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 CTA devient indispensable afin de prévenir l'émergence de cette résistance dans nos pays. Le présent travail sponsorisé par le PNL P s'inscrit dans cette stratégie.

Au cours de notre étude expérimentale qui s'est déroulée du 11 Janvier au 16 Mai 2016 à Abengourou, nous avons évalué l'efficacité thérapeutique et la tolérance de l'association artésunate/amodiaquine 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 ASAQ.

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

Nous avons observé au cours du suivi 0 cas d'échec thérapeutique. De plus, nous avons obtenu aux J28 et J42 après correction par la PCR, un taux de RCPA de 100%. Par ailleurs, les résultats de l'héogramme et les examens biochimiques permettent aux médecins traitants de conclure que 86,6% des patients présentent une bonne tolérance au traitement médicamenteux.

Ces résultats sont en faveur du maintien de l'association artésunate/amodiaquine 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



Au terme de ce travail, nous formulons les recommandations suivantes:

■ **Aux populations**

- ✓ D'éviter l'automédication
- ✓ Acheminer sans délai les enfants dans les établissements sanitaires en cas de fièvre.
- ✓ Respecter la prescription médicale.

■ **Aux personnels de santé**

- ✓ Respecter les directives de l'autorité de tutelle concernant la prise en charge du paludisme
- ✓ Réduire les traitements présomptifs du paludisme qui contribuent à la sélection de souches résistantes de *Plasmodium*.

■ **Aux autorités sanitaires (MSLS, PNLP)**

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

■ **Aux autorités politiques**

- ✓ D'octroyer des subventions en vue de stimuler la recherche ainsi que la découverte de nouveaux médicaments.
- ✓ D'encourager le développement de nouveaux médicaments
- ✓ 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. Marseille

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

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

2- ADJUIK M., BABIKER A., GARNER P. et al.

Artesunate combinations for treatment of malaria: Et analysis.
Lancet. 2004; 363: 9-17.

3 - ALLABI A., KANMADAZO D., MASSOUGBODJI A.

Pharmacovigilance des Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine au Bénin.

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

4- AMETCHI K.

Évaluation 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

5- AMINLIN B.

Étude 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. 127p

Th. Pharm: Abidjan, 2012, 1688

6- ARIEY F., WITKOWSKI B., AMARATUNGA C. et al.

A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria.
Nature. 2014; 505 (7481): 50-55.

7- AUBRY P.

Paludisme: actualités 2012.

Méd Trop. 2012; 1-23.

8- AUBRY P.

Test de diagnostic rapide en contexte épidémique : actualités 2009.

Méd Trop. 2009; 69: 107-207

9- 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 Méd Hyg. 2003; 68 (2): 153-158

10- BARENES H., NAGOT N., KOUSSOUBE-BALIMA T. et al.

Randomized trial of amodiaquine and artésunate alone and in combination for the treatment of uncomplicated *falciparum malaria* in children from Burkina Faso.

Trop Méd. Int Health. 2004 Apr; 9(4): 43- 44

11- BASKO L., RINGWALD D.

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

Cahiers Santé. 2000; 10 (1): 47-50

12- BEAVOGUI A.

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

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

13- BEHOUBA T.

Évaluation 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, 2012, 1600

14 - BERGAL S., NORES J., ROSENHEIM M.

Paludisme.

Paris: Edition Spéciale, 1987. P 11-42

15- BEUGRE E.

Évaluation 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. Méd: Abidjan, 2001, 2963

16- BIOLOGIE DU PALUDISME

Transmission. (Consulté le 03/03/2017)

<www.impact-malaria.com/web/formation>

17- 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. Méd: Abidjan. Univ de Cocody, 2000, 2632

18 - BOUCHAUD O., DOUMBO O., GAYE O et al.

Mémento Thérapeutique du Paludisme en Afrique. 1^{ère} éd.

Paris: Doin, 2008. 124p

19- BOUDIN C., BAUDON D., DEVOUCOUX R.

Immunologie du paludisme: les relations hôte-parasite dans l'infection paludéenne.

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

20- BRICAIRE F., DANIS M., GENTILINI M.

Paludisme et grossesse.

Cahier Santé. 1993; 3 (4): 289-292.

21- BRONNER U. ET SWEDISH

Traveller with *Plasmodium knowlesi* after visiting Malaysian Borneo.

Malaria Journal. 2009 ; 8: 15

22- BRUNEEL F., GACHOT B., WOLF M. et al.

Fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Presse Méd. 2002; 31 (28): 1329-1334

23- BRYSKIER A., LABRO M.

Paludisme et médicaments.

Paris: Arnette, 1988. 272 p

24- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PRÉVENTION. Atlanta.

Cycle évolutif du *Plasmodium*. (Consulté le 13/05/2010)

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

25- CHAKOUR M.

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

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

26- CHARMOT G., COULAUD J.

Paludisme.

Cahier Santé. 1993; 3: 211-23.

27- CLARK I., BUDD A., ALLEVA L. et al.

Human malarial disease: A consequence of inflammatory cytokine release.

Malar j. 2006; 5: 85

28- CONFÉRENCE PANAFRICAINNE SUR LE PALUDISME. Naïrobi.

Paludisme : une résistance > 85%. 3.

Nairobi : CPP, 1988.

29- COTE D'IVOIRE. Ministère de la Santé Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte D'Ivoire. Abidjan.

Rapport d'activité 2004.

Abidjan: PNL, 2004. 41p.

30- COX F.

History of human parasitology.

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

31- DANIS M.

Symptomatologie. In: Danis M., Mouchet J. Paludisme

Paris: Ellipses, 1991. P 87-99

32- DAUBREY-POTEY T., DIE-KAKOU H., KAMAGATE M. et al.

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

Bull soc pathol.exot. 2004; 97 (5): 325-328

33- DELUOL A., LEVILLAYER H.

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

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

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

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

35- DJAMAN J.

Évaluation 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. Méd: Paris. Univ Paris, 2003, 31587

36- DONDORP A., YEUNG S., WHITE L. et al.

Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment.

Nat Rev Microbiol. 2010; 8: 272-280

37- 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 Méd. Trop. 1980 ; 60: 349-354

38- EBOUMBOU M., BOGREAU H., BRIOLANT S., et al.

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

Méd Trop. 2009; 69: 606-612

39- EFFO K.

Évaluation 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

40- EHOUZOU O.

Évaluation 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. Univ Cheikh Anta Diop, 2003, 62

41- GAYE O., BAH I., VICTORUS A. et al.

Emergence du paludisme chloroquino- résistant à dakar (sénégal).

Ann Soc Belg. Méd. Trop. 1990; 70: 33-37

42- GBANGBO E.

Efficacité thérapeutique de l'association sulfadoxine- pyriméthamine dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de moins de 5 ans (protocole OMS de 14 jours) dans le district d'Abidjan (Abobo). 93p

Th. Pharm: Abidjan. 2006, 1096

43- GENTILINI M., DUFLO B.

Maladies parasitaires : Paludisme. 4^e éd.

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

44- GENTILINI M.

Généralités. In : Danis M., Mouchet J. Paludisme

Paris: Ellipses, 1991. P 13-16.

45- GENTILINI M.

Maladies parasitaires: Paludisme. 5^e éd., 2^e tir actualisé.

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

46- GENTILINI M., NOZAIS J-P.

Historique du paludisme. In: Danis M. Paludisme.

Paris: Ellipses, 1991. P 17-21

47- GNANGBO U.

Évaluation 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

48- GOLVAN Y.

Paludisme. 4^e éd.

Paris: Flammarion Médecine Science, 1993. P 239-275

49- GUALDE N.

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

Paris: l'harmattan, 2011. p108

50-HANCE P., GARNOTEL E., DE PINA J., et al.

Tests Immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, Principe et Stratégie d'utilisation.

Méd Trop. 2005; 65: 389-393.

51- 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 Déc 26; 9 (12): 115-506

52- IBRAHIUM A., KHIER M., OSMAN M. et al.

Efficacies of artesunate plus either sulfadoxine-pyrimethamine or amodiaquine, for the treatment of uncomplicated, *Plasmodium falciparum* malaria in eastern Sudan.

Ann. Trop Méd. Parasitol. 2007 Jan; 101 (1):15-21

53- INSTITUT DE MEDECINE ET D'EPIDEMIOLOGIE APPLIQUEE. Paris.

Classification des antipaludiques. Memento final paludisme.

Paris :Imea, 2008. p28.

54 - JANSSENS P.

Le procès du paludisme.

J Trop Méd Hyg. 1974; 77: 39-46.

55- KAUFFY C.

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

Th. Pharm: Abidjan, 2002, 822

56- KETTLE D.

Medical and veterinary entomology. 2è éd.

Wallingford: CAB International, 1995. 725p.

57- KOKO A.

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) (protocole OMS de 28 jours). 124p

Th. Pharm: Abidjan, 2008, 1268

58- KONE M., PENALI L.

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

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

59- KOUABENAN A.

Évaluation *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

60- KOUADIO E.

Évaluation *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

61- KOUAKOU K.

Évaluation 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 OMS de 28 jours). 128p

Th. Méd: Abidjan 2000. 2404

62- LAROCHE R., HOVETTE P., GODON P. et al.

Neurologie Tropicale.

Paris: John Libbey Euro text, 1993. P 335-337.

63- LINK L., BART A., VERHAAR N. et al.

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

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

64- MALARIA: HISTORIQUE

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

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

65- MARTINEZ-SALAZAR E., TOBON-CASTANO A., BLAIR S.

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

66- 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

67- MEITE M.

Évaluation 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

68- MENAN E., FAYE O., SAME-EKOBO A. et al.

Comparative study of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine-trimethoprim versus artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Cameroon, Ivory Coast and Senegal.

Malar J. 2011; 10:185

69- MERCEREAU-PIUJALON., MENARD D.

Plasmodium vivax et groupe sanguin Duffy: Un dogme en évolution

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

70- MIEZAN A.

Évaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance de l'association Artéméther- Luméfantrine chez les patients souffrant du paludisme simple à San Pédro. 131p

Th. Pharm: Abidjan. 2012, 1561

71- MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA.

Revue des performances du Programme National de Lutte contre le Paludisme. *Abidjan: MSP/PNLP, 2013. 78p.*

72- MOHANTY A., RATH B., MOHANTY R. et al.

Randomized control trial of quinine and artésunate in complicated malaria. *Indian J. Pediatric.* 2004 ; 71(4): 291-295

73- N'GO M.

Étude de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine di phosphate 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

74- NALDJINAN K.

Mise en place de la surveillance *in vivo* de l'accès palustre simple au char de Cayenne: bilan d'étape. 15p.

Th. Méd: Bordeaux. Univ Bordeaux 2, 2010

75- NAOMI H.

Emergence of indigenous Artemisin-Resistant *Plasmodium falciparum* in Africa
N Eng J Méd: February, 2017; 1-3

76- NAU A., CORDIER P., POULIQUEN G. et al.

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

77- NICOULET I., SIMON F.

Apparition de la chloroquino-résistance du paludisme à *plasmodium falciparum* en Côte d'Ivoire.

Bull Epidemiol Hebd. 1997; 41: 163

78- NOEDL

Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia.

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

79- NOGBOU A.

Évaluation 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

80- OLLIARO P., DJIMDÉ A., DORSEY G. et al.

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

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

81- OMS. Genève.

Directives pour le traitement du paludisme. Deuxième édition.
Genève: OMS, 2011. 1108. (consulté le 12/05/2013).
<www.who.int/publications/2011>

82- OMS. Genève.

Évaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué.
Genève: OMS, 2003. p1-67

83- OMS. Genève.

Maîtrise de la résistance à l'artémisinine. (Consulté le 24/12/2013)
<www.who.int/malaria/areas/drug_resistance/contaiment/fr/>

84 - OMS. Genève.

L'OMS déclare la guerre au paludisme.
Obs. de la Santé en Afrique. 2000; 1: 12-13

85- OMS. Genève.

Rapport sur le paludisme dans le monde 2016. (Consulté le 20/03/2017)
<www.who.int/malaria/publications/worldmalaria-report-2016>

86- 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.>>

87- OMS. Genève.

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

88- OURA A.

Étude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association sulfalène/pyriméthamine/amodiaquine *versus* luméfantrine/artémether dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* dans le district d'Abidjan. 117p
Th. Pharm.: Abidjan, 2007, 1181

89- PATHMTHEVY N., GABNHAM P.

Two new Malaria Parasites, *Plasmodium cynomologi ceylonensis* sp.nov.and *Plasmodium fragile* sp., from Monkeys in Ceylon.

Ceylon J. MED. SCI (D), August 1965; 14 (1):2-7

90- PENALI L., 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.

Symposium Optimal. Abidjan. 2000.

91- PERIGNON J., DRUILHE P.

Données récentes sur la physiopathologie et état actuel du développement d'un vaccin.

Médecine thérapeutique rev paludisme. 2002; 8 (3): 131-139.

92- PRADINES B., DORMOI J., BRIOLANT S. et al.

La résistance aux anti- infectieux : la résistance aux antipaludiques.

Revue francophone des laboratoires. 2010; 422 : 51-62.

93- PREMJI Z.

Coartem: The journey to the clinic.

Malar J. 2009;12:8

94- PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME.

Abidjan

Directives nationales de prise en charge du paludisme, Version révisée Mai 2013

Abidjan: PNL, Mai 2013.

95- SANGHO H., DIAWARA A., DIALLO M.

Évaluation 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

96- SARA K.

Étude comparée de l'efficacité et de la tolérance des associations Amodiaquine/Artésunate (Camoquin plus®) versus Luméfantrine/artémether (Coartem®) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Abidjan (Côte d'Ivoire). 154p

Th. Pharm.: Abidjan, 2009, 1343

97- SIMON L.

The global distribution and population at risque of malaria: past, present and future.

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

98- SISWANTORO H., RUSSELL B., RACLIFF A. et al.

In vivo and *in vitro* efficacy of chloroquine against *Plasmodium malariae* and *p. ovale* in papua, indonesia.

Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55 (1): 197.

99- SOWUMNI A., FEHINTOLA F. A., ADEDEJI A. et al.

Open randomized study of artesunate-amodiaquine vs. chloroquine-pyrimethamine-sulfadoxine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Nigeria children.

Trop Méd. Int Heath. 2005 Nov; 10 (11):1170

100- STAEDKE S., MPIMBAZA A., KAMYA M. et al.

Combination treatments for uncomplicated *falciparum malaria* in Kampala, Uganda.

Randomised Clinical Trial. 2004 Nov 27-Dec 3; 364 (9449):1950-1957.

101- STERGACHIS A., BARTLEIN R., DODOO A. et al.

A situational analysis of Pharmacovigilance plans in the Global Fund Malaria and U.S. President's Malaria Initiative proposals.

Malar J. 2010; 9:148

102- SUBBARAO S.

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.

103- 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.

104- THE FOUR ARTEMISININ-BASED COMBINATION STUDY GROUP.

A head-to-head comparison of four artemisinin-based combinations for treating uncomplicated malaria in Africa children: a randomized trial.

Plos Méd. 2011 ; 8 (11) :1-16

105- TINTO H., BOSCO J., TRAORE M., et al.

Attitude à propos de la résistance parasitologique de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques.

Cahiers d'étude et de recherche francophones/santé. 2004; 4 (2): 69-73.

106- TOUZE J., CHARMOT G.

Le paludisme à *Plasmodium falciparum*: Situation actuelle et perspectives.

Cahier Santé. 1993 ; 3 (4): 217-219

107- TRAORE F.

Étude 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

108- WHO. Genève.

Severe falciparum malaria.

Trans Roy Soc Méd Hyg. 2000; 94: s1-s10.

109- WHO. Genève.

The status of drug-resistant malaria along the thailand-myanmar border.

Genève: WHO, 2012. P 1-3.

110- YAVO W., FAYE B., KUETE T. et al.

Multicentric assessment of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine compared to artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa.

Malar J. 2011; 10: 198

111- 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. Méd. Hyg. 2005; 73 : 826-832

112- 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 ³	4,5 à 6
Leucocytes	milliers/mm ³	4 à 10
Hémoglobine	g/dl	13 à 18
Hématocrite	%	40 à 54
VGM	μ ³	85 à 95
CCMH	%	32à 36
TCMH	Pg	27 à 31
Plaquettes	/mm ³	150 à 400

Tableau XIX: Valeurs normales biochimie (CeDReS)

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

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 Artésunate/amodiaquine et Artéméther/luméfantrine 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 Artéméther/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'Artéméther/luméfantrine est fabriqué par le laboratoire Ajanta pharma sous le nom Artéfan®. Vous devez savoir que ces médicament, 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^e consultation, vous recevrez la deuxième dose de traitement et un prélèvement de sang.
- A la 3^e consultation, vous recevrez la troisième dose de traitement et un prélèvement sanguin sera effectué.
- Aux 4^e, 5^e, 6^e, 7^e, 8^e, 9^e et 10^e 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^e consultation, vous recevrez un prélèvement de sang et la 3^{ème} dose du traitement, et 4^{ème} dose après 12 h plus tard
- A la 3^e consultation, vous recevrez un prélèvement sanguin et la 5^e dose du traitement et 6^{ème} dose après 12 h plus tard.
- Aux 4^e, 5^e, 6^e, 7^e, 8^e, 9^e et 10^e 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 pourrons utiliser un autre médicament, qui sera gratuit et aidera à réduire les symptômes ou les réactions, ou nous pourrons 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 :

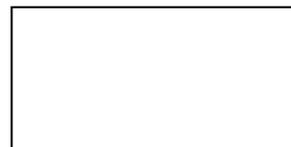
(jour/mois/année)

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 (Dans l'affirmative, le patient ne peut participer à l'étude)	
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 (Si la réponse est négative, le patient ne peut participer à l'étude)	
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 (Si les résultats sont positifs, la patiente ne peut participer à l'étude)	
Critères d'inclusion	
<ul style="list-style-type: none"> patient âgé de <input type="text"/> à <input type="text"/> mois/années ; infestation monospécifique par <i>P. falciparum</i> confirmée par un étalement de sang positif (c'est-à-dire absence d'infestation mixte) ; parasitémie de <input type="text"/> à <input type="text"/> formes asexuées par μl ; température mesurée (selon la méthode de prise de température) 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 d'observer le calendrier de consultations ; 	

<ul style="list-style-type: none"> absence de malnutrition sévère (définie conformément au protocole). 	
Le patient satisfait-il à tous les critères d'inclusion ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (Si la réponse est négative, le patient ne peut participer à l'étude)	
Formulaire de dépistage (page 2)	
Critères d'exclusion	
<ul style="list-style-type: none"> signes et symptômes de paludisme grave ou compliqué nécessitant un traitement parentéral conformément aux critères de l'OMS (appendice 1) ; infestation mixte ou infestation monospécifique par une autre espèce plasmodiale détectée par examen microscopique ; malnutrition sévère ; Etat fébrile causé par des maladies autres que le paludisme ou d'autres maladies sous-jacentes chroniques ou graves ; prise régulière de médicaments, qui gêne la pharmacocinétique antipaludique ; antécédents d'hypersensibilité ou de contre-indication aux médicaments testés ; test de grossesse positif ou allaitement ; 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. 	
Le patient répond-il à l'un des critères d'exclusion ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (dans l'affirmative, le patient ne peut participer à l'étude)	
Si la réponse est affirmative, veuillez préciser le motif de l'exclusion : 	
Consentement éclairé et assentiment du patient	
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) :

Résumé

Justification : La poly chimiorésistance simultanée ou croisée des souches de *P. falciparum* aux antipaludiques courants demeure un problème de santé publique majeur dans les pays tropicaux en général et en Côte d'Ivoire en particulier. Pour y remédier, le Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte d'Ivoire a adopté l'association artésunate/amodiaquine (ASAQ) en traitement de première intention du paludisme simple en 2007.

Pour la surveillance de l'efficacité et la tolérance de cette association, une étude prospective a été réalisée dans la ville d'Abengourou en 2016.

Objectifs : Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association artésunate/amodiaquine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les patients de 6 mois à 65 ans.

Matériel et Méthodes : Cette étude s'est déroulée du 11 janvier au 16 mai 2016 au dispensaire de Dioulakro d'Abengourou et a concerné 60 patients ayant une goutte épaisse positive, et un frottis qui montrait une seule espèce *Plasmodium falciparum*. Chaque malade a reçu l'ASAQ en raison de 4 mg/kg/jour d'artésunate + 10 mg/kg/jour d'amodiaquine pendant 3 jours consécutifs.

Des contrôles cliniques et parasitologiques ont été réalisés à J0, J1, J2, J3, J7, J14, J21, J28, J35 et J42 afin d'apprécier l'efficacité clinique et parasitologique ainsi que la tolérance clinique et biologique du médicament.

Résultats : Au terme de notre étude, nous avons obtenu les résultats suivants:

- Un sex-ratio de **1,22** avec une prédominance du sexe **masculin (55%)**,
- Un âge moyen de **4,63 ans**.

Sur le plan de l'efficacité parasitologique et clinique, on note:

- Un temps de clairance parasitaire (TCP) moyen de **48 heures**, avec **83,33%** de régression parasitologique à J1 et **100%** à J3,
- Un temps de clairance thermique (TCT) moyen de **24 heures**, avec **96,67%** de patients apyrétiques à J1 et **100%** à J2,
- Un taux de guérison parasitologique de **93,33 %** à J28 et **100 %** à J42,
- Une RCPA de **100 %** à J42.

Sur le plan de l'observance et de la tolérance biologique et clinique, on note:

- une très bonne observance de **88,3%** et une bonne observance de **11,7%**,
- Aucune perturbation significative de l'hémogramme et des paramètres biochimiques,
- **30,9%** d'effets indésirables enregistrés,
- une très bonne tolérance de **56,6%**, bonne de **30%**, et modérée de **1,7%**.

Conclusion : Nos résultats montrent que l'association artésunate/amodiaquine administrée une fois par jour pendant 3 jours consécutifs à la dose adaptée au poids, est efficace et en général bien tolérée par les patients traités et suivis pendant 42 jours.

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