



N°1849/17

Année : 2016 – 2017

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

TITRE KOUASSI MANASSE

**Etude de l'efficacité thérapeutique des associations
Artésunate+Amodiaquine et Artéméther+Luméfantrine dans le
traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans
la ville d'Abidjan en 2013**

Soutenue publiquement le 14 Juillet 2017

Composition du jury

Président du jury : Monsieur MENAN EBY IGNACE HERVE, Professeur Titulaire

Directeur : Monsieur YAVO WILLIAM, Maître de Conférences Agrégé

Assesseurs : Monsieur ABROGOUA D. PASCAL, Maître de Conférences Agrégé

: Madame SACKOU KOUAKOU JULIE, 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	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 ^o guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N ^o 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 ^o Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M	MANDA Pierre	Toxicologie
Mmes	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire

5-ASSISTANTS

MM	ADIKO Assi Aimé Césaire	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie

Etude de l'efficacité thérapeutique des associations Artésunate+Amodiaquine et Artéméther+Luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* à Abidjan (Côte d'Ivoire) en 2013

	AYE YAYO Mireille	Hématologie
	BEDIAKON née GOKPEYA K.	Santé Publique
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N°Guessan Aimé	Pharmacie Clinique
	CABLAN Mian N°Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
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
Mmes N°GUESSAN née AMONKOU Anne C.	Législation
N°GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
M N°GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes N°GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
TANOI H née BEDIA Akoua Valérie	Parasitologie-Mycologie
M TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes TUO Awa	Pharmacie Galénique
YAO ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO née YAO Carine Mireille	Biochimie

6-ATTACHES DE RECHERCHE

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

7-IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé

Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV- ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

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

2- MAITRES DE CONFERENCES

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

3- MAITRE-ASSISTANT

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

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
GOUEPO Evariste	Techniques Officinales
Mme KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM KOFFI ALEXIS	Anglais
KOUA Amian	Hygiène
KOUASSI Ambroise	Management
N ^o 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

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

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

III- BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

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

Professeur ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
	Chef du Département
Professeurs MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire

	AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
	YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BONY Nicaise François	Maître-assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa André Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

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

VI- PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire
		Chef du Département
Professeurs	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-assistante
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-assistante
	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	TANOHO née BEDIA Akoua V.	Assistante

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

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA-ANY Grah Armelle A.S. N°GUESSAN Alain BOKA Paule Mireille épouse A. N°GUESSAN Kakwopko C. TUO Awa Nakognon N°GUESSAN née AMONKOU A.	Assistante Assistant Assistante Assistante Assistante Assistante

VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE,

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

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

Professeur KOUAKOU SIRANSY N ^o doua G.	Maître de Conférences Agrégé
	Chef du Département
Professeurs ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
IRIE N ^o 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 ^o GUESSAN Aimé	Assistant

X- PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur ATINDEHOU Eugène

Professeur Titulaire

Chef du Département

Professeur POLNEAU VALLEE Sandrine

Maître de Conférences Agrégé

XI- SANTÉ 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

Maître-assistante

HOUNSA-ALLA Annita Emeline

Assistante

YAO ATTIA Akissi Régine

Assistante

N'GBE Jean Verdier

Assistant

KOFFI Kouamé

Assistant

BEDIAKON née GOKPEYA K.

Assistante

KOUAME Jérôme

Assistant

Dédicaces

A notre Dieu

Merci infiniment de m'avoir assisté et donné le courage de mener à terme mes études. Merci pour la santé. Merci pour toute tes grâces et encore merci pour ton amour.

Que ton nom soit loué d'éternité en éternité, AMEN.

A mon père feu Titré Yao Jean

Tu as été impatient de me voir porter ce titre, mais Dieu le Tout-Puissant en a décidé autrement; et pourtant nous étions si près du but. Merci pour l'éducation que tu m'as inculquée; elle n'a pas été vaine. Ta rigueur dans le travail et les énormes sacrifices consentis à mon endroit malgré tes modestes moyens ont donné ce travail que je te dédie.

Tu seras toujours dans nos pensées.

Puisse Dieu t'accueillir auprès de lui.

A ma mère Ourega Amoin Jeannette

Merci maman de m'avoir donné la vie. Merci pour toutes les prières adressées au Seigneur pour ma réussite dans mes études. Ce travail est le résultat de tant de souffrances et de sacrifices consentis à mon égard. Que le Seigneur t'accorde longue vie et surtout la bonne santé.

A mes Oncles et Tantes

Vous avez su activer en moi le goût des études. Si ce travail est une réussite, je le dois à vos conseils, votre soutien et vos encouragements.

Permettez-moi chers tantes et oncles de vous exprimer tous mes remerciements.

Que Dieu bénisse vous et vos familles respectives!

A mes frères et sœurs

Vous avez, chacun à sa manière, contribué à l'aboutissement de ce travail. Je tiens à adresser particulièrement mes remerciements et ma reconnaissance à :

-Titré Kacou Serge, pour m'avoir guidé dans le choix de ce métier que je vais embrasser ;

-Titré Daniël, Titré Solange, Titré Médard et Titré Viviane, pour leur hospitalité ;

-Titré Jonas et Titré Edwige, pour leurs conseils et leurs soutiens sur tous les plans.

Merci à tous et à toutes.

A N'Doua Lida

Merci d'être entrée dans ma vie et moi dans la tienne. Je ne dirais pas ce que je ressens pour toi ici car tu le sais déjà. Saches une seule chose, que tu comptes beaucoup pour moi ma chérie. Merci de m'avoir permis d'être aussi géniteur de ma belle et adorable fille Titré Effoué Marie Chloé Priscille.

Que le Seigneur nous accorde ses grâces afin de réaliser nos rêves. Sois bénie ma bien-aimée.

A mes cousins et cousines

Merci pour tout le soutien. Que le Seigneur vous assiste dans vos études, travail et dans l'éducation de vos enfants.

A mon ami : Djaman Fabien pour son soutien.

Remerciements

Au Medical Research Council UK (4060718), pour le financement qui a aidé à la réalisation de cette étude.

Au personnel des différents centres de santé

Au Docteur Ahikpah Abdoul, médecin-chef du FSU-COM de Koumassi quartier Divo ;

Au Docteur Coulibaly Sylvain, médecin-chef du CSU de Yopougon Toits-Rouges ;

Au Docteur Ballet, médecin-chef du centre El-Rapha d'Abobo ;

Merci pour votre étroite collaboration.

A nos encadreurs : Docteur Kassi Kondo Fulgence, Docteur Konaté Abibatou, Pour leur disponibilité et leur conseil pour l'élaboration de cette thèse.

A Messieurs N'Cho, Acka, Coulibaly du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP,

Pour votre soutien constant, votre disponibilité et votre savoir-faire. Infiniment merci.

Au personnel soignant des centres de santé sus-cités

A tous les patients de l'étude.

Vous avez consenti un grand sacrifice pour ce travail. Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre reconnaissance.

A nos
Maîtres

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MENAN EBY Ignace Hervé

- ✓ Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;
- ✓ Chef du Département de Parasitologie-Mycologie-Zoologie-Biologie Animale ;
- ✓ Docteur en Pharmacie, diplômé de l'Université de Cocody ;
- ✓ Docteur des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Montpellier I ;
- ✓ Directeur du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les maladies opportunistes (CeDReS) ;
- ✓ Directeur du laboratoire du Fonds de Prévoyance militaire (CESAM)
- ✓ Biologiste à l'Hôpital militaire d'Abidjan ;
- ✓ Officier supérieur des forces Républicaines de Cote d'Ivoire ;
- ✓ Ancien interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993) ;
- ✓ Lauréat du prix PASRES-CSRS des trois meilleurs chercheurs ivoiriens 2011 ;
- ✓ Vice-président de la Société Africaine de Parasitologie;
- ✓ Vice-président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP ;
- ✓ Conseiller de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie ;
- ✓ Membre de la Commission Nationale Permanente de Biologie médicale (CNPBM) ;
- ✓ Membre du groupe français des "Experts de Biologie du VIH " ESTHER.

Cher Maître,

nous sommes très sensibles pour l'honneur que vous nous faites en acceptant, de présider le jury de notre thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos remarquables enseignements au cours de notre cursus universitaire. Votre sagesse, votre simplicité, votre sympathie, vos grandes qualités scientifiques et votre amour pour le travail bien fait forcent le respect et font de vous un modèle pour nous.

Nous vous prions d'accepter, cher Maître, notre sincère reconnaissance et notre respectueuse considération.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur YAVO William

- ✓ Maître de Conférences Agrégé de Parasitologie-Mycologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie-Mycologie ;
- ✓ Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Lauréat du Concours d'Internat de 1997) ;
- ✓ Docteur en pharmacie, diplômé de l'université de Cocody ;
- ✓ Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Biochimie Clinique et Hématologie) ;
- ✓ Titulaire d'une Maîtrise en Santé Publique ;

- ✓ Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie ;
- ✓ Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP ;
- ✓ Sous-Directeur de la Formation et de la Recherche de l'INSP ;
- ✓ Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France) ;
- ✓ Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie ;
- ✓ Membre du Consortium Plasmodium Diversity Network Africa ;

- ✓ Vice-Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie (SIPAM).

Cher Maître,

vous avez une grande maîtrise de la pharmacie et en particulier de la parasitologie. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre humilité font l'unanimité de tous vos étudiants. Pour le grand maître que vous êtes, vous suscitez en nous admiration et attachement.

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir eu comme directeur de thèse et d'avoir bénéficié toujours de votre enseignement. Puisse ce modeste travail vous témoigner un tant soit peu de notre profonde gratitude.

Merci pour votre enseignement et votre encadrement. Profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur ABROGOUA Danho Pascal

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

Cher Maître,

nous vous remercions pour l'honneur et le privilège que vous nous avez témoignés en acceptant de juger ce travail malgré vos obligations. Votre disponibilité permanente, votre gentillesse, vos connaissances scientifiques sont des exemples à suivre et suscitent un attachement.

Veillez trouver ici, l'expression de notre gratitude et nos remerciements pour avoir accepté de juger ce travail.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur SACKOU Kouakou Julie

- ✓ Docteur en Pharmacie ;
- ✓ Maître de Conférences Agrégé en hygiène et santé publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody- Abidjan- Département d'Hygiène de l'Environnement, Santé Publique et Toxicologie ;
- ✓ Pharmacienne hygiéniste responsable de l'unité hygiène des aliments au Laboratoire d'hygiène à l'Institut National d'Hygiène Publique (INHP) ;
- ✓ Thèse Unique en Santé Publique Université Félix Houphouët Boigny Abidjan ;
- ✓ Diplôme Universitaire d'Education pour la Santé Université Paris 13 Nord-Bobigny Sorbonne-Cité ;
- ✓ Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées (DESS) en Hygiène Alimentaire Université de Cocody Abidjan ;
- ✓ Ancien interne des Hôpitaux ;
- ✓ Membre de l'Union Internationale pour la Promotion et l'Education en Santé (UIPES) ;
- ✓ Membre de la Société Française de Santé Publique (SFSP).

Cher Maître,

la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail nous a profondément touché. Au-delà de vos qualités humaines immenses, nous gardons de vous l'image d'une enseignante dévouée et émérite, courtoise et humble malgré vos connaissances scientifiques immenses.

Conscients de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, nous vous exprimons toute notre reconnaissance et notre profond respect.

SOMMAIRE	Pages
LISTE DES ABREVIATIONS-----	XXX
LISTE DES UNITES-----	XXXII
LISTE DES FIGURES-----	XXXIII
LISTE DES TABLEAUX-----	XXXV
INTRODUCTION-----	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME-----	5
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE PALUDISME-----	6
I- DEFINITION ET HISTORIQUE-----	7
II- EPIDEMIOLOGIE-----	10
III- PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME-----	33
CHAPITRE II : DIAGNOSTIC DU PALUDISME-----	35
I- DIAGNOSTIC CLINIQUES DU PALUDISME-----	36
II- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME-----	41
CHAPITRE III : TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES-----	49
I- MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES-----	50
II- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME-----	57
CHAPITRE IV : GENETIQUE ET PREVENTION-----	60
I-DIVERSITE GENETIQUE DU <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> ----	61
II- CHIMIORESISTANCE-----	62
III-PREVENTION-----	70
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE -----	74
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES-----	75
I- ZONE D'ETUDE-----	76
II- MATERIEL ET PERIODE D'ETUDE-----	81
III-METHODES-----	88
CHAPITRE II : RESULTATS-----	97

I-RESULTATS GLOBAUX ET DONNEES SOCIO- DEMOGRAPHIQUES-----	98
II-DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS-----	103
III-RECAPITULATIF DES DEUX GROUPES DE TRAITEMENT A L'INCLUSION-----	110
IV-EVALUATION DE L'EFFICACITE-----	111
V- EVALUATION DE LA TOLERANCE-----	119
CHAPITRE III : DISCUSSION-----	126
I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIO- DEMOGRAPHIQUES-----	127
II-REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE ET LA TRANCHE D'AGE-----	128
III-ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES-----	130
IV-EVALUATION DE L'EFFICACITE DES ASSOCIATIONS ARTESUNATE-AMODIAQUINE ET ARTEMETHER- LUMEFANTRINE-----	131
V-EVALUATION DE LA TOLERANCE-----	135
CONCLUSION-----	139
RECOMMANDATIONS-----	142
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES-----	145
ANNEXES-----	162

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribo-Nucléique
Ag	: Antigène
AL	: Artéméther-luméfantrine
ASAQ	: Artésunate-Amodiaquine
C	: Celsius
CTA	: Combinaison Thérapeutique à base de dérivés de l'Artémisinine
ECT	: Echec Clinique Tardif
EPT	: Echec Parasitologique Tardif
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra Acétique
ELISA	: Enzym Linked Immuno Sorbent Assay
EMP	: Epithelial membrane Protein
FS	: Frottis Sanguin
GE	: Goutte Epaisse
IFI	: Immuno Fluorescence Indirecte
ITT	: Intention de Traitement
J	: Jour
MSLS	: Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PP	: Per-protocole
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
QBC	: Quantitative Buffy Coat
RCPA	: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquat
SIDA	: Syndrome de l'Immunodéficience Acquis
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
Trs	: Tours
UFR	: Unité de Formation et de Recherche
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES UNITES

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

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1 : <i>Plasmodium falciparum</i> à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse-----	12
Figure 2 : <i>Plasmodium vivax</i> à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse-----	14
Figure 3 : <i>Plasmodium ovale</i> à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse-----	16
Figure 4 : <i>Plasmodium malariae</i> à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse-----	18
Figure 5 : <i>Plasmodium knowlesi</i> à divers stades de développement-----	21
Figure 6 : Anophèle femelle-----	23
Figure 7 : Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> chez l'homme et le moustique-----	28
Figure 8 : Pays où la transmission du paludisme est active 2013-----	32
Figure 9 : Frottis mixte (A), goutte épaisse (B), frottis sanguin (C) -----	45
Figure 10 : Les différentes communes du district d'Abidjan et leur population-	77
Figure 11 : Diagramme de suivi des patients -----	99
Figure 12 : Répartition des patients selon la température à l'inclusion-----	103

Figure 13 : Evolution des températures moyennes des patients suivis en Per- protocole-----	111
Figure 14 : Evolution des sujets apyrétiques au cours du suivi-----	112
Figure 15 : Clairance thermique des patients suivis en Per-protocole-----	113
Figure 16 : Evolution de la parasitémie moyenne des patients suivis en Per- protocole-----	114
Figure 17 : Clairance parasitaire des patients suivis-----	115
Figure 18 : Répartition selon les évènements indésirables observés (Per- protocole) -----	119
Figure 19 : Récapitulatif des évènements indésirables (Per-protocole) -----	120

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I : Classification des médicaments antipaludiques-----	51
Tableau II : Evolution de la chloroquinorésistance en Côte d'Ivoire-----	64
Tableau III : Classification des réponses au traitement-----	68
Tableau IV : Composition des médicaments de l'étude-----	86
Tableau V : Posologie des médicaments de l'étude-----	87
Tableau VI : Planning des visites-----	91
Tableau VII : Répartition des sujets inclus selon le sexe -----	100
Tableau VIII : Répartition des patients selon l'âge à l'inclusion -----	101
Tableau IX : Répartition des patients selon le poids-----	102
Tableau X : Répartition des patients suivis selon la température à l'inclusion et l'âge avec ASAQ-----	104
Tableau XI : Répartition des patients suivis selon la température à l'inclusion et l'âge avec AL-----	105
Tableau XII : Récapitulatif de la répartition des patients selon la charge parasitaire dans les deux groupes de traitements -----	106
Tableau XIII : Répartition des signes cliniques des patients à l'inclusion-----	108
Tableau XIV : Comparaison des deux groupes thérapeutiques à l'inclusion--	110
Tableau XV : Réponse en Intention de Traitement à J28 avant et après correction par PCR-----	116

Tableau XVI	: Réponse au traitement en Per-protocole à J28 avant et après correction par PCR-----	117
Tableau XVII	: Répartition du taux de guérison parasitologique global en Per- protocole à J14 et J28 après correction par PCR -----	118
Tableau XVIII	: Evolution des valeurs moyennes des paramètres Biochimiques de J1 à J4 avec ASAQ (Per-protocole) ----	121
Tableau XIX	: Evolution des valeurs moyennes des paramètres Biochimiques de J1 à J4 avec AL (Per-protocole) -----	122
Tableau XX	: Evolution des valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme de J1 à J4 avec ASAQ (Per-protocole) -----	123
Tableau XXI	: Evolution des valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme de J1 à J4 avec AL (Per-protocole) -----	124
Tableau XXII	: Répartition de la tolérance globale-----	125

INTRODUCTION

Maladie parasitaire due à un protozoaire du genre *Plasmodium* qui parasite les hématies, le paludisme demeure la parasitose la plus répandue et la plus mortelle dans les régions tropicales, en particulier en Afrique subsaharienne où elle demeure un problème de santé publique. A ce jour, le paludisme sévit dans 91 pays du monde. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de cas de paludisme déclarés dans le monde a été estimé à environ 212 millions en 2015. Bien que des progrès aient été enregistrés notamment avec une chute des taux de mortalité estimés à plus de 29% dans toutes les tranches confondues de la population mondiale, beaucoup reste à faire pour l'éradication de cette endémie [89].

En Côte d'Ivoire, le paludisme représente 43% des motifs de consultation dans les centres de santé avec un taux moyen d'incidence déclarée de 104 cas pour 1000 habitants dans la population générale. En outre, il est responsable de 40% des causes d'absentéisme en milieu scolaire et professionnel, et de 50% de perte de revenus agricoles. Les populations consacrent près de 25% de leurs revenus pour la prévention et le traitement de cette maladie [26].

Au plan thérapeutique, la prise en charge du paludisme non compliqué se fait désormais par les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (CTA). C'est ainsi que le Ministère de la Santé de Côte d'Ivoire à travers le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) a adopté depuis 2007 l'utilisation des associations Artésunate-Amodiaquine (ASAQ) et Artéméther-Luméfántrine (AL) pour le traitement du paludisme simple [27].

Cette nouvelle thérapeutique est extraite d'une plante, *Artemisia annua* et suscite actuellement beaucoup d'espoir quant à la prise en charge rapide et efficace des cas d'infection à *Plasmodium*.

Toutefois, la récente émergence de cas de résistance des souches de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine constatée dans la sous-région du grand

Mékong et plus précisément dans l'ouest du Cambodge demeure préoccupante, d'autant plus que cette région constitue l'épicentre de la chimiorésistance du parasite [4; 39; 40; 84;102]. En outre, il a été notifié un cas de résistance chez un expatrié chinois vivant en Guinée Equatoriale [75].

Cette résistance de plus en plus croissante des espèces plasmodiales et en particulier de celle de *P. falciparum* serait due entre autres à une sélection des souches mutantes chimiorésistantes de ce parasite. Cela découle de la faible concentration du médicament en dessous du seuil critique d'efficacité, de la pression médicamenteuse prolongée et de la mauvaise utilisation de ces antipaludiques par les populations infectées (automédications abusives, mauvaise observance). Tous ces facteurs exigent des mesures de surveillance de la chimiorésistance afin d'élaborer des moyens de lutte appropriés pour l'éradication de cette pathologie.

Dans cette perspective, plusieurs outils peuvent être utilisés à savoir : les tests d'efficacité thérapeutique, les tests de chimiosensibilité *in vitro* et les marqueurs moléculaires.

Ainsi après une demi décennie d'utilisation à large échelle des CTA, la Côte d'Ivoire s'inscrivant dans le protocole de surveillance de cette chimiorésistance de l'OMS, recommande une évaluation biannuelle de l'efficacité thérapeutique de ces CTA.

A cet effet, il nous a semblé important de vérifier si les associations Artésunate-Amodiaquine et Artéméther-Luméfántrine demeuraient toujours efficaces et bien tolérées dans la prise en charge du paludisme simple à *P. falciparum* à Abidjan. Les caractéristiques socio-démographiques de cette ville ainsi que ses conditions climatiques et environnementales favorables à la transmission du paludisme ont fait d'elle notre choix de site d'étude.

L'objectif général de notre étude était d'évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance des associations Artésunate-Amodiaquine et Artéméther-luméfantine chez les patients souffrant du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

Les objectifs spécifiques étaient de :

- déterminer la proportion d'échecs thérapeutiques et de réponses adéquates avec les associations ASAQ et AL ;
- mesurer le temps de clairance thermique et parasitaire au cours du suivi ;
- déterminer la tolérance clinique et biologique des associations ASAQ et AL

Notre travail s'articulera autour de deux grandes parties : la première portera sur la revue de la littérature sur le paludisme et la seconde sera consacrée à l'étude expérimentale où nous présenterons le matériel et les méthodes utilisées au cours de l'étude, les résultats, la discussion, la conclusion ainsi que les recommandations qui en résultent.

PREMIERE PARTIE:
REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE
PALUDISME

CHAPITRE I : GENERALITES

I- DEFINITION ET HISTORIQUE

I-1- DEFINITION

Endémie parasitaire, le paludisme (du latin palus= marais) ou malaria (de l'italien malaria = mauvais air) est une érythrocytopathie fébrile due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre de moustiques femelles infestées du genre anophèle [6].

I-2- HISTORIQUE

Le paludisme est une maladie très ancienne, et on pense que l'homme préhistorique a dû en souffrir. La maladie est probablement originaire d'Afrique et a suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée, jusqu'en Inde et en Asie du Sud-est. Dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais Pontins, autour de Rome et son nom a été tiré de l'italien (malaria ou "mauvais air"). Il était aussi connu sous le nom de fièvre romaine [53].

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

I-2-1- Au plan clinique

Les symptômes de fièvres intermittentes 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 [32].

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 [108].

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

I-2-2- Au plan parasitologique

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

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

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

En 1897, **Ross**, médecin de l'armée des Indes, prouve le rôle 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 schizogonie exoérythrocytaire [17; 48; 49].

En 1948, **Shortt** et **Garnham** décrivent l'étape intra-hépatique du développement du parasite dans l'organisme humain [50].

Une cinquième espèce est décrite depuis peu en Asie du sud-est [66; 112], c'est *Plasmodium knowlesi*.

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

Il a été récemment rapporté que *P. ovale* était constitué de deux espèces sympatriques (espèces voisines qui vivent dans la même aire géographique sans

s'hybrider) et distinctes: *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri* [86]. De plus, un premier cas de transmission humaine par *P. cynomolgi*, espèce plasmodiale d'origine simienne, vient d'être signalé [113].

I-2-3-Au plan thérapeutique

En 1630, **Don Francisco Lopez** apprend des indiens du Pérou (Amérique du sud), les vertus de l'écorce du quinquina « l'arbre à fièvre » [48].

En 1820, les pharmaciens **Pierre Joseph Pelletier** et **Bienaimé Caventou** isolent et identifient chimiquement l'alcaloïde actif du quinquina : la quinine [49].

En 1891, **Erlich** et **Guttman** observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène [49].

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-quinoléine 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.* [17] 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 antipaludique d'un extrait d'*Artemisia annua L*, l'artémisinine ou qinghaosu [12].

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

Depuis 1983, des tentatives de vaccination antipaludique sont envisagées.

II-EPIDEMIOLOGIE

II-1- AGENTS PATHOGENES

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

II-1-1-Classification

Au plan taxonomique, le *Plasmodium* appartient à :

- Phylum des *Apicomplexa* ;
- Classe des *Sporozoa* ;
- Sous-classe de *Coccidia* ;
- Ordre des *Eucoccidiida* ;
- Sous-ordre des *Haemosporiina* ;
- Famille des *Plasmodiidae* ;
- Genre *Plasmodium* ;
- Sous-genres *Plasmodium* et *Laverania*.

Cinq espèces sont pathogènes chez l'Homme [15] :

- *Plasmodium falciparum*,
- *Plasmodium vivax*,
- *Plasmodium ovale* (dont deux sous-espèces *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri*)
- *Plasmodium malariae*,

- *Plasmodium knowlesi*.

Un premier cas de transmission humaine par *P. cynomolgi*, espèce plasmodiale d'origine sinienne, a été signalé [113].

II-1-2-Spécificités

➤ *Plasmodium falciparum*

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

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

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

- il parasite toutes les hématies quels que soient l'âge, la taille et la forme ;
- les hématies parasitées sont de taille normale ;
- les trophozoïtes en forme d'anneau apparaissent fins et graciles ; on dit qu'ils ont un aspect en bague en chaton. Il peut en avoir deux ou trois à l'intérieur d'une hématie : c'est le polyparasitisme ;
- certains trophozoïtes peuvent avoir deux noyaux ; on dit qu'ils sont polynucléés ;
- 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 [21].
- Le frottis est monotone.

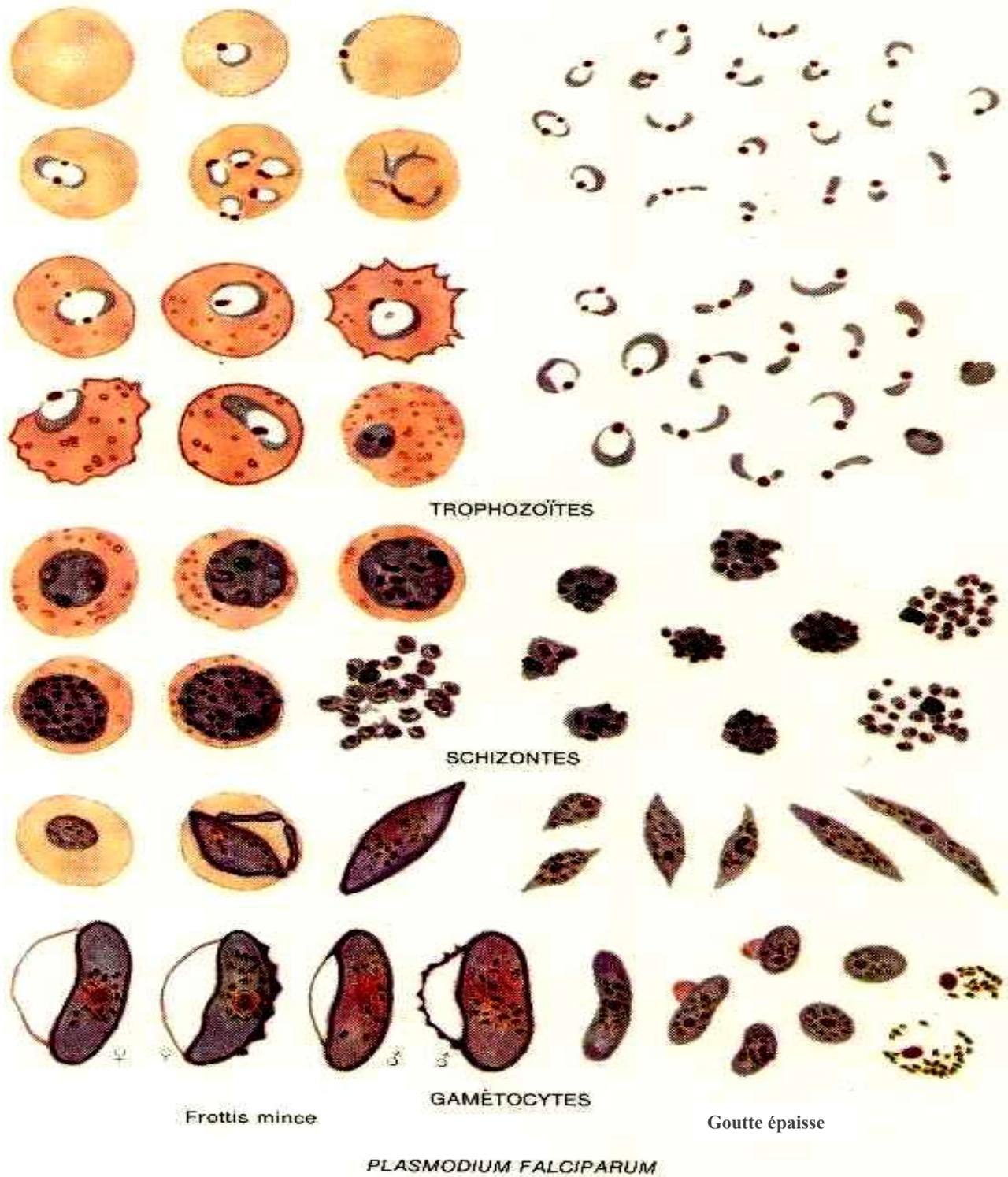


Figure 1 : *Plasmodium falciparum* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [90]

➤ *Plasmodium vivax*

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

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

Plasmodium vivax parasite surtout les hématies jeunes (réticulocytes). Auparavant l'incapacité du *P. vivax* à pénétrer dans les globules rouges des sujets du groupe sanguin DUFFY négatif, expliquait son absence en Afrique noire.

Cependant une récente émergence du *P. vivax* chez les individus Duffy négatif dans certains pays africains allant de Madagascar à la Mauritanie et également en Amérique du Sud a été signalée. Ainsi le groupe Duffy ne pourrait conférer une protection absolue contre *P. vivax* [74 ; 119].

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 plus ou moins ovoïdes remplissent le globule rouge [21];
- le frottis sanguin est panaché avec la présence simultanée dans le sang périphérique de toutes les formes de division du parasite.



Figure 2 : *Plasmodium vivax* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [90]

➤ *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 [48].

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 de nombreuses granulations de Schüffner [21].

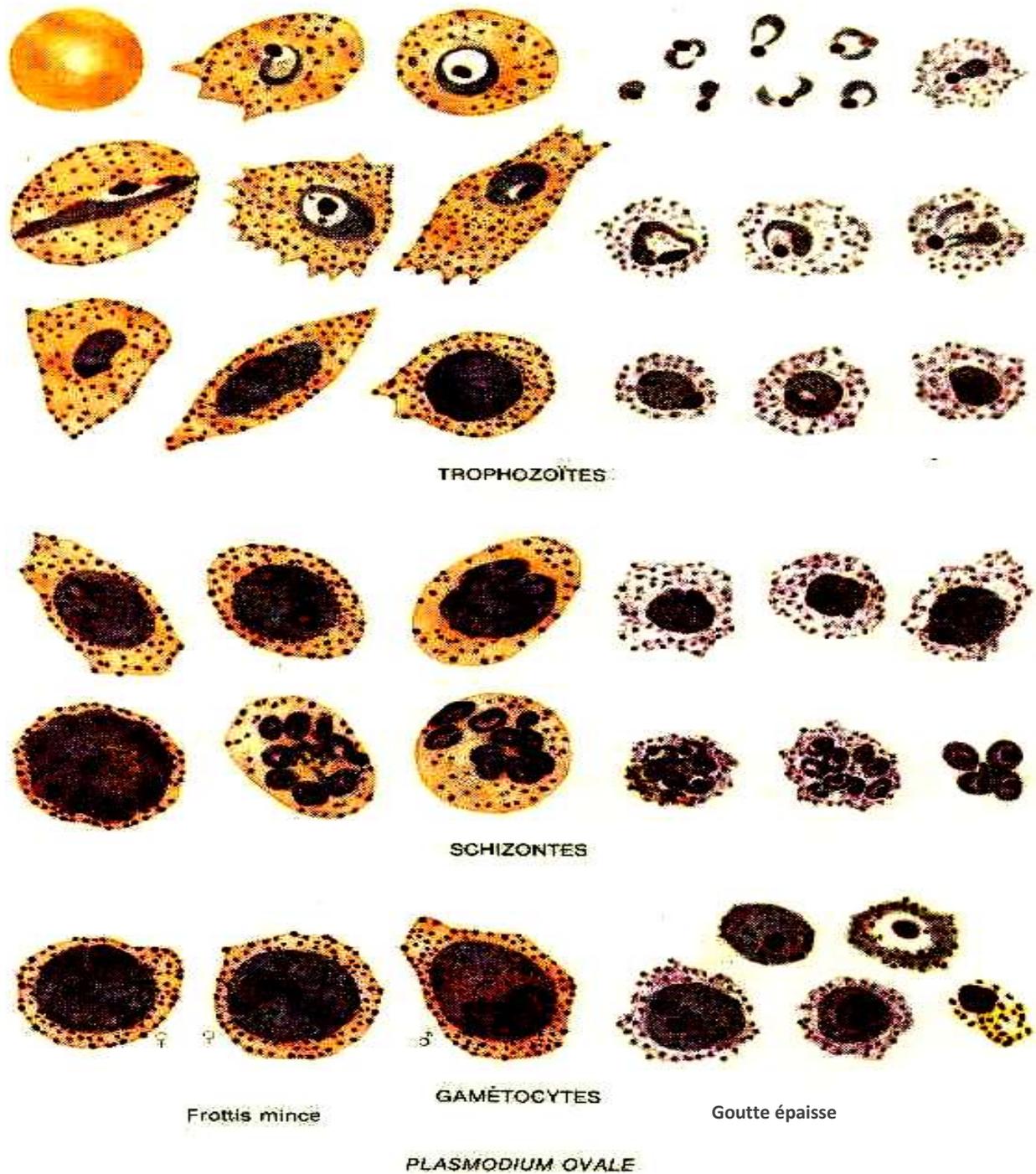


Figure 3 : *Plasmodium ovale* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [90]

➤ *Plasmodium malariae*

Il est responsable d'une fièvre quarte bénigne. La schizogonie endo-érythrocytaire dure 72 heures. On peut observer des recrudescences parasitémiqúes après 3 ans voire 20 ans en dehors de toute nouvelle infestation. Ces recrudescences seraient dues à une réactivation des formes érythrocytaires latentes ou s'exprimeraient à l'occasion d'une agression telle une splénectomie [48]. 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 [21].

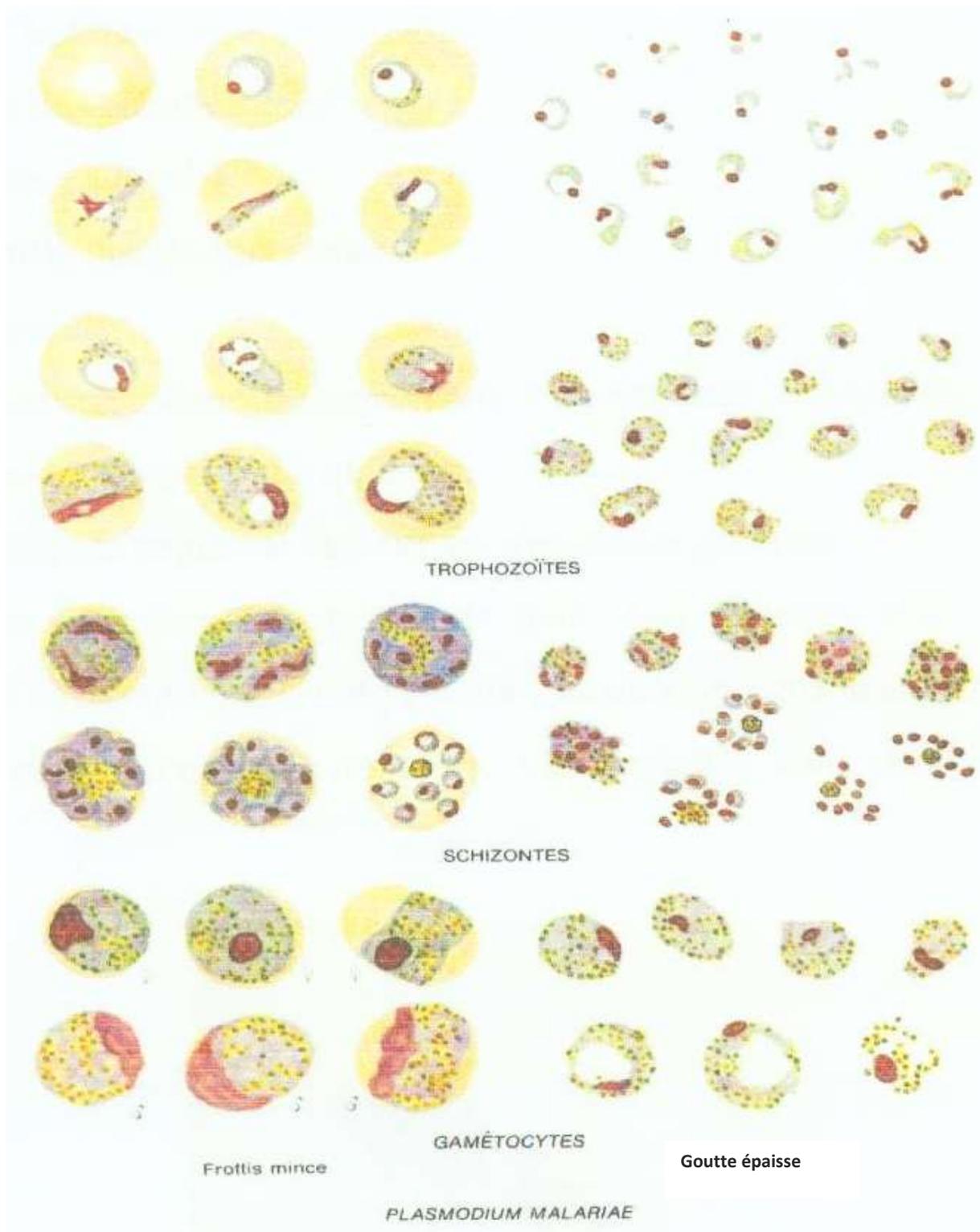


Figure 4 : *Plasmodium malariae* à différents stades, sur frottis mince et sur goutte épaisse [90]

➤ *Plasmodium knowlesi*

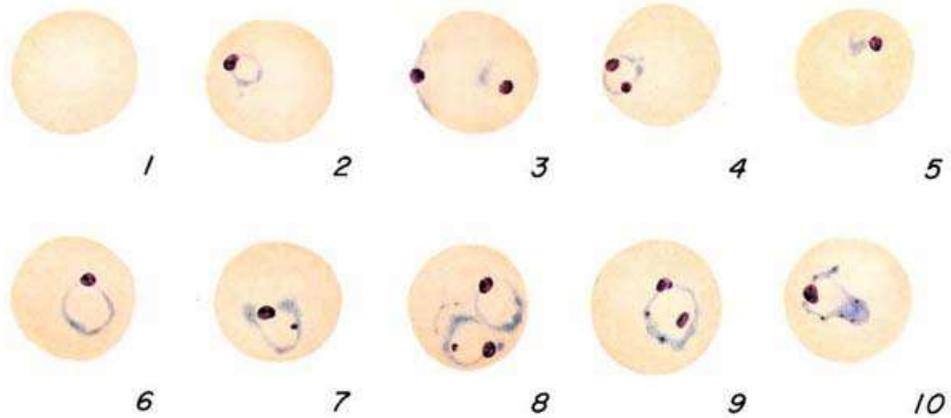
Il est localisé en Asie du Sud-est et provoque une fièvre quotidienne, pas de récurrences, pas d'hypnozoïtes dans le foie et donc absence de rechutes à distance ; des formes létales sont observées [70; 112]. Les sujets Duffy(-) sont protégés vis-à-vis de *Plasmodium knowlesi* car leurs érythrocytes sont dépourvus de DARC (Duffy Antigen Receptor of Chemokine), récepteurs naturels à des agents du paludisme : *P. vivax* et *P. knowlesi*.

Les critères diagnostiques sont :

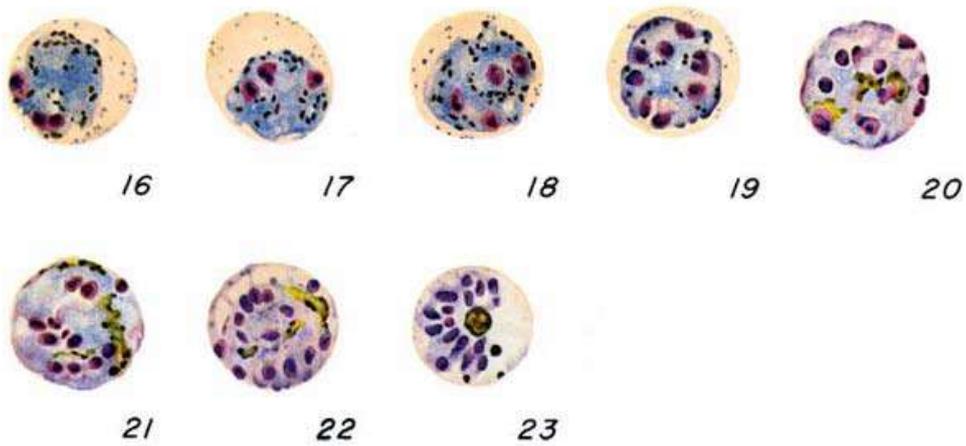
- les hématies parasitées sont de forme normale, arrondie, pas élargie, pas déformée ;
- tous les stades parasitaires sont rencontrés dans le sang périphérique ;
- le polyparasitisme est possible (2 ou 3 parasites dans l'érythrocyte) ;
- le trophozoïte jeune en forme d'anneau possède un cytoplasme dense avec 1 ou 2 voire 3 noyaux à l'intérieur ;
- le trophozoïte âgé possède un cytoplasme dense, légèrement amiboïde et irrégulier, forme en bande avec un pigment brun-foncé ;
- le schizonte mûr occupe tout l'érythrocyte avec 10 à 16 noyaux dispersés ou regroupés en grappes de raisin et des pigments dispersés ou réunis en une seule masse ;
- le gamétocyte arrondi, compact, occupe toute l'hématie avec des pigments dispersés ou réunis en une seule masse [112].

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 [8;70 ; 112].

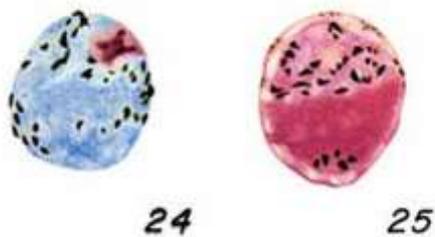
Au microscope *P. knowlesi* est facilement confondu au conventionnel *P. malariae*, ce qui est gravissime car, contrairement à ce dernier, il peut être léthal pour l'homme [8]. Mais heureusement, il est sensible aux simples médicaments usuels utilisés dans le paludisme à *P. malariae*, notamment la chloroquine. Actuellement la méthode de choix permettant de réaliser un diagnostic sûr de *Plasmodium knowlesi* est la PCR (Polymerase Chain Reaction) [66].



Trophozoïtes de *P. knowlesi*



Schizontes de *P. knowlesi*



Gamétocytes de *P. knowlesi*

Figure 5: *Plasmodium knowlesi* à divers stades de développement [70]

II-2-AGENTS VECTEURS

Il existe plus de 300 espèces d'anophèles connues dont 70 sont vectrices de *Plasmodium* humain. Ce sont des moustiques de 5 à 10 mm. Cet agent vecteur du paludisme qui est l'anophèle femelle appartient :

- au règne animal ;
- au phylum des *Arthropoda* (Arthropodes) ;
- au sous-Phylum des Antennates ;
- à la classe des Insectes ;
- à la sous-classe des Ptérygotes ;
- à l'ordre des *Diptera* (Diptères) ;
- au sous-ordre des Nématocères ;
- à la famille des *Culicidae* ;
- à la sous-famille des *Anophelinae* ;
- au genre *Anopheles* [77].

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 [53].



Figure 6 : Anophèle femelle [97].

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

La reproduction des anophèles nécessite de l'eau, du sang et de la chaleur. Les gîtes de ponte varient avec les espèces d'anophèles. Ceux d'*Anopheles gambiae* et *Anopheles arabiensis* peuvent être des collections d'eau peu profondes et ensoleillées (empreintes de pas, flaques, petites mares, marécages aménagés, rizières, flaques résiduelles des cours d'eau en décrue). Leurs larves se rencontrent aussi dans d'autres types de gîtes, mais de manière inhabituelle. Elles ne se rencontrent pas en principe dans les eaux fortement ombragées, à courant rapide, alcalines ou polluées. Les gîtes larvaires d'*Anopheles funestus* sont typiquement des gîtes d'eaux profondes, claires, permanentes ou sub-permanentes, ombragées par la végétation (herbes, végétation flottante). Ce sont des mares, des marécages, des bordures de lacs et de cours d'eau [60].

Les œufs sont déposés à la surface de l'eau, et l'éclosion a lieu, en général, au bout de 36 à 48 heures. Les larves vivent dans les eaux calmes. Le stade nymphal dure souvent moins de 48 heures. Les stades aquatiques œufs, larves, nymphes précèdent l'émergence des adultes ou imagos [22].

II-3- CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES

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

Ce dernier comporte deux phases :

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

II-3-1- Cycle schizogonique ou asexué

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 [47;53].

➤ Schizogonie exo-érythrocytaire

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

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

II-3-2-Cycle sporogonique ou sexué

La durée de ce cycle varie de dix à quarante jours en fonction de la température extérieure et de l'espèce plasmodiale. L'anophèle femelle, au cours de son repas sanguin chez un sujet impaludé, ingère des trophozoïtes, des schizontes, des rosaces et des gamétocytes.

Seuls les gamétocytes survivent à la digestion dans l'estomac du moustique. Ils se transforment ensuite en gamètes mâles et 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'ocyste mûr qui devient sporocyste, éclate pour libérer des centaines de sporozoïtes qui migrent et s'accumulent dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle. A l'occasion d'un nouveau repas sanguin, l'anophèle va injecter dans la plaie de la piqûre les sporozoïtes et le cycle reprend [47].

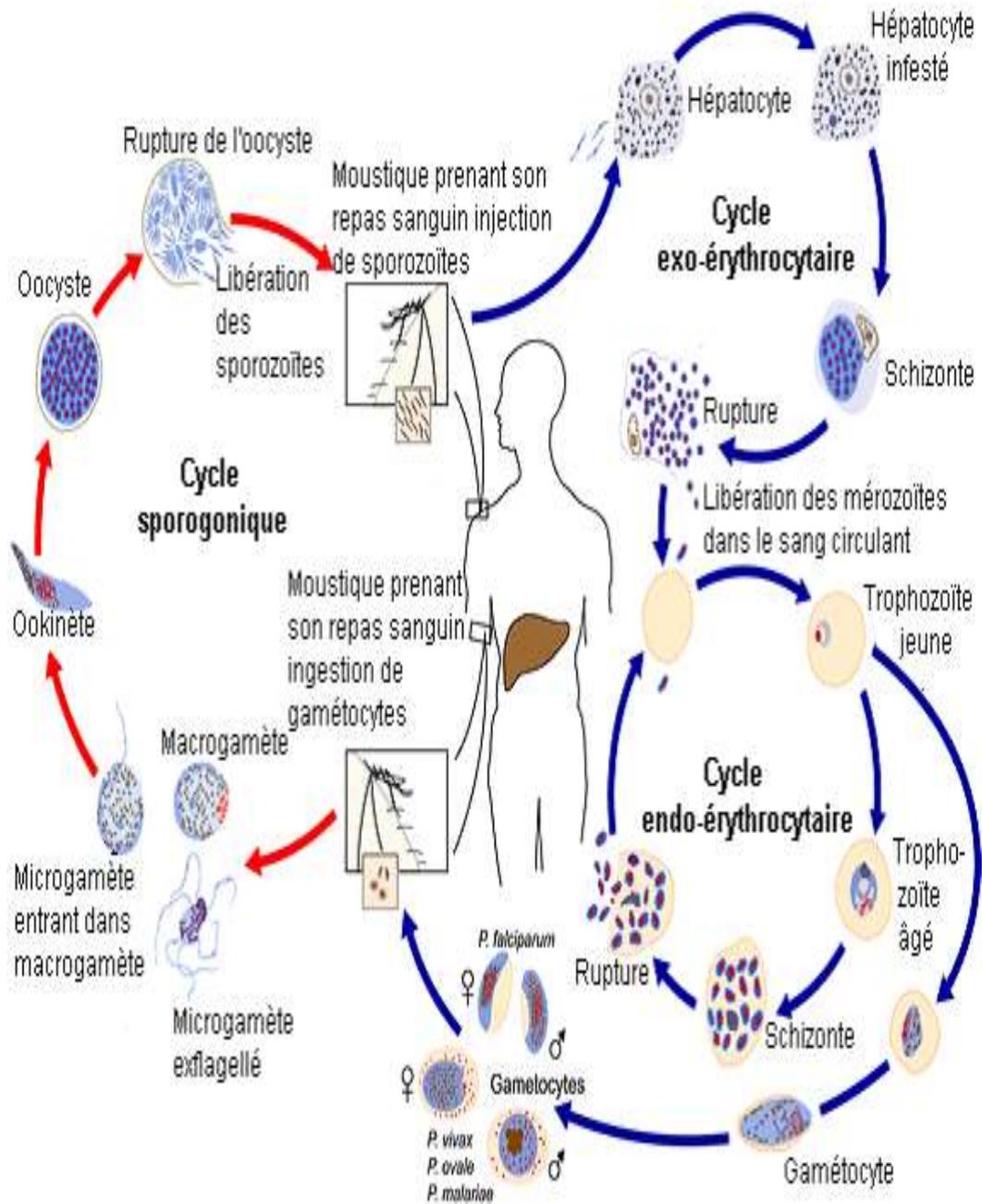


Figure 7 : Cycle évolutif du *Plasmodium* chez l'homme et le moustique [20]

II-4- MODES DE TRANSMISSION

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

On distingue ainsi :

- le paludisme transfusionnel : bien connu, ce type de paludisme devrait justifier la chimio prévention antipalustre presque systématique, administrée à l'occasion de toute transfusion sanguine ;
- le paludisme congénital ou transplacentaire : il s'agit d'une infestation parasitaire transmise de la mère au fœtus, *in utero*, par voie transplacentaire[16] ;
- le partage de seringues souillées par du sang parasité chez les toxicomanes ;
- les accidents au laboratoire avec du sang parasité.

II-5-REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de la pauvreté et touche 97 pays dans le monde (**figure 8**). En 1950, il a été éradiqué d'une grande partie de l'Europe, de l'Amérique centrale et du sud. Il est surtout redoutable en zone tropicale où l'on retrouve *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme grave [91; 92].

II-5-1-En Europe

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

II-5-2-En Amérique

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

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

II-5-3-En Océanie

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

II-5-4-En Asie

Le paludisme sévit intensément avec comme espèces prédominantes :

- *Plasmodium falciparum*, présent en Asie du sud et du sud-est ;
- *Plasmodium vivax*, présent dans toute la partie tropicale ;
- *Plasmodium malariae*, présent en Iran [53].

On rencontre des souches de *Plasmodium* multi-résistantes, entre autre *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine et aux dérivés de l'artémisinine en Asie du sud-est [39;40;84;104].

II-5-5-En Afrique

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

- *Plasmodium falciparum*, qui est surtout retrouvé en Afrique sub-saharienne ;

- *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* [23].

II-5-6-En Côte d'Ivoire

Le paludisme est hyper-endémique (indice splénique et indice plasmodique compris entre 51 et 75%) en Côte d'Ivoire. La transmission se fait de manière permanente au cours de l'année avec des recrudescences au cours des saisons de pluies.

Le principal parasite présent dans 95 à 99% des cas est *Plasmodium falciparum*. Ensuite vient *Plasmodium malariae* avec 3 à 4,2% des cas [28]. Le vecteur le plus fréquent est *Anopheles gambiae*.

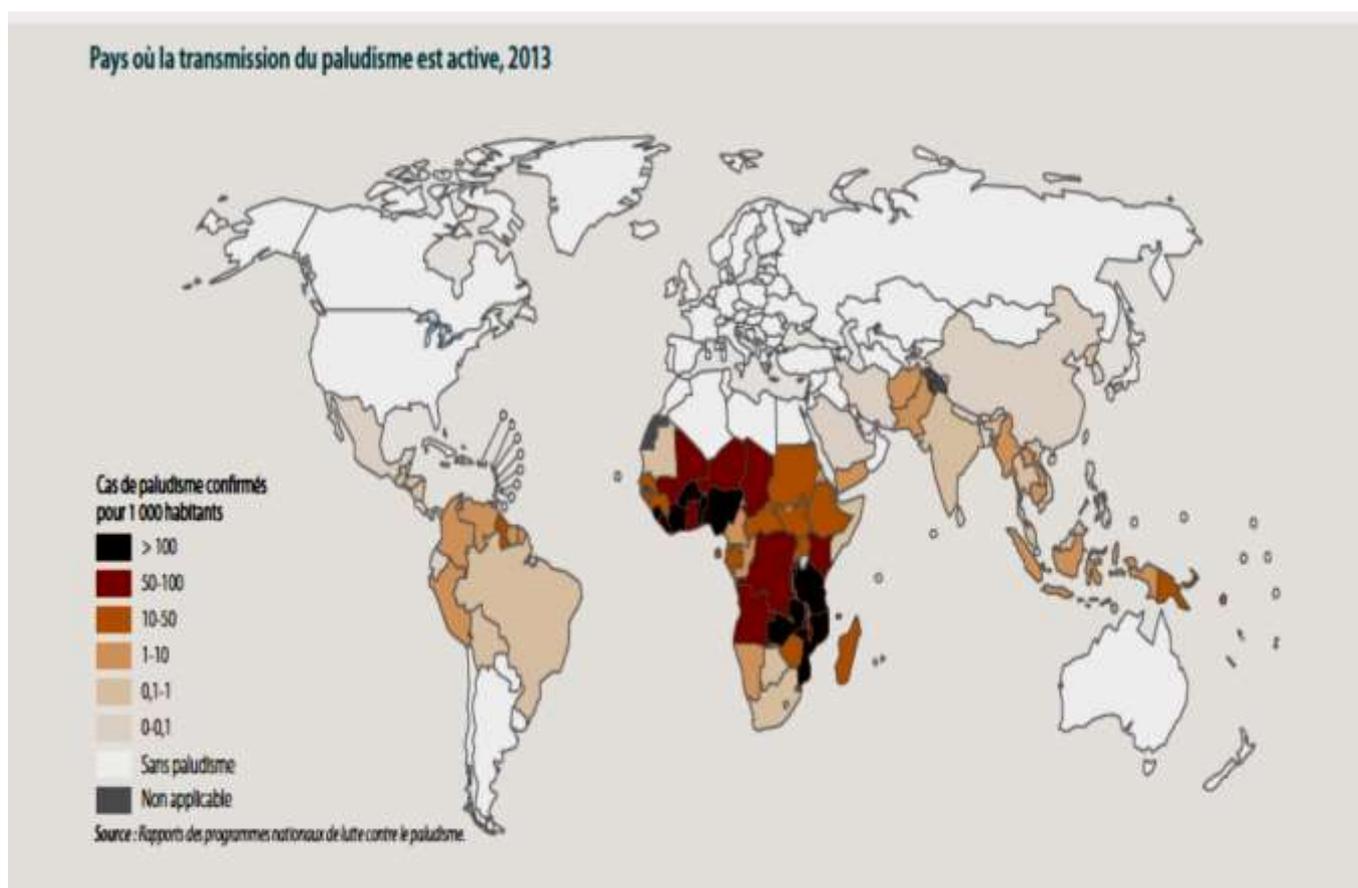


Figure 8: Pays où la transmission du paludisme est active 2013 [91]

II-6-IMMUNITÉ DANS LE PALUDISME

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

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

Un sujet prémuni est porteur d'hématozoaires mais ceux-ci restent en nombre limité dans le sang et seront à l'origine de production d'anticorps permettant au sujet de se défendre contre les signes cliniques de la maladie. Cette prémunition

s'acquiert au prix d'infestations répétées lorsqu'on vit en zone d'endémie, mais disparaît en deux ans lorsqu'on quitte la zone d'endémie.

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

- la capacité de l'enfant à produire ses propres anticorps ;
- la qualité de son alimentation [65].

III-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME

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

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

III-1- ACCES PALUSTRE SIMPLE

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

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

La *splénomégalie* et l'*hépatomégalie* témoignent de l'hyperactivité de ces organes. La rate, par ses formations lymphoïdes, participe à la synthèse des anticorps et phagocyte les hématies par ses histiocytes. Le foie intervient

également dans la phagocytose par ses cellules de Küpffer et transforme l'hémoglobine libérée en bilirubine, d'où la fréquence d'un subictère.

III-2- L'ACCES PERNICIEUX PALUSTRE

Il relève exclusivement de *P. falciparum* dont la schizogonie érythrocytaire s'effectue dans les capillaires viscéraux profonds (reins, rate, foie, poumon, cœur, cerveau).

Cette multiplication rapide et massive du *Plasmodium* dans les capillaires entraîne une anoxie des viscères, en particulier du cerveau.

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

En effet, les érythrocytes inpaludées perdent leur déformabilité en émergent à leur surface des protubérances. Ces érythrocytes infestés surtout au stade tardif de leur maturation adhèrent aux cellules épithéliales, c'est la cytoadhérence. Autour de cette hématie parasitée, s'organisent en rosette d'autres hématies saines et éléments du système de phagocytes mononucléés, créant de ce fait une micro obstruction avec ses conséquences tant sur le métabolisme cérébral que sur la synthèse des neuromédiateurs. C'est la séquestration vasculaire.

Par ailleurs, la présence du parasite chez l'hôte déclenche des réactions de défense organique caractérisée par la libération importante des cytokines par le biais du tumor necrosis factor (TNF). Ces cytokines vont aggraver les perturbations mécaniques citées plus haut (perte de la déformabilité globulaire) : c'est le stress oxydant [68].

CHAPITRE II : DIAGNOSTIC DU PALUDISME

I- DIAGNOSTIC CLINIQUE DU PALUDISME

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression, leur gravité et dépendent à la fois de l'espèce plasmodiale, de la réceptivité génétique et de l'état immunitaire du sujet. Plusieurs formes cliniques sont observées [33].

I-1- ACCES SIMPLE

I-1-1-Accès de primo-invasion

Généralement, cet accès se présente sans signes de gravité. Mais à tout moment cette bénignité peut brusquement évoluer vers l'accès pernicieux. L'accès de primo invasion débute brusquement, parfois après une brève période d'asthénie, par une fièvre à 39°-40°C, continue, accompagnée de *céphalées* frontales, de *myalgies* très vives, de *diarrhée*, de *vomissement*, et souvent d'un *herpès naso-labial*.

Les jours suivants, la fièvre persiste, en plateau, ou prend un caractère irrégulier, rémittent, les accès étant précédés de frissons et suivis de sueurs. *L'état général s'altère* (prostration, obnubilation), les signes digestifs s'aggravent : inappétence totale, diarrhée, vomissements parfois bilieux qui, s'ajoutant aux sueurs profuses, peuvent entraîner une déshydratation importante (surtout chez l'enfant). Il peut apparaître un subictère ou même un ictère et une hépatomégalie douloureuse. Les urines sont rares et foncées avec parfois présence d'albumine.

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

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

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

↳ *vers la survenue d'un accès pernicieux [10].*

I-1-2-Accès intermittent

L'accès intermittent est typique dans les affections à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* et est dû au réensemencement des hématies par des mérozoïtes issus des « corps bleus » intra-hépatiques. Cet accès palustre peut se répéter pendant des mois voire des années mais pas avec *P. falciparum* s'il est traité correctement et en l'absence de réinfestation.

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

- Stade de frissons :

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

- Stade de chaleur :

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

- Stade de sueurs :

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

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

L'évolution est favorable sous traitement [34].

I-2-PALUDISME GRAVE OU ACCES PERNICIEUX

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

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

Les critères de gravité du paludisme selon l'OMS [92] sont les suivants :

- 1- Neuropaludisme (score de Glasgow < 9) ;
- 2- Trouble de la conscience (score de Glasgow < 15 et > 9) ;
- 3- Convulsions répétées (< 1/24 heures) ;
- 4- Prostration ;
- 5- Syndrome de détresse respiratoire ;
- 6- Ictère (clinique) ;
- 7- Acidose métabolique (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l) ;
- 8- Anémie grave (Hg < 5 g/dl ou Hte < 15 %) ;

9- Hyperparasitémie (> 4 % chez les sujets non immuns ou > 20 % chez les sujets immuns) ;

10- Hypoglycémie (< 2,2 mmol/l) ;

11- Hémoglobinurie macroscopique ;

12- Insuffisance rénale :

- adulte : diurèse < 400 ml/kg/24 h ou créatinémie > 265 µmol/l ;

- enfant : diurèse < 12 ml/kg/24h ou créatinémie élevée pour l'âge ;

13- Collapsus circulatoire (TAS < 50 mmHg avant 5 ans, TAS < 80 mmHg après 5 ans) ;

14- Hémorragie anormale ;

15- Œdèmes pulmonaires (radiologique).

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

I-3-PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF

Aussi appelé cachexie palustre, il survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations palustres massives et répétées et ne se soumettant pas à un traitement ou à une chimioprophylaxie efficace [10].

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

Le tableau clinique est marqué par :

- une anémie qui entraîne une pâleur ;
- une fièvre avec une température allant de 37,5 à 38,5°C ;
- une asthénie ;
- une anorexie ;

- une splénomégalie ;
- des œdèmes des membres inférieurs ;
- un souffle systolique anorganique ;
- un retard staturo-pondéral chez l'enfant ;
- un amaigrissement chez l'adulte.

Le diagnostic repose sur :

- ✓ l'hémogramme, qui confirme l'importance de l'anémie, relève une leucopenie, une thrombopénie ;
- ✓ l'électrophorèse des protéines, qui montre une hypergammaglobulinémie avec élévation des IgM et surtout des IgG spécifiques ;
- ✓ le sérodiagnostic, qui décèle un taux élevé d'anticorps antiplasmodiaux.

En cas de traitement spécifique, la guérison est lente mais spectaculaire, sinon les troubles disparaissent lentement parallèlement à l'installation de l'immunité [67].

I-4-FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE

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

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

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

- Une hémoglobinurie ;
- Des vomissements bilieux ;
- Des urines rares et rouge porto ;

- Une hypertension artérielle ;
- Un ictère.

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

La parasitémie est faible ou le plus souvent nulle, ce qui distingue ce syndrome d'un accès pernicieux. Le pronostic étant très sombre, la prise en charge de ces patients doit être rapide par une réanimation avec exsanguino-transfusion ou épuration extra rénale. Chez ces patients, la quinine est formellement contre indiquée ; de même que tout autre produit susceptible d'entraîner ces mêmes effets [60].

II-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME

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.

II-1- DIAGNOSTIC DE PRESOMPTION

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

II-1-1- Hémogramme

Il met en évidence :

- Une anémie hémolytique associée à une baisse de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine, avec *P. falciparum* en général ;
- Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et à monocytes dans l'accès palustre grave à *P. falciparum* chez l'enfant ;

- Une leucopénie dans les accès de reviviscence et au cours du paludisme viscéral évolutif ;
- Une thrombopénie.

II-1-2- Examens biochimiques

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.

II-2-DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

II-2-1-Diagnostic direct

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

- ❖ la goutte épaisse ;
- ❖ le frottis sanguin mince ;
- ❖ Le QBC ;
- ❖ Le test immunochromatographique ou test rapide ;
- ❖ La technique de PCR [22].

II-2-1-1-Goutte épaisse

▪ Principe

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

▪ **Technique de la goutte épaisse**

- Sur une lame porte-objet dégraissée, 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 pailasse.
- La lecture se fait au grossissement $\times 100$ (à l'immersion) [1].

II-2-1-2- Frottis sanguin

▪ **Principe**

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

▪ **Technique**

- Il consiste à déposer une petite goutte de sang (1 μ L) sur une lame porte-objet dégraissée. Ce sang provient de la pulpe du doigt ou d'une ponction veineuse.
- Placer de façon inclinée (45°) une deuxième lame au contact de la goutte de sang et laisser le sang s'étaler dans le dièdre ainsi formé.
- Puis, faire glisser d'un geste rapide et précis, la deuxième lame vers l'extrémité de la première lame. Le sang s'étale en formant une couche mince homogène

avec des franges. Agiter vigoureusement le frottis pour éviter d'avoir des hématies crénelées.

- Le frottis est ensuite fixé au méthanol, puis laisser sécher à température du laboratoire.
- Colorer ensuite au Giemsa dilué au 1/10^{ème} pendant 10 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.

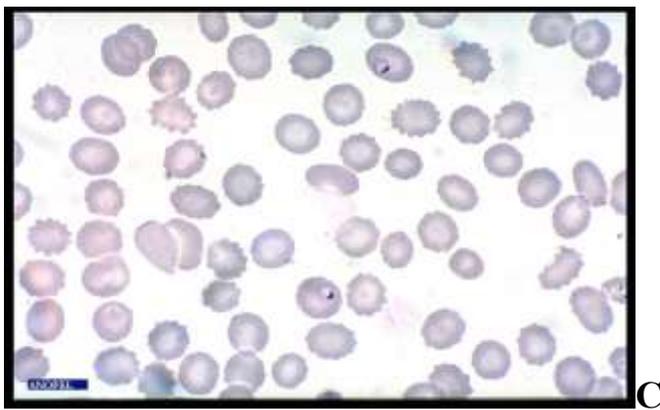
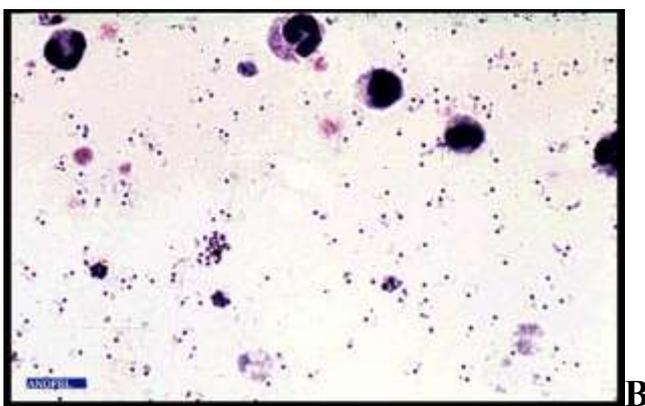


Figure 9: Frottis mixte (A), goutte épaisse (B), frottis sanguin (C) [118]

II-1-2-3-QBC test : Quantitative Buffy Coat

■ Principe

Cette technique consiste à concentrer les hématies parasitées par centrifugation à haute vitesse dans un tube à hémocrite contenant de l'acridine orange et un anticoagulant (EDTA). 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 trs/mn pendant 5 minutes.

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

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

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

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

Ils permettent de mettre en évidence des antigènes parasitaires.

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

Les qualités et la facilité d'utilisation des tests rapides permettent de les intégrer dans les procédures de prise en charge des malades dans les programmes de dépistage [55].

II-1-2-5-Technique de PCR ou biologie moléculaire

C'est une méthode très sensible qui détecte des séquences d'acides nucléiques spécifiques du *Plasmodium*. C'est une technique de biologie moléculaire très pointue.

En aucun cas, elle ne peut être utilisée pour un diagnostic d'urgence. Elle est très coûteuse, et est réservée aux laboratoires de recherche, en particulier, pour la recherche fondamentale sur la mutation des gènes du parasite impliqués dans l'apparition des résistances aux antipaludiques de synthèse [35].

II-2-2-Diagnostic indirect

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

Tests sérologiques

Ce sont des tests de mise en évidence indirecte de la présence du *Plasmodium* dans un organisme. Ils permettent de faire le diagnostic du paludisme, non par la

recherche directe du parasite, mais par la mise en évidence des anticorps antipaludéens fabriqués par l'organisme infesté par le parasite [36].

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

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

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

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

➤ **Immunofluorescence Indirecte (IFI)**

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

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

Une sérologie positive veut donc dire que l'organisme est ou a été en contact avec le parasite et lorsque le test est négatif, cela n'exclut pas un paludisme.

➤ **Technique ELISA**

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

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

CHAPITRE III :

TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES

I-MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

Les antipaludiques sont des médicaments actifs vis-à-vis de l'infestation de l'organisme par *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*.

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

- Les schizontocides ;
- Les gamétocytocides (**Tableau I**).

Tableau I: Classification des médicaments antipaludiques [57]

Origine	Classes	Molécules (exemples)	Sites et modes d'action
Antipaludiques naturels	Alcaloïdes du quinquina	Quinine	Schizontocides actifs sur les throphozoïtes endoérythrocytaires
	Qinghaosu	Artémisinine	
Antipaludiques dérivés et produits de synthèse	Dérivés de l'artémisinine	Artésunate, Artéméther	Schizontocides actifs sur les throphozoïtes endoérythrocytaires
		Dihydroartémisinine	
		Artéether	
	4 Amino quinoléines	Chloroquine	Schizontocides actifs sur les formes érythrocytaires du <i>plasmodium</i>
		Amodiaquine	
		Pipéraquline	
	Arylamino-alcools	Halofantrine	Schizontocides actifs sur les formes endoérythrocytaires du <i>plasmodium</i>
		Luméfantrine	
		Méfloquine	
	Antifoliques et Antifoliniques	Sulfamides (sulfadoxine, sulfalène, sulfaméthoxazole)	Schizontocides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydroptéroate synthétase
		Sulfones (dapsoné)	
		Pyriméthamine	Schizontocides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydrofolate réductase
	Naphtoquinones	Atovaquone	Schizontocides (Inhibe la synthèse de l'ATP dans la mitochondrie)
8-Amino-quinoléines	Primaquine	Gamétocytocides, Schizontocides	
	Tafénoquine		
Antibiotiques	Cyclines	tétracycline, doxycycline	Schizontocides
	Macrolides	erythromycine, clindamycine, spiramycine, azithromycine,	
	Fluoroquinolones	ofloxacine	

I-1-SCHIZONTOCIDES

Ces médicaments sont actifs sur les formes endo-érythrocytaires du cycle schizogonique. Ils regroupent la quasi-totalité des médicaments antipaludiques.

I-1-1-Schizontocides d'origine naturelle

➤ La quinine

Antipaludique naturel extrait d'un alcaloïde de l'écorce de *quinquina*, la quinine est un schizontocide intra-érythrocytaire d'action rapide, active sur toutes les espèces plasmodiales. Elle a une faible activité gamétocytoïde et se présente sous forme de sels dans différentes spécialités : Quinimax[®] ; Arsiquinoforme[®] ; Surquina[®].

➤ L'artémisinine ou Qinghaosu

Le qinghaosu a été extrait des feuilles d'une armoise, *Artemisia annua L.*, en Chine en 1971. C'est un sesquiterpène lactone peroxyde. Il possède une activité schizontocide et est actif sur les stades intra-érythrocytaires. Les dérivés de l'artémisinine sont utilisés en association avec d'autres antipaludiques dans les Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine (CTA). Ils sont également utilisés en monothérapie sous forme injectable (Arthéméther dans Paluther[®]) et suppositoire (Artésunate dans Plasmotrim[®]).

I-1-2-Schizontocides synthétiques

➤ Les 4 amino quinoléines

Ce sont des antipaludiques de synthèse. Ils constituent le groupe le plus largement utilisé du fait de leur bonne tolérance, de leur efficacité et de leur faible coût. Cependant, ils souffrent de l'existence de phénomènes de résistance.

Ce sont :

● **La chloroquine**

C'est un schizontocide d'action rapide et prolongée, actif sur les formes intra-érythrocytaires. Il existe des souches de *Plasmodium* résistant à la chloroquine. En Côte d'Ivoire, le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique ne recommande plus l'usage de ce médicament. La chloroquine existait sous forme de sels dans les spécialités suivantes : Nivaquine[®] ; Resochine[®] ; Ciphaquine[®].

La chloroquine a été retirée du marché sur recommandation de l'OMS dans tous les pays où une résistance des parasites a été constatée. Sa seule utilisation aujourd'hui se justifie en association dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

● **L'amodiaquine**

C'est un schizontocide intra-érythrocytaire qui possède une bonne et rapide absorption digestive. L'amodiaquine est utilisée en association avec l'Artésunate dans les CTA : Camoquin Plus[®] ; Co-Arsucam[®].

● **La pipéraquline**

Sous forme de phosphate, la pipéraquline est utilisée en association avec la dihydroartémisinine dans la spécialité Duo-Cotexcin[®]. Cette association est active sur les schizontes et les gamétocytes.

➤ **Les arylaminoalcools**

Ce sont des antimalariques de synthèse dont la structure est proche de la quinine. Un grand nombre de molécules a été testé sur les souches résistantes, mais la méfloquine et la luméfántrine sont les plus performantes et les mieux connues actuellement.

●La méfloquine

Elle est active sur *P. falciparum* chloroquinorésistant ou non, ainsi que sur les autres souches résistantes et autres antimalariques. On la trouve dans les spécialités suivantes : Lariam[®] ;Méphaquin[®].

La méfloquine est contre-indiquée chez la femme enceinte et chez l'enfant de moins de 3 mois (5kg de poids corporel).

●L'halofantrine

C'est un schizontocide puissant actif sur les quatre premières espèces plasmodiales (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax* et *P. malariae*).

Comme spécialité, on peut citer Halfan[®] aujourd'hui retirée du marché.

●La luméfantrine

C'est un schizontocide utilisé en association avec les dérivés de l'artémisinine (l'Artéméther) dans la spécialité Coartem[®].

●Les antifoliques

Ils regroupent des sulfones et des sulfamides. Ce sont des schizontocides d'action lente. Ces médicaments empêchent l'hématozoaire de transformer l'acide para-aminobenzoïque en acide folique. Ils possèdent une activité antipaludique modeste et sont généralement utilisés en association avec d'autres molécules antipaludiques.

●Les sulfamides :

- La sulfadoxine

La sulfadoxine seule n'est pas suffisamment efficace contre les parasites du paludisme. Elle est utilisée comme potentialisateur de la pyriméthamine dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant.

- La sulfaméthopyrazine

Retrouvée dans la spécialité Sulfalène®

●Les sulfones

Essentiellement représentés par la Diaminodiphénylsulfone (Dapsone®), les sulfones sont utilisés seuls comme anti lépreux.

Les antipaludiques issus de l'association des antifoliques et de la pyriméthamine sont : Fansidar® (sulfadoxine-pyriméthamine) ; Metakelfin® (sulfaméthopyrazine-pyriméthamine).

➤ Les antifoliniques

Les antifoliniques regroupent le proguanil et la pyriméthamine qui possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques et un mécanisme d'action identique. Ce sont des schizontocides intra-érythrocytaires.

Ils ont une action lente et déploient leur action par inhibition de la dihydrofolate réductase de l'hématozoaire.

●La pyriméthamine

C'est un schizontocide intra-érythrocytaire dérivé de la diamino-pyrimidine. Elle possède une action prolongée. On l'utilise en traitement curatif d'une prise unique dans des associations synergiques : Fansidar®, Metakelfin®.

Certaines spécialités sont utilisées seules en traitement préventif à la posologie d'un comprimé par semaine.

●Le proguanil

Le proguanil est une prodrogue dont l'absorption digestive est importante et rapide. Sa métabolisation hépatique libère le cycloguanil qui est la forme active. Il est essentiellement utilisé en prophylaxie à la dose journalière de 200 mg chez l'adulte. On le retrouve dans la spécialité : Paludrine® ; Savarine® (en association avec la chloroquine).

➤ **Les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (CTA)**

Les dérivés de l'artémisinine sont semi-synthétiques liposolubles ou hydrosolubles. Ce sont surtout l'Artéméther (liposoluble), l'Artésunate (hydrosoluble) et la Dihydroartémisinine (hydrosoluble). A ceux-ci s'ajoutent d'autres dérivés testés dans le monde à savoir : Artémotil (Pays-bas), alfa-bêta artéether (Inde), atéflène et artélinat (Etats unis d'Amérique) [72].

Cependant en réponse à l'augmentation de la résistance aux antipaludiques, l'OMS recommande aux pays qui observent une résistance aux monothérapies classiques, telles que la chloroquine, l'amodiaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine, l'utilisation des associations thérapeutiques, notamment celles qui contiennent des dérivés de l'artémisinine, contre le paludisme à *P. falciparum*. On peut citer comme association : Artéméther-Luméfantrine (Coartem[®]) ; Artésunate-Amodiaquine (Co-Arsucam[®]) ; Artésunate-Sulfaméthopyrazine/Pyriméthamine (Co-Arinate[®]) ; Artésunate-Méfloquine (Artequin[®]) ; Dihydroartémisinine-Pipéraquline (Duo-Cotecxin[®]).

I-2-GAMETOCYTOCIDES

Ce sont les amino-8-quinoléines. Ils agissent en inhibant la transformation des gamétocytes du sang humain en gamètes chez le moustique. Ils entravent le cycle sporogonique et bloquent la transmission de l'espèce plasmodiale. Ces antipaludiques présentent de nombreux effets secondaires, d'où la restriction de leur usage. Comme molécules, nous avons : la Primaquine, la Tafénoquine. La Primaquine était retrouvée dans les spécialités : Primaquine[®] ; Rhodoquine[®] ; Quinocide[®].

Les dérivés de l'artémisinine possèdent également des propriétés gamétocytocides.

II- 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 un nouveau schéma thérapeutique pour la prise en charge du paludisme.

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

II-1-1-En cas de paludisme simple

Le médicament antipaludique de première intention est l'une des combinaisons fixes pendant trois (3) jours consécutifs par voie orale à savoir :

-Artésunate + Amodiaquine à la posologie de 4 mg/kg/j d'artésunate et 10 mg/kg/j d'amodiaquine base.

-Artéméther + Luméfantrine (6 doses) à la posologie de 4 mg/kg /j d'Artéméther et 24 mg/kg/j de Luméfantrine.

Par ailleurs, en cas de contre-indication, d'échec ou de non disponibilité des deux combinaisons recommandées, on a recours à 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.

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

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

- la Dihydroartémisinine + Pipéraquline (DHA+PPQ) à la posologie de 4mg/kg de DHA plus 18 mg/kg de PPQ par jour pendant 3 jours consécutifs [30].

Cas particulier

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

II-1-2-En cas de paludisme grave

L'antipaludique recommandé est l'Artésunate injectable, ou l'Artéméther injectable ou la Quinine injectable.

- l'artésunate injectable sera administré à la posologie de 2,4 mg/kg en intraveineuse pendant 7 jours selon le schéma suivant :

- J1-J7 une dose (2,4 mg/kg) toutes les 24 heures

En dehors du premier jour, les injections doivent être espacées de 24 heures pour les autres jours.

- l'artéméther injectable sera administrée à la posologie de :

- chez l'enfant : 3,2 mg/kg de poids en intramusculaire dès l'admission, puis 1,6 mg/kg par jour pendant 5 jours.

- chez l'adulte : 160 mg en intramusculaire le premier jour puis 80 mg les jours suivants pendant 5 jours.

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

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

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

Cas particulier

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

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

En cas de paludisme viscéral évolutif ou de splénomégalie palustre hyperactive, le traitement repose sur l'utilisation des combinaisons Artésunate + Amodiaquine ou Artéméther + Luméfantrine en une cure, puis l'utilisation de la sulfadoxine-pyriméthamine en une dose tous les 15 jours pendant 6 mois [30].

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

Les CTA à utiliser est la combinaison Artésunate + Amodiaquine à la posologie de 4 mg/kg/j d'Artésunate et 10 mg/kg/j d'Amodiaquine ou Artéméther + Luméfantrine à la posologie de 4 mg/kg /j d'Artéméther et 24 mg/kg/j de Luméfantrine pendant 3 jours consécutifs. En cas d'apparition de signes de gravité (hyperthermie, vomissements répétés, convulsions, troubles neurologiques), il faut référer au centre de santé le plus proche.

CHAPITRE IV :
GENETIQUE ET PREVENTION

I-DIVERSITE GENETIQUE DU *PLASMODIUM FALCIPARUM*

P. falciparum est un sporozoaire dont l'expansion mondiale aurait débuté il y a plusieurs dizaines de milliers d'années, à partir d'une petite population originelle africaine. Ses 14 chromosomes codent pour 5300 gènes dont une large proportion est dévolue à l'évasion immune et aux interactions hôte-parasite. Les parasites exhibent un important polymorphisme génétique qui est le fruit des mutations génomiques (dont le taux demeure à un niveau classique pour un eucaryote) générant de nouveaux allèles, mais surtout des nombreuses recombinaisons ou crossing-over qui se produisent au sein du moustique lors de la courte phase diploïde issue de la fécondation. Lorsqu'un moustique ingère des gamétocytes de parasites génétiquement différents, les recombinaisons méiotiques produisent ainsi un brassage des gènes à l'origine de nouvelles combinaisons alléliques et de nouveaux haplotypes. Le polymorphisme génétique est donc plus important dans les régions où la transmission du paludisme est intense, car le parasitisme humain est fréquemment polyclonal (multiparasitisme), et les recombinaisons méiotiques chez le moustique après repas sanguin surviennent alors fréquemment entre des parasites génétiquement différents. Il apparaît au contraire limité dans les zones de faible transmission.

De nouvelles souches de *P. falciparum* génétiquement différentes peuvent en outre être importées par des personnes infectées voyageant depuis les régions voisines. Les flux de population humaine et l'isolement géographique sont donc également des facteurs accroissant la diversité génétique au sein d'une population parasitaire.

A l'inverse, la diversité génétique des populations de *P. falciparum* peut être diminuée par divers types de pression de sélection, immune (chez l'homme comme chez le moustique), ou médicamenteuse, qui sélectionnent alors les parasites hébergeant des mutations conférant un degré suffisant de résistance [106].

II- CHIMIORESISTANCE

L'OMS définit la chimiorésistance comme étant "l'aptitude d'une souche à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinaires recommandées mais comprises dans les limites de la tolérance du sujet"

Pour des raisons historiques et pratiques, la définition de la résistance est donc essentiellement clinique et parasitologique [104].

II-1-HISTORIQUE ET ACTUALITE

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

La chloroquine a fait son apparition après la seconde guerre mondiale. Efficace, rapide et bon marché, elle s'est imposée comme un incontournable antipaludique. Cependant, dès les années 1950, la chloroquinorésistance est apparue simultanément le long de la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge et celle entre le Panama et la Colombie. Cette chimiorésistance va plus tard se propager dans toute l'Asie du Sud-est et l'Amérique du Sud, migrer vers l'Afrique orientale dans les années 1970, puis se répandre dans toute l'Afrique dans les années 1990 [104]. De même, la résistance à la pyriméthamine a été détectée à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge dans les années 1960 et s'est ensuite propagée à d'autres régions d'Asie et d'Afrique [104].

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 [82].

Des taux de chloroquinorésistance élevée ont été rapportés dans le pays. Ainsi à Aboisso un taux d'échec thérapeutique de *P. falciparum* à la chloroquine de plus de 50% fut rapporté en 2000 [101]. Face à cette baisse d'activité de la chloroquine sur les isolats de *P. falciparum*, il a été procédé à son remplacement

dans le traitement de première intention du paludisme non compliqué ainsi que dans la chimioprévention par l'utilisation étendue des anti-malariques alternatifs, notamment l'association pyriméthamine-sulfadoxine.

En pratique cette recommandation n'était pas observée dans toute sa rigueur, et la chloroquine continuait d'être utilisée au sein de nos populations [37].

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

Notons également une récente émergence de souches résistantes aux dérivés de l'artémisinine dans l'Ouest du Cambodge [39; 40; 84; 102]. Aussi il a été découvert un cas de résistance aux dérivés de l'artémisinine en Guinée Equatoriale.

Tableau II : Evolution de chloroquinorésistance en Côte d'Ivoire [117]

ANNEE D'ETUDE	SITE D'ETUDE	AUTEURS	RESULTATS
1988	Abidjan	Kone M.	30 % (CQR)
1989	Abidjan	Penali & al.	29 % (CQR)
1989	Daloa	Penali & al.	19 % (CQR)
1992	Taï	Henry & al.	30 % (CQR)
1993	Abidjan	Penali & al.	16 % (CQR)
1994	Adzopé	Adjetey & al.	68 % (CQR)
1995	Man	Memain	12,75 % (CQR)
1998	Abengourou	Penali & al.	15 % (ET)
1998	Bouaké	Séry & al.	9,9 % (ET)
1999	Yamoussoukro	Krelo	6,35 % (ET)
1999	Korhogo	Assoumou & al.	15 % (ET)
2000	Bouaké	Penali & al.	17,3 % (ET)
2000	Bondoukou	Adou & al.	10,3 % (ET)
2000	Danané	Ouhon & al.	16,93 % (ET)
2000	Grand Lahou	Ouhon & al.	24 % (ET)
2001	Abidjan	Penali & al.	16 % (ET)
2002	Tiassalé	Penali & al.	9,84 % (ET)
2003	Ayamé	Ouhon & al.	63,64 % (ET)
2004	Aboisso	Menan & al.	60 % (ET)

CQR : Chloroquino résistance (résistance parasitologique et/ou clinique)

ET : Echec thérapeutique (clinique)

II-2- TESTS DE RESISTANCE DES PLASMODIUMS AUX ANTIPALUDIQUES

Quatre approches méthodologiques permettent d'évaluer la chimiorésistance du *Plasmodium* dans une zone géographique donnée. Ce sont les tests d'efficacité thérapeutique ou tests *in vivo*, les tests de chimiosensibilité *in vitro*, les tests moléculaires d'étude des gènes impliqués dans la résistance et les tests de biodisponibilité par dosage des antipaludiques dans le sang du malade [9].

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

Le principe des tests de chimiosensibilité *in vitro* (paludogramme) consiste à mesurer la réponse du *Plasmodium* en culture en présence de concentrations croissantes de médicaments antipaludiques en dehors des contextes pathologiques et immunologiques de l'organisme hôte [9; 14]. 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 (HRP 2);
- le test de cytométrie en flux;
- le test de microfluorimétrie (Picogreen, Sybrgreen) [11;14].

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 [11; 41].

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

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

Depuis 2001, l'OMS recommande un seul protocole standardisé dans le monde entier dont l'objectif prioritaire est de fournir des données factuelles pour éclairer l'élaboration de lignes 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 [94; 95].

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

Ce protocole qui tient compte à la fois des réponses cliniques et parasitologiques exige une durée minimale de suivi de 14 jours dans les régions à transmission intense et de 28 voire 42 jours dans celles à faible et moyenne transmission. En cas de suivi de 28 voire 42 jours, des tests moléculaires devront être réalisés afin

de distinguer une recrudescence parasitologique d'une réinfestation. Le seuil de densité parasitaire minimal pour l'inclusion dans un test *in vivo* est habituellement de 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 [115].

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

Au terme du délai imparti pour le suivi des patients (28 à 42 jours), l'évolution clinique et parasitologique du malade est classée en quatre types de réponses [95]: 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) [94].

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 [95; 115].

Tableau III: Classification des réponses au traitement [94]

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

II-2-3 Tests moléculaires

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

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. La PCR se fait, soit par séquençage, soit par digestion enzymatique, au niveau des sites de restriction d'un fragment d'ADN plasmodial amplifié. Cette amplification se fait à l'aide d'amorces spécifiques en présence d'une polymérase. On peut ainsi définir le caractère sauvage ou muté du gène et éventuellement corréler la proportion d'isolats mutés au niveau de résistance de *P. falciparum* à un antipaludique donné [9].

II-2-4 Tests de biodisponibilité

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

spectrophotomètre de la concentration de l'antipaludique peut aussi être réalisé. Mais, cette méthode est beaucoup moins sensible et moins spécifique que la CLHP [9].

III- PREVENTION

Elle comporte actuellement deux volets complémentaires :

- la chimioprophylaxie ;
- la lutte anti-vectorielle.

III-1- CHIMIOPROPHYLAXIE

Elle consiste, pour un sujet "à risque", en la prise quotidienne ou hebdomadaire d'un médicament antipaludique donné par voie orale de façon à éviter les accès palustres.

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

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

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

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

- Chez les personnes transfusées, il est recommandé un traitement antipaludique suivi d'un contrôle.

- Chez les sujets provenant des zones non inpaludées, pour les séjours de moins de 6 mois en zone d'endémie palustre, il est recommandé d'administrer un traitement préventif à base Proguanil+Atovaquone (Malarone®), Méfloquine (Lariam®) ou doxycycline [30].

III-2- LUTTE ANTI-VECTORIELLE

Elle a pour but de réduire, ou mieux, de supprimer la transmission du parasite dans une collectivité. Elle est primordiale dans la lutte contre le paludisme et porte sur deux axes principaux : la prévention individuelle et la prévention collective [18; 107].

III-2-1- Prévention individuelle

Elle consiste à éviter à l'homme d'être piqué par les moustiques vecteurs.

On a recours à diverses méthodes :

- utilisation des grillages fins aux portes et aux fenêtres ;
- port d'habits protecteurs (couvrant au maximum la surface corporelle) dès le crépuscule ;
- utilisation des répulsifs ou de tortillons insecticides (tout en limitant le recours aux insecticides à une utilisation en extérieur ou dans des pièces aérées afin de réduire leurs éventuels effets d'irritation des voies respiratoires et les allergies) ;

- installation de rideaux imprégnés d'insecticide aux fenêtres, aux portes et aux niveaux des espaces qui séparent le toit des murs.

L'utilisation de moustiquaires ou rideaux imprégnés de pyréthrinoïdes synthétiques est une stratégie très importante dans la prévention. Cette forme de lutte contre les moustiques devrait être menée au niveau des villages et intégrée dans un programme élargi de soins de santé primaire. Dans plusieurs provinces de Chine, l'utilisation de ces moustiquaires a permis une baisse de 87 % de cas de paludisme.

D'autres mesures individuelles supplémentaires incluent l'application d'insectifuges [93].

III-2-2- Prévention collective

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

III-2-2-1- Lutte anophélienne

Elle a constitué pendant 30 ans le volet principal de la lutte antimalarique dans l'option de son éradication. La lutte contre les vecteurs a pour but de diminuer, et si possible, de supprimer la transmission du parasite dans une communauté.

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

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

Elle consiste à un drainage des points de stagnation des eaux situées autour des habitations, des boîtes de conserves, des fossés, des vieux pneus, des petits étangs etc.

La destruction des larves peut faire également appel à des méthodes biologiques telles que l'introduction des prédateurs au sein des populations de moustiques.

Ces prédateurs peuvent être des bactéries : *Bacillus thuringiensis* H-14 et *Bacillus sphaeriens* ou des poissons larvivores [19].

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

Elle fait appel à des moyens chimiques, biologiques et mécaniques :

- Pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides sur les murs intérieurs et les plafonds ou autour des habitations ;
- Parquer le bétail entre les collections d'eau et les villages afin de détourner les moustiques vers les animaux (d'autant plus que le cycle schisogonique de l'anophèle femelle ne peut plus se poursuivre chez ces animaux) [61; 96].

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

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

- Amélioration de l'habitat ;
- Drainage des eaux domestiques usées ou des périmètres irrigués;
- Remblayage et drainage des marais ;
- Reboisement dans les zones marécageuses pour dessécher la terre
- Aménagement de barrage pour démultiplier les lieux de ponte possible pour l'anophèle;
- Entretien des réseaux d'irrigation ;
- Changement de comportement des individus [15].

DEUXIEME PARTIE:
ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

I- ZONE D'ETUDE

I-1- SITES D'ETUDE

Notre étude a été réalisée à Abidjan, plus précisément dans les communes de Koumassi, Abobo et Yopougon.

Abidjan est la capitale économique de la Côte d'Ivoire et la ville la plus peuplée de l'Afrique de l'ouest francophone avec 4.395.243 d'habitants en 2014 [58].

Elle est située au sud de la Côte d'Ivoire, au bord du Golfe de Guinée et traversée par la lagune Ebrié. Elle s'étend sur une superficie de 57.735 hectares [105].

De par sa situation géographique, la ville d'Abidjan jouit d'un climat de type subéquatorial, chaud et humide, qui comporte une grande saison des pluies (avril à juillet), une petite saison des pluies (octobre à novembre), une grande saison sèche (décembre à mars) et une petite saison sèche (août à septembre).

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

Le district d'Abidjan est divisé en 13 communes dont les communes de Yopougon, Koumassi et Abobo. Au niveau de ces 3 communes, nous avons mené notre étude respectivement à la FSU-COM (formation sanitaire urbaine communautaire) de Yopougon Toits-rouges, le CSU-COM (centre de santé urbain communautaire) de Koumassi quartier Divo et le Centre Médico-social El Rapha d'Abobo.

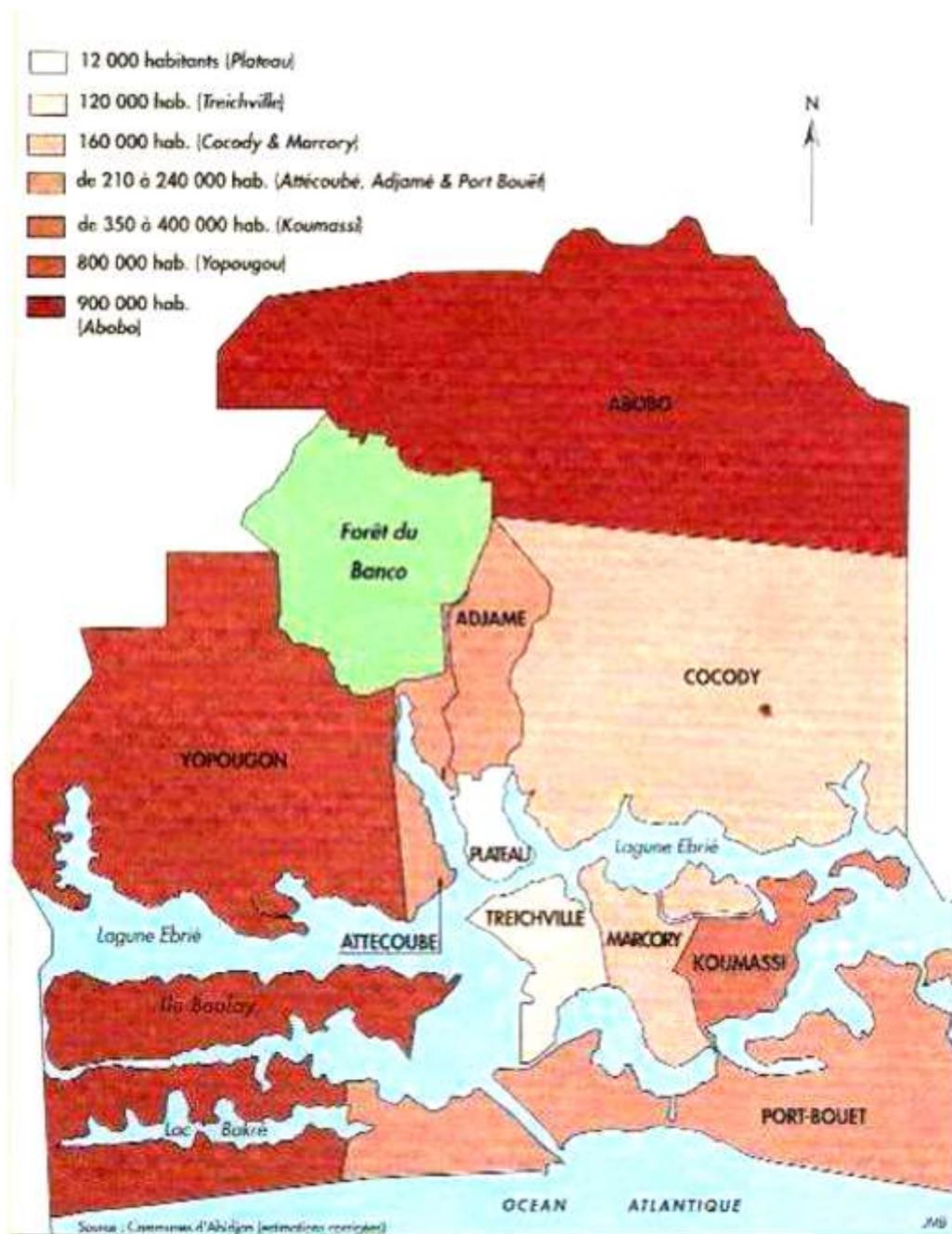


Figure 10 : Les différentes communes d'Abidjan et leur population [24]

I-2- SITUATION GEOGRAPHIQUE, DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLIMATIQUES ET NIVEAU D'ASSAINISSEMENT

❖ Koumassi

Située dans la zone sud d'Abidjan, la commune de Koumassi est une presqu'île dans la lagune Ebrié. Elle s'étend sur une superficie de 10 km² et est située à égale distance de l'aéroport international d'Abidjan, du port Autonome et du centre des affaires du plateau.

Les structures sanitaires sont :

- l'hôpital général de Koumassi (HGK) ;
- le centre antituberculeux (CAT) ;
- le service de santé scolaire et universitaire (SSSU) ;
- Cinq (5) centres de santé urbains communautaires (CSU-COM) que sont :
 - le CSUCOM Pangolin,
 - le CSUCOM cité Houphouët Boigny,
 - le CSUCOM Divo,
 - le CSUCOM Aklomianbla,
 - le CSUCOM Zoe Bruno,
- Un (1) centre de santé confessionnel de l'enfant Jésus ;
- Un (1) centre social ;
- Trente cinq (35) pharmacies privées ;
- Cinquante (50) cabinets privés de soins [31].

Dans la commune de Koumassi, la forte pluviométrie favorise la prolifération des anophèles femelles.

Au moins 3/4 des ménages évacuent les eaux de douche et lessive dans la cour, la rue, le caniveau ou la lagune. Plus de la moitié des ménages jettent les déchets solides dans les drains naturels ou caniveaux ainsi que dans une décharge

sauvage. Un ménage sur deux a de l'eau stagnante dans la cour ou à proximité du domicile [64].

❖ **Abobo**

La commune d'Abobo est l'une des 13 communes constituant le district d'Abidjan. Elle est située au nord de l'agglomération d'Abidjan, à une dizaine de kilomètres du centre-ville. Elle regroupe 28 quartiers et villages. La population de la commune d'Abobo a atteint 1.030.658 habitants en 2014 [58]. Le taux d'accroissement annuel s'élève à 2,69 %. Le territoire communal d'Abobo s'étend sur une superficie de 7.800 hectares. C'est un vaste plateau couvrant près de 31 % de sa superficie. L'altitude maximale est d'environ 125 m. Le climat de la commune d'Abobo est tropical humide avec 2.200 mm de pluie par an sur sept mois. Cette forte pluviométrie ajoutée à la précarité du niveau d'assainissement de cette localité entraîne la présence de nombreux points d'eaux stagnantes favorables au développement des anophèles, d'où une transmission permanente du paludisme [98].

La commune d'Abobo est divisée en 2 districts sanitaires :

Le district sanitaire d'Abobo-Est regroupant :

- l'hôpital général d'Abobo nord ;
- 4 formations sanitaires urbaines (FSU) à savoir :
 - FSU Communautaire Abobo Avocatier,
 - FSU Communautaire Akeïkoi,
 - FSU Abobo Sud,
 - FSU Communautaire Abobo-baoulé ;
- 4 centres de santé urbains communautaires (CSU) :
 - CSU communautaire Aboboté,
 - CSU communautaire Kennedy Klouetcha,
 - CSU communautaire Banco Sud,

●CSU communautaire Belle Cité ;

- des centres de santé que sont :

●Centre Médico-social El Rapha,

●Centre Médical Soutra,

●Centre Médical SOS,

●Centre Médical Cité Policière,

●Centre Socio Sanitaire Ange Gardien ;

- un (1) Centre Anti Tuberculeux (Centre de soins) ;

- un (1) Centre d'éducation sanitaire Aboboté.

Le district sanitaire d'Abobo-Ouest regroupe :

- des formations sanitaires urbaines :

●FSU Com Anonkoua-kouté,

●FSU communautaire Abobo Sagbé ;

- des centres de santé urbains:

●CSU communautaire Anonkoua 3 ;

●CSU communautaire Bocabo [31].

❖ Yopougon

La commune de Yopougon s'étend sur une superficie de 153,06 km² et couvre le nord-ouest de la ville d'Abidjan. Elle est la plus vaste des communes d'Abidjan, et elle se décompose en 40 quartiers dont 12 villages de type traditionnel ainsi que de nombreux quartiers précaires. Elle a une population estimée à 1 million d'habitants d'après les études menées par la mairie de ladite commune en 2014.

Elle est aussi marquée par une diversité relativement forte en ethnies ivoiriennes et étrangères.

Les quartiers précaires sont en grand nombre et disséminés dans la commune. Ce sont entre autres Yahoséi, Doukouré, « Mon mari m'a laissé » avec leur cortège d'insalubrité propice au développement des anophèles.

La commune est divisée en deux districts sanitaires : Yopougon-Est et Yopougon-Ouest.

Le district sanitaire de Yopougon-Est comprend sept (7) formations sanitaires urbaines :

- FSU-COM Sicobois Doukouré,
- FSU-COM Toits-rouge,
- FSU-COM Wassakara,
- FSU-COM Koutévillage,
- FSU-COM Andokoua,
- FSU-COM Ile Boulay,
- FSU Mudesca Koweit.

Le district sanitaire de Yopougon-Ouest comporte des hôpitaux confessionnels :

- Hôpital Baptiste de Yopougon Assanvon,
- Hôpital Baptiste de Yopougon Siporex [31].

II- MATERIEL D'ETUDE

II-1- TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude prospective à visée expérimentale randomisée, comparative, ouverte, conçue pour évaluer l'efficacité thérapeutique des associations Artésunate-Amodiaquine et Artéméther-Luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* avec pour traitement de référence l'association Artéméther-Luméfantrine.

Elle s'est déroulée sur une période de 7 mois à savoir du 04 septembre 2013 au 27 mars 2014.

Cette étude a bénéficié de l'expertise de l'équipe du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme (CRLP) de l'INSP et du financement du Medical Research Council UK (40600718) dans le cadre du réseau Plasmodium Diversity

Network Africa (PDNA). Les examens biologiques ont été effectués au sein des laboratoires des différents sites ainsi qu'au CeDReS (Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les maladies opportunistes) pour les tests de biologie moléculaire.

II-2- POPULATION DE L'ETUDE

Elle était constituée uniquement de patients ayant consulté dans l'un des trois sites (la FSU-COM Toits-rouges de Yopougon, le CSU-COM du quartier Divo de Koumassi et le Centre médico-social EL Rapha d'Abobo) et présentant des signes cliniques d'accès palustre simple.

Notre étude a été réalisée sur 119 patients dont 60 ayant reçu le traitement ASAQ et 59 ayant reçu le traitement AL.

Les critères de sélection des patients selon l'OMS étaient les suivants :

Critères d'inclusion:

- 1) Patient âgé d'au moins 2 ans, quel que soit le sexe,
- 2) Fièvre (température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$),
- 3) Mono-infestation à *P. falciparum* avec une parasitémie allant de 2.000 à 200.000 trophozoïtes / μl de sang,
- 4) Patient acceptant de rester dans la zone d'étude pendant la durée de suivi de 28 jours,
- 5) Obtention du consentement éclairé écrit du patient ou de son représentant légal (cas des enfants).

Critères de non inclusion:

- 1) Signes de paludisme compliqué ;

- 2) Etat de malnutrition sévère ;
- 3) Vomissements itératifs et/ ou diarrhée ;
- 4) Pathologie infectieuse intercurrente et/ou affection chronique grave ;
- 5) Allergie connue à l'un des médicaments de l'étude ;
- 6) Patients traités par un médicament antipaludique pendant les 7 jours précédents la consultation ;
- 7) Antécédents cardiaques, hépatiques, rénaux connus ;
- 8) Test de grossesse positif (pour les femmes en âge de procréer).
- 9) Patients sous traitement antibiotique ayant une activité antiplasmodiale (sulfamides, cyclines, quinolones, macrolides)

Critères de retrait :

Les patients ont été retirés de l'étude en cas de : survenue d'effets indésirables graves, résultats d'analyses biologiques significativement anormaux ($> 3N$), survenue de pathologie exigeant la prise d'antibiotique à activité antiplasmodiale, réponse thérapeutique non satisfaisante, violation du protocole, perte de vue et retrait du consentement.

Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été déterminée à partir de la formule statistique suivante applicable à un essai de non-infériorité :

$$N = (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \times (P_0 \times (1-P_0) + P_1 \times (1-P_1)) / e^2.$$

Pour un test bilatéral avec un risque $\alpha = 5\%$ et une puissance $\beta = 80\%$, nous avons $Z_{1-\alpha} = 1,64$ et $Z_{1-\beta} = 0,84$.

Considérant d'une part que les deux traitements ont le même taux de guérison à J28 de 97% ($P_0 = P_1 = 0,97$) et d'autre part une différence (eq) acceptable de 8%, nous avons obtenu une taille d'échantillon de 56 sujets par groupe thérapeutique. Afin de prévenir les arrêts prématurés, nous avons augmenté ce nombre de 5%, conduisant à un nombre total de 59 patients par bras.

En définitive, pour l'ensemble des sites le nombre total de patients à inclure avait été fixé à 120 dont 60 du groupe ASAQ et 60 du groupe AL.

II-3- MATERIEL ET REACTIFS DE LABORATOIRE

L'étude expérimentale a nécessité un certain nombre de produits et matériel que sont :

- un microscope optique binoculaire ;
- des coffrets de rangement des lames ;
- des lames porte-objets ;
- un sèche-cheveux ;
- un bac de coloration ;
- une éprouvette graduée de 50 ml ;
- des pipettes Pasteur ;
- une pissette ;
- du coton hydrophile ;
- des gants propres ;
- des lancettes ;
- des aiguilles à ailettes relais de prélèvements (23G) ;
- des tubes de prélèvements (tubes secs et tubes à EDTA) ;
- des dessicants ;
- du papier filtre Whatman ;
- des sachets de conservation ou Zip-Bags;

- des rouleaux de papier essuie-tout ;
- des tests de grossesse ;
- des pots de prélèvement d'urines ;
- du méthanol ;
- une solution de Giemsa pure ;
- de l'huile à immersion ;
- de l'eau de javel ;
- de l'Éthanol à 60°;
- deux thermomètres à mercure ;
- un pèse-personne ;
- de l'eau minérale, des gobelets jetables ;
- deux marqueurs à bout fin pour l'identification des larmes ;
- deux crayons ;
- deux stylos ;
- un cahier de paillasse;
- des chemises cartonnées et à rabat ;
- des cahiers d'observation ;
- des fiches de consentement éclairé ;
- des notices d'information.

II-4- MEDICAMENTS DE L'ETUDE

Les CTA qui ont servi à cette étude provenaient du lot de médicaments obtenus dans le cadre du projet paludisme du Fonds Mondial et délivrés gratuitement dans les formations sanitaires. A cet effet, deux formulations ont été utilisées pour le suivi thérapeutique des patients inclus :

- **Formulation 1 : Artésunate-Amodiaquine (Tableau IV)**

- **Formulation 2 : Artéméther-Luméfantrine (Tableau IV)**

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

Luméfantrine se présente sous forme de comprimés dosés à 20 mg d'Artéméther et 120 mg de Luméfantrine.

La composition de ces deux formulations est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV : Composition des médicaments de l'étude

	Formulation 1		Formulation 2	
	Artésunate	Amodiaquine	Artéméther	Luméfantrine
Composition du comprimé	50 mg	100 mg	20 mg	120 mg
	135 mg	270 mg		

L'administration des médicaments est résumée dans le tableau ci-dessous conformément aux directives du MSLS sous recommandation de l'OMS [25].

Tableau V : Posologie des médicaments de l'étude

Artésunate-Amodiaquine	
Poids (kg)	Posologie
[9-17]	1 comprimé 50 mg/135 mg une fois par jour pendant trois jours
[18-36]	1 comprimé 100 mg/270 mg une fois par jour pendant trois jours
> 36	2 comprimés 100 mg/270 mg une fois par jour pendant trois jours
Artéméther-Luméfantrine	
Poids (kg)	Posologie
[5-14]	1 comprimé deux fois par jour pendant 3 jours
[15-24]	2 comprimés deux fois par jour pendant 3 jours
[25-34]	3 comprimés deux fois par jour pendant 3 jours
≥ 35	4 comprimés deux fois par jour pendant 3 jours

III- METHODES

Cette étude a été réalisée après l'accord du Comité National d'Ethique et de Recherche ainsi qu'après autorisation de la direction des différents sites visités.

A J₁, les patients venus en consultation étaient orientés vers la salle de prise des constantes : température, poids, tension artérielle, âge, taille.

Par la suite, ils étaient pris en charge par le médecin traitant.

A l'examen clinique, le médecin vérifiait que le patient n'était pas concerné par les critères d'exclusion et qu'il répondait au volet clinique des critères d'inclusion à savoir patient âgé d'au moins 2 ans et présentant une fièvre (température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$).

Pour une confirmation biologique du paludisme, le médecin demandait une goutte épaisse et un frottis sanguin. Ces examens permettaient de dépister un paludisme avec une mono infestation à *P. falciparum* et une parasitémie allant de 2.000 à 200.000 trophozoïtes par microlitre de sang.

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

Les patients retenus pour l'étude étaient ensuite soumis à d'autres examens notamment :

- Hématologique : Numération Formule Sanguine (NFS)
- Biochimique : Transaminases, Créatininémie, Bilirubine totale.

Le prélèvement sanguin se faisait par ponction veineuse au pli du coude dans un tube EDTA pour l'examen parasitologique et hématologique et dans un tube sec pour les examens biochimiques. Du sang total des patients a également été prélevé sur du papier Whatman pour la réalisation de confettis à visée moléculaire.

Après leurs inclusions dans l'étude, les patients ont été affectés par tirage aléatoire et sans remise à l'un des groupes pour le traitement de l'étude (ASAQ ou AL).

L'administration des médicaments se faisait en prise assistée au centre de santé. Le sujet était ensuite gardé en observation pendant 30 minutes afin de noter d'éventuels vomissements. S'il vomissait ou rejetait le traitement dans cet intervalle de temps, la même dose lui était ré-administrée. En cas de persistance des vomissements, le patient était retiré de l'étude et recevait un traitement antipaludique approprié selon les recommandations du PNLP. Si les vomissements survenaient au-delà de 60 minutes, aucun traitement antipaludique n'était administré à nouveau. Dans l'intervalle de 30 à 60 minutes, si le patient vomissait, la moitié de la dose lui était ré-administrée. En cas de suivi d'un traitement régulier par les patients pour des maladies autres que le paludisme lors de leur inclusion dans l'étude, il a été noté comme médicament concomitant. Ont été aussi considérés comme tels les médicaments adjuvants (antipyrétiques, vitamines ...) prescrits au cours du suivi. Les antibiotiques à activité antiplasmodiale (sulfamides, cyclines, quinolones, macrolides) étaient contre-indiqués dans l'étude car pouvant interférer dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments de l'étude. En cas d'échec à l'un des traitements de l'étude, il était administré au patient un traitement de deuxième intention selon les recommandations du PNLP.

Le suivi des patients a été fait suivant le protocole de l'OMS de 28 jours [95].

III-1- COLLECTE DES DONNEES ET PLANNING DES VISITES

La collecte consistait au recueil de :

- données démographiques : initiales des nom et prénom(s), taille, poids, sexe, contact, domicile ;
- données cliniques : signes fonctionnels (fièvre, frisson, céphalées, myalgie, arthralgie, asthénie, anorexie, nausées, vomissements, dyspnée) et les signes

physiques (température, pression artérielle, pouls, hépatomégalie, splénomégalie, ictère) ;

● données biologiques :

- parasitémie : à partir du sang veineux ou capillaire ;
- données hématologiques : nombre d'hématie, de leucocytes et de plaquettes, taux d'hémoglobine, hémocrite ;
- données biochimiques : les transaminases, la créatininémie, la bilirubinémie totale ;
- les données de biologie moléculaire :

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

Lors des différents rendez-vous avec les patients inclus, il a été réalisé :

- ✓ une prise de la température corporelle ;
- ✓ une prise de la tension artérielle et du pouls ;
- ✓ une goutte épaisse et d'un frottis sanguin ;
- ✓ une administration du médicament de l'étude de J₁ à J₃ ;
- ✓ un examen physique suivi d'un interrogatoire du patient ou représentant légal sur les éventuels événements secondaires observés ;
- ✓ un prélèvement sanguin au pli du coude à J₁ et J₄ pour les examens parasitologiques, hématologiques et biochimiques ;
- ✓ des confettis pour le test de PCR à J1, puis en cas de rechute à partir de J₇ (**Tableau VI**).

Tableau VI : Planning des visites

Paramètres	Jours de visites							
	J1	J2	J3	J4	J7	J14	J21	J28
Consentement éclairé	×							
Antécédents médicaux	×							
Test de grossesse	×							
Examen clinique	×	×	×	×	×	×	×	×
Examens parasitologiques	×	×	×	×	×	×	×	×
Hématologie et Biochimie	×			×				
Traitement (AL) ou (ASAQ)	×	×	×					
Effets indésirables	×	×	×	×	×	×	×	×
Génomique parasitaire	×							
PCR (<i>m</i>sp1 et <i>m</i>sp2) à l'inclusion et si GE positive *	×				(×)	(×)	(×)	(×)

* : En cas de goutte épaisse positive entre J7 et J28, l'examen de PCR a permis de distinguer les cas de recrudescence parasitaire des cas de réinfestation.

▪ **L'enregistrement des patients**

Pour les patients retenus pour l'étude, l'enregistrement s'est fait dans un cahier d'observation (document confidentiel) tenu par l'investigateur sous un code anonyme et individuel. Ce code était composé des deux premières lettres du nom et de la première lettre du prénom du patient, suivi du numéro d'inclusion. Dans ce cahier également ont été reportés les renseignements cliniques, les résultats

parasitologiques, hématologiques et biologiques obtenus et les observations notées tout au long de l'étude. L'interrogatoire du malade était réalisé par le médecin consultant le jour de l'inclusion afin de savoir si le patient remplissait les conditions d'inclusion.

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

Il a été réalisé de J1 à J28 conformément au calendrier des visites.

La parasitémie a été déterminée en dénombrant les trophozoïtes (**X**) par champ microscopique (100 champs) ; les leucocytes comptés (**Y**).

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

Soit **P**, la parasitémie,

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

▪ **Contrôle qualité**

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

▪ **La température et le poids corporel**

La température était relevée à l'aide d'un thermomètre au niveau du pli axillaire tous les jours de suivi ajusté de 0,5°C. Quant au poids corporel, il a été pris grâce à un pese-personne uniquement à J1 lors de l'inclusion.

▪ **La tension artérielle et le pouls**

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

▪ **L'examen clinique**

Cet examen a été réalisé par le médecin traitant le jour de l'inclusion et tous les autres jours de rendez-vous. Il consistait en l'appréciation de l'état général du sujet.

▪ **Le bilan biologique**

Il s'est fait par prélèvement de sang veineux au pli du coude le jour de l'inclusion avant l'administration du traitement puis à J4 suivi de la réalisation des examens. Deux tubes de prélèvement étaient utilisés :

- un tube violet (contenant l'EDTA comme anticoagulant) pour les examens hématologiques (hémogramme) ;
- un tube sec (sans anticoagulant) pour les examens biochimiques (transaminases, créatininémie, glycémie, bilirubinémie totale).

▪ **Le test PCR**

Il a été effectué sur des confettis réalisés avec le sang parasité à J1 avant l'administration du médicament et les éventuels jours de rechutes.

Le test se réalise sur du papier buvard découpé. La confection des confettis consistait à déposer 50µl de sang total parasité du patient sur les languettes du

papier buvard préalablement identifié. Le sang migre par capillarité, et le tout est séché dans un carton bien approprié et rangé après séchage. L'examen proprement dit n'était pas réalisé sur le site mais les prélèvements étaient acheminés au CeDReS pour leur analyse.

III-2- EVALUATION DE L'EFFICACITE

Le critère primaire de jugement est le taux de guérison à J28 qui correspond au taux de réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) : il s'agit de l'absence de fièvre et de parasitémie à J28.

Les critères secondaires sont les suivants :

- Taux d'échecs thérapeutiques à savoir :

- ✓ **Echec Thérapeutique Précoce (ETP) ;**
- ✓ **Echec Clinique Tardif (ECT) ;**
- ✓ **Echec Parasitologique Tardif (EPT) [94].**

- **Temps de Clairance thermique** : délai requis en heures, pour observer la disparition de la fièvre (cette disparition étant maintenue pendant au moins 24h) à partir de la première prise du médicament.

- **Temps de Clairance parasitaire** : délai requis en heures, pour observer la disparition de la parasitémie (cette disparition étant maintenue pendant au moins 24h) à partir de la première prise du médicament.

III-3- EVALUATION DE LA TOLERANCE

Elle consiste à la surveillance et à l'enregistrement de tout évènement indésirable (date de survenue, sévérité, durée et devenir), la surveillance biologique à J1 et J4 (hématologique, biochimique) ainsi que l'appréciation de l'état clinique du sujet (signes vitaux, examens physiques) au cours du suivi.

Etait considéré comme événement indésirable, tout signe clinique ou biologique présent à l'inclusion et s'aggravant au cours du suivi ou tout signe absent au début et survenant durant le suivi du patient qu'il soit lié ou non à la prise du médicament de l'étude. L'événement indésirable grave se définit comme toute manifestation nocive et non voulue, subie par une personne participant à un essai clinique, quelle que soit la cause, qui:

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

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

Tout événement indésirable non grave survenant au cours de l'étude, y compris durant les fenêtres d'arrêt thérapeutique (entre J1 et J42), était enregistré dans le cahier d'observation qui restait un document confidentiel. L'investigateur précisait la date de survenue, la sévérité, les mesures correctrices mises en route et l'évolution. Il émettait en outre son avis sur la relation possible avec le traitement étudié.

III-4- GESTION ET ANALYSE DES DONNEES

Les données ont été recueillies avec le plus grand soin dans le cahier d'observation du patient. La saisie des données était effectuée sur le logiciel Epidata version 3.1 de Lauritsen JM et al. L'analyse statistique a été effectuée sur

le logiciel SPSS 16.0 pour windows. Nous avons fait une analyse en Intention de Traitement (ITT) et en *Per-protocol* (PP).

L'étude en *Per-protocol* concernait les patients qui avaient reçu toutes les doses du traitement et qui avaient été correctement suivis jusqu'au jour 28. Tandis que les patients perdus de vue, les retraits de consentement et violations graves du protocole ont été l'objet d'une analyse en Intention de Traitement.

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

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

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

III-5- CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

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

CHAPITRE II : RESULTATS

I- RESULTATS GLOBAUX ET DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

I-1- Résultats globaux

I-1-1- Indices : plasmodique et spécifique

Au cours de notre étude, 9.824 patients ont subi une goutte épaisse dont 1.730 présentaient une goutte épaisse positive avec la présence de deux espèces plasmodiales.

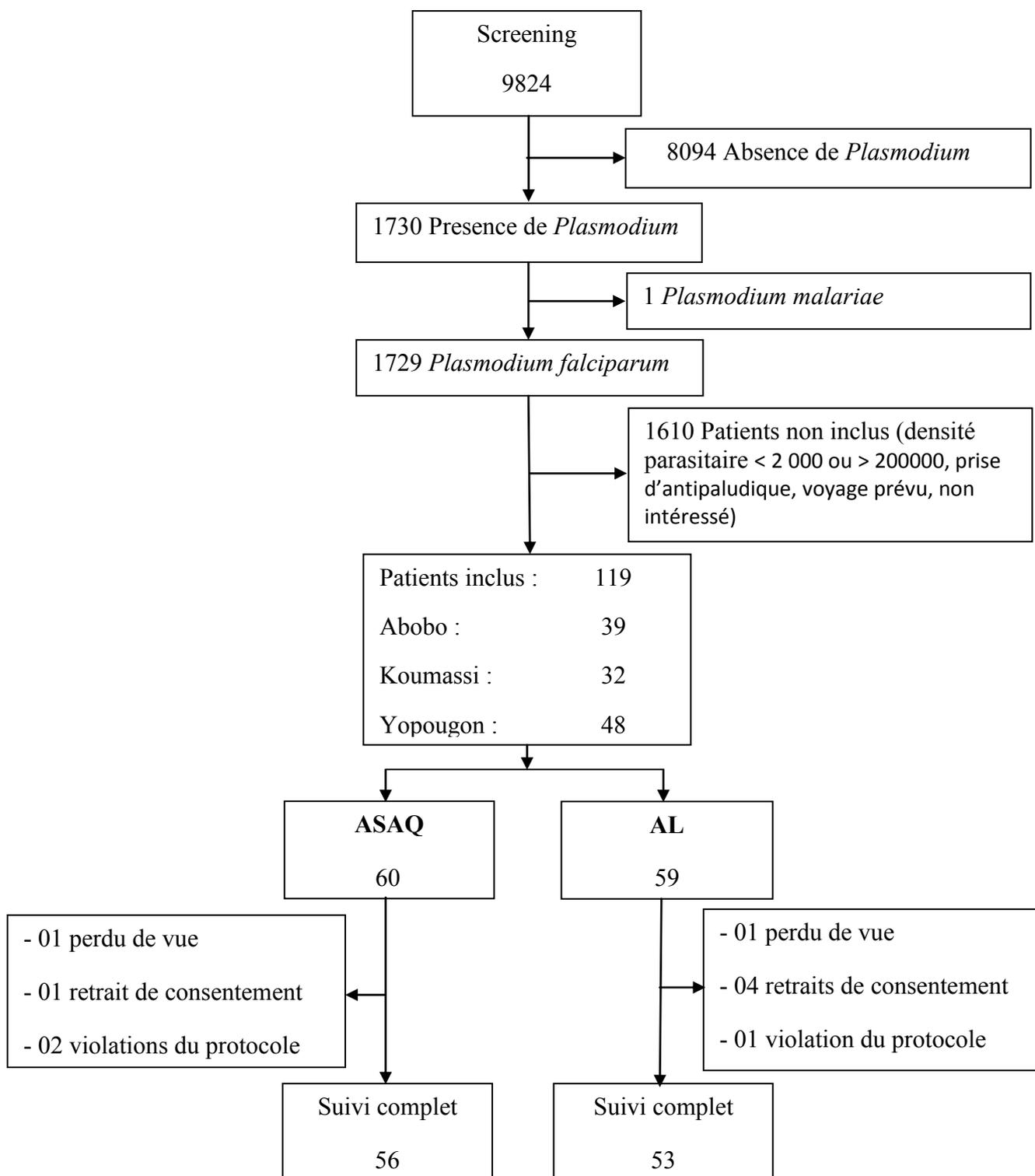
1.729 patients étaient porteurs de *P. falciparum* et un seul de *P. malariae*.

Il en ressort donc un indice plasmodique de **17,60** % avec un indice spécifique de **99,99** % pour *P. falciparum* contre **0,01** % pour *P. malariae*.

Selon les critères d'inclusion, **119** sujets ont été retenus à J1 pour participer à l'étude dont 59 ont été traités par l'association Artéméther-Luméfantrine et 60 par l'association Artésunate-Amodiaquine.

I-1-2- Profil de l'étude

Figure 11 : Diagramme de suivi des patients



I-2- Données socio-démographiques

I-2-1- Sexe des patients inclus

Tableau VII : Répartition des sujets inclus selon le sexe

Sexe	Effectif (n)		Pourcentage (%)	
	ASAQ	AL	ASAQ	AL
Masculin	26	21	43,3	35,6
Féminin	34	38	56,7	64,4
Total	60	59	100	100
p			0,38	

Test exact de Fisher $p = 0,38$

Sex-ratio (ASAQ) = 0,76

Sex-ratio (AL) = 0,55

Lors de notre étude, nous avons suivi 119 patients dont 47 de sexe masculin et 72 de sexe féminin, soit un sex-ratio (M /F) de 0,65.

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

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

Tranche d'âge (an)	Effectif (n)		Pourcentage (%)	
	ASAQ	AL	ASAQ	AL
[2-5[12	15	20	25,4
[5-15[20	21	33,3	35,6
[15-69]	28	23	46,7	39
Total	60	59	100	100
p	0,657			

Test exact de Fisher $p = 0,657$

La tranche d'âge la plus touchée est celle de 15 à 69 ans représentant respectivement 46,7% et 39% des sujets traités par ASAQ et AL. L'âge moyen global est de 16,69 ans (écart-type = 13,68).

ASAQ

Age moyen = 16,86 ans

Ecart-type = 15,75

Minimum = 2 ans

Maximum = 69 ans

AL

Age moyen = 16,86 ans

Ecart-type = 15,75

Minimum = 2 ans

Maximum = 69 ans

I-2-3- Répartition des patients selon le poids

Tableau IX : Répartition des patients selon le poids

Tranche de poids (en kg)	Effectif (n)		Pourcentage (%)	
	ASAQ	AL	ASAQ	AL
[5-20[15	17	25	28,8
[20-35[10	14	16,7	23,7
≥35	35	28	58,3	47,5
Total	60	59	100	100
p	0,458			

Test exact de Fisher p = 0,0458

Les adultes de poids supérieur ou égal à 35 kg représentaient la majorité des patients inclus avec 58,3% pour ASAQ et 47,5% pour AL. Le poids moyen global est de 42,13 kg (écart-type = 41,71).

ASAQ

Poids moyen = 43,45 kg

Ecart-type = 24,88

Minimum = 10 kg

Maximum = 99 kg

AL

Poids moyen = 39,78 kg

Ecart-type = 24,67

Minimum = 9 kg

Maximum = 91 kg

II- DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS

II-1- Température à l'inclusion

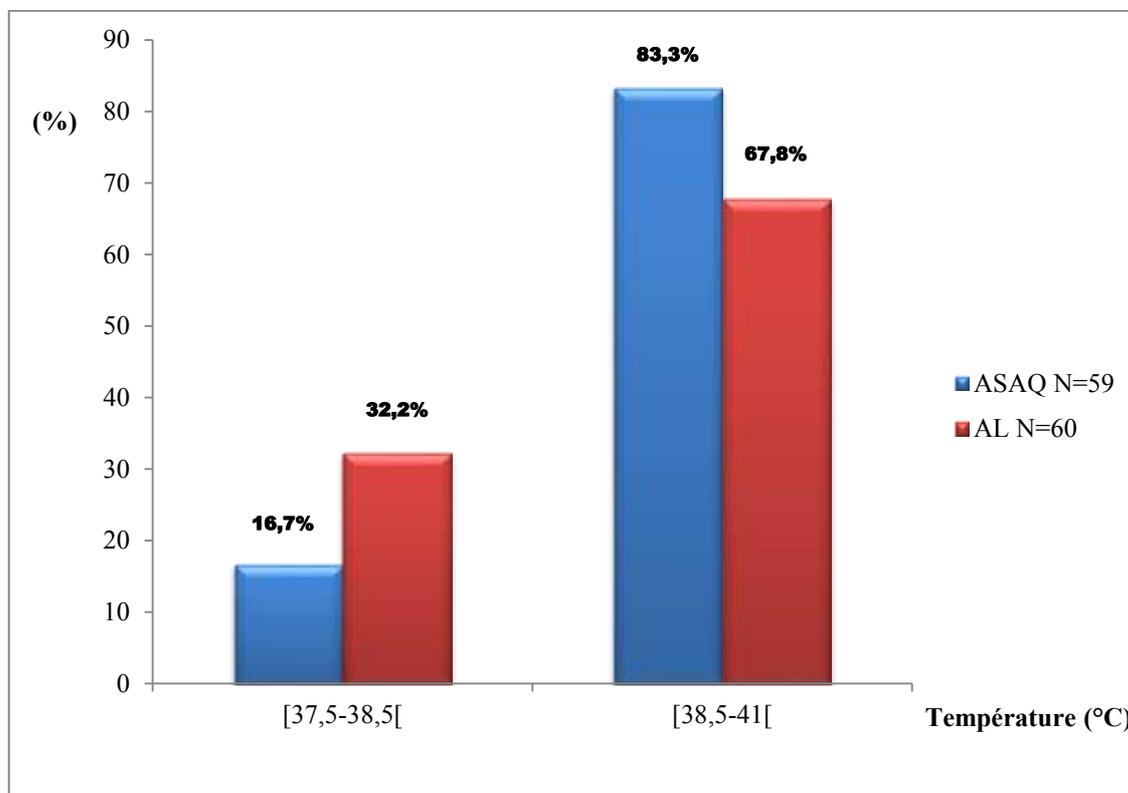


Figure 12 : Répartition des patients selon la température à l'inclusion

Nous remarquons ici que 83,3% des patients traités par ASAQ et 67,8% des patients traités par AL présentaient une température axillaire à l'inclusion comprise entre 38,5 °C et 41°C.

ASAQ

Température moyenne = 39,23°C

Ecart-type = 1,004

Minimum = 37,5°C

Maximum = 41,0°C

AL

Température moyenne = 38,93°C

Ecart-type = 0,86

Minimum = 37,5°C

Maximum = 41,0°C

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

ASAQ

Tableau X : Répartition des patients suivis selon la température à l'inclusion et l'âge avec ASAQ

Température (°C)	Age (an)			Total
	[2-5[[5-15[[15-69[
[37,5-38,5[0	1	9	10
[38,5-41,0[9	20	21	50
Total	9	21	30	60

Test exact de Fisher $p = 0,20$

$p = 0,20$. La différence observée avec ASAQ n'est pas statistiquement significative, il n'existe aucun lien entre les tranches d'âge et la température corporelle à l'inclusion des patients.

AL

Tableau XI : Répartition des patients suivis selon la température à l'inclusion et l'âge avec AL

Température (°C)	Age (an)			Total
	[2-5[[5-15[[15-69[
[37,5-38,5[2	5	12	19
[38,5-41,0[10	15	15	40
Total	12	30	27	59

Test exact de Fisher $p = 0,161$

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

II-3- La densité parasitaire à l'inclusion

Tableau XII : Récapitulatif de la répartition des patients selon la charge parasitaire dans les deux groupes de traitements

Parasitémie (trophozoïtes/ μ l)	Effectifs		Pourcentage (%)	
	ASAQ	AL	ASAQ	AL
[2000-5000[12	12	20,0	20,3
[5000-15000[17	20	28,3	33,9
[15000-25000[4	10	6,7	16,9
[25000-35000[10	2	16,7	3,4
[35000-45000[3	0	5,0	0
[45000-55000[6	3	10,0	5,1
\geq 55000	8	12	13,3	20,3
Total	60	59	100	100

Test exact de Fisher $p = 0,04399$

La parasitémie moyenne globale est de 5.112,63 trophozoïtes/ μ l (écart-type = 49.480)

ASAQ

Parasitémie moyenne = 33210,83 trophozoïtes/ μ l

Ecart-type = 43470,44

Minimum = 2.000 trophozoïtes/ μ l

Maximum = 187.157 trophozoïtes/ μ l

AL

Parasitémie moyenne = 36.178,53 trophozoïtes/ μ l

Ecart-type = 55.272,983

Minimum = 2.000 trophozoïtes/ μ l

Maximum = 200.000 trophozoïtes/ μ l

Il faut noter que 13,3% des patients inclus et suivis par l'association Artésunate-Amodiaquine et 20,3% des patients inclus et suivis par l'association Artéméther-Luméfantrine avaient une densité parasitaire très élevée, supérieure ou égale à 55.000 trophozoïtes/ μ l.

II-4- Signes cliniques des patients à l'inclusion

Tableau XIII : Répartition des signes cliniques des patients à l'inclusion

Signes	Effectif		Pourcentage (%)	
	ASAQ (N=60)	AL (N=59)	ASAQ	AL
Fièvre	60	59	100	100
Céphalées	46	52	76,7	88,1
Asthénie	47	46	78,3	78
Anorexie	33	36	55	61
Frissons	33	39	55	66,1
Arthralgies	29	28	48,3	47,5
Pâleur	14	15	23,3	25,4
Vomissements	8	8	13,3	13,5
Douleurs abdominales	6	5	10	8,5
Ictère	5	2	8,3	3,4
Eruption cutanée	2	1	3,3	1,7
Vertiges	1	3	1,7	5,1
Nausées	1	1	1,7	1,7
Douleur pelvienne	1	0	1,7	0
Splénomégalie	0	2	0	3,4
Constipation	0	1	0	1,7

On note la présence à 100% de la fièvre chez les patients inclus et traités par ASAQ et AL.

Il faut souligner aussi que chez ces mêmes patients traités, on note la présence d'autres symptômes liés au paludisme avec un taux supérieur à 50% à savoir les céphalées, l'asthénie, l'anorexie et les frissons.

III- RECAPITULATIF DES DEUX GROUPES DE TRAITEMENT A L'INCLUSION

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

Paramètres socio-démographiques et biologiques	ASAQ	AL	p
Nombres de patients	60	59	-
Sexe M, n (%)	26 (43,3)	21 (35,6)	0,38
F, n (%)	34(56,7)	38 (64,4)	
Sex ratio (M/F)	0,76	0,55	
Age moyen (écart type) an	16,86 (15,75)	16,86 (15,75)	
Min-Max (an)	2-69	2-69	
[2-5[, n (%)	12 (20)	15 (25,4)	0,657
[5-15[, n (%)	20 (33,3)	21 (35,6)	
[15-69], n (%)	28 (46,7)	23 (39)	
Poids moyen (écart type) kg	43,45(24,88)	39,78 (24,67)	
Min-Max (kg)	10-99	9-91	
[5-20[, n (%)	15 (25)	17 (28,8)	0,458
[20-35[, n (%)	10 (16,7)	14 (23,7)	
≥ 35, n (%)	35 (58,3)	28 (47,5)	
Température moyenne (écart type) °C	39,23 (1,004)	38,93 (0,86)	
Min-Max (°C)	37,5-41	37,5-41	
[37,5-38,5[, n (%)	10 (16,7)	19 (32,2)	0,49
[38,5-41[, n (%)	50 (83,3)	40 (67,8)	
Parasitémie moyenne (écart type) tpz/μl	33210,83	36178,53	0,44
	(43470,44)	(55272,983)	
Min-Max (tpz/μl)	2000-187157	2000-200 000	
Taux moyen globules blancs (écart type) 10 ³ /mm ³	7,38 (4,69)	6,87 (3,55)	0,560
Taux moyen globules rouges (écart type) 10 ⁶ /mm ³	3,67 (0,70)	3,84 (0,55)	0,974
Taux moyen hémoglobine (écart type) g/dl	10,05 (2,30)	10,17 (1,90)	0,923
Taux moyen hématocrite (écart type)	30,81 (6,71)	31,60 (5,52)	0,841
Taux moyen plaquettes (écart type) 10 ³ /mm ³	231625	200111	0,00001
	(85696)	(85386)	
Taux moyen ASAT (écart type) UI/l	27,8 (18,6)	29,7 (24,7)	0,57
Taux moyen ALAT (écart type) UI/l	25,3 (20,4)	26,8 (20,6)	0,83
Taux moyen créatinine (écart type) mg/l	8,5 (2,5)	7,3 (2,4)	0,70
Taux moyen bilirubine (écart type) mg/l	9,8 (14,5)	9,9 (22,1)	0,019

Test exact de Fisher

Excepté le taux moyen des plaquettes et le taux moyen de la bilirubine qui montraient une différence statistiquement significative, tous les autres paramètres socio-démographiques et biologiques étaient homogènes dans les deux groupes de traitements à l'inclusion.

En somme, les données socio-démographiques et de laboratoires à l'inclusion dans l'étude avaient montré que les deux groupes de traitements étaient quasiment homogènes (ce qui empêche l'obtention de résultats biaisés).

IV- EVALUATION DE L'EFFICACITE

IV-1- Efficacité clinique

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

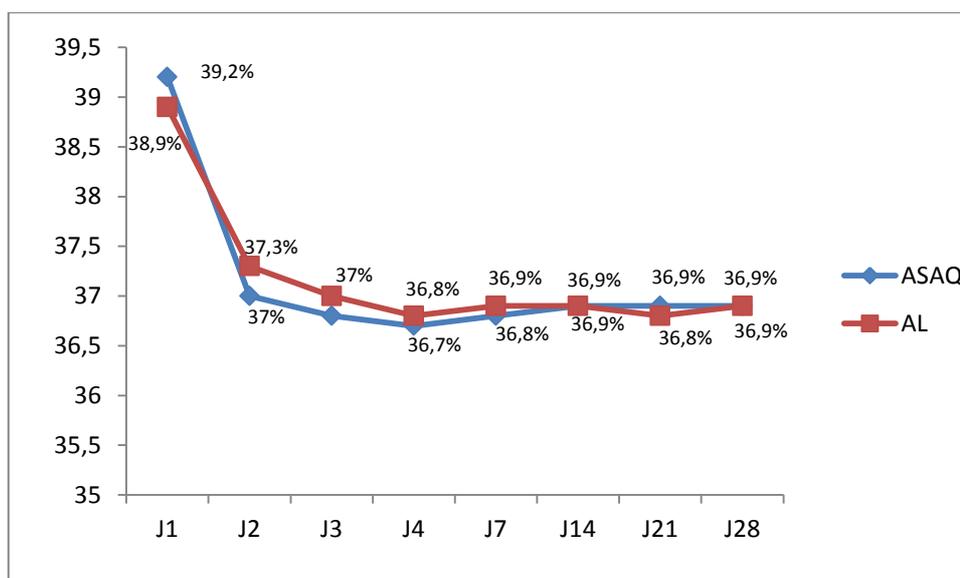


Figure 13 : Evolution des températures moyennes des patients suivis en Per-protocole

Au deuxième jour dans les deux groupes, la température moyenne chute très rapidement.

Aussi, on note qu'en moyenne une apyrexie obtenue avec les deux traitements a été maintenue jusqu'à J28.

L'évolution de la température moyenne est superposable dans les deux groupes de traitement.

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

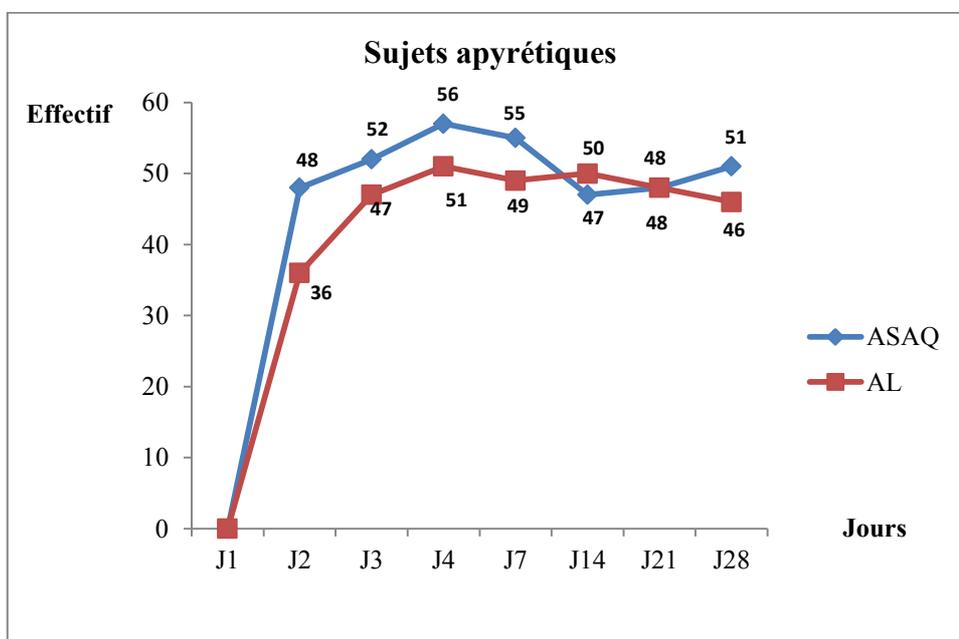


Figure 14 : Evolution des sujets apyrétiques au cours du suivi

Quarante-huit heures après la première administration du médicament, 85,71% des patients traités par ASAQ étaient apyrétiques tandis que 67,92% des patients traités par AL étaient apyrétiques.

Au bout de 72 heures, la quasi-totalité des patients traités étaient apyrétiques.

IV-1-3- Clairance thermique

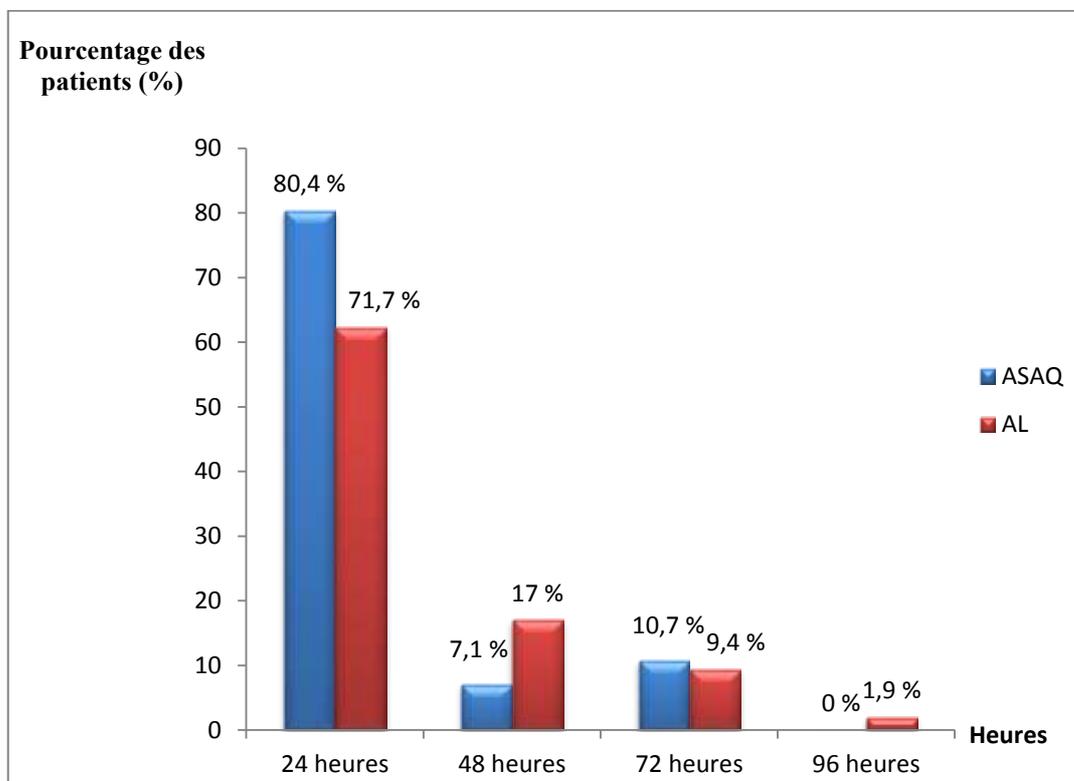


Figure 15 : Clairance thermique des patients suivis en Per-protocole

Vingt quatre heures après l'administration du traitement, 80,4% des sujets traités par ASAQ et 71,7% de ceux traités par AL ne présentaient plus de fièvre avec un temps de clairance thermique moyen respectif de 30,42 heures et 33,9 heures pour ASAQ et AL.

Nous avons constaté aussi que 96 heures après l'administration du traitement, aucun des sujets traités par ASAQ ne présentait de fièvre tandis que 98,1% des sujets traités par AL ne présentaient plus de fièvre.

IV-2- Efficacité parasitologique

IV-2-1- Evolution de la parasitémie moyenne

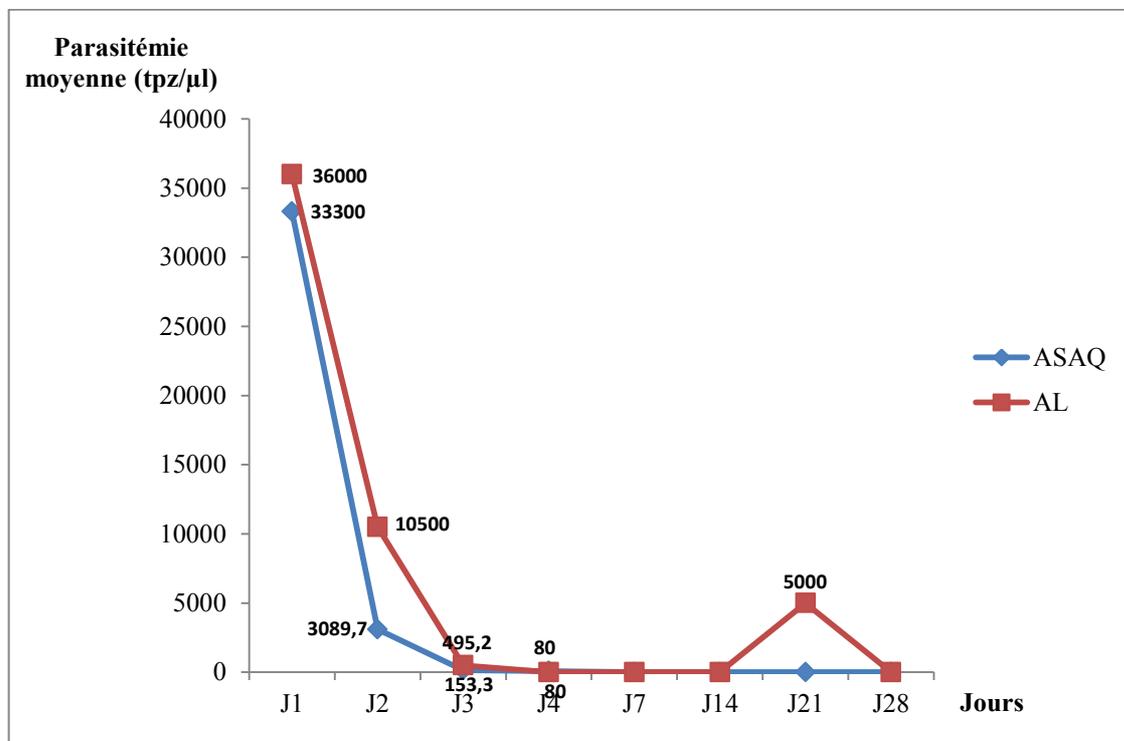


Figure 16: Evolution de la parasitémie moyenne des patients suivis en Per-protocole

Dans les deux traitements, nous constatons que les parasitémies moyennes diminuent rapidement entre J1 et J2 et s'annulent à J3 pour ASAQ et J4 pour AL. Cependant à J21, on observe un pic parasitémique moyen de 5.000 trophozoïtes/μl de sang avec AL.

IV-2-2- Clairance parasitaire

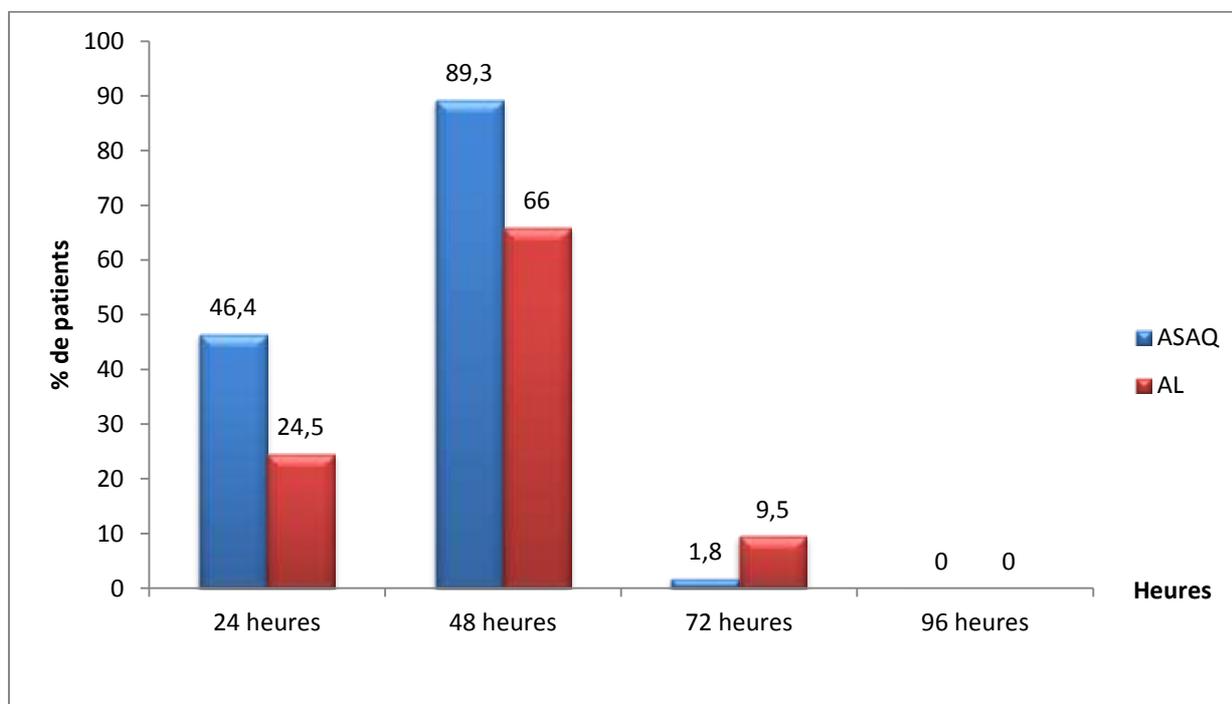


Figure 17 : Clairance parasitaire des patients suivis

Après l'administration des médicaments, nous avons observé au bout de 48 heures une disparition des formes asexuées du parasite chez 89,3% des patients traités par ASAQ et 66,0% de ceux traités par AL. Le temps de clairance parasitaire moyen (TCP) dans les deux cas de traitement était respectivement de 55,3 heures et 44,4 heures pour ASAQ et AL.

IV-3- Réponse au traitement

IV-3-1 Réponse en intention de traitement

Tableau XV : Réponse en Intention de Traitement à J28 avant et après correction par PCR

Réponse	Effectif		Pourcentage (%)	
	ASAQ	AL	ASAQ (n=60)	AL (n=59)
Avant correction par PCR				
RCPA	60	58	100	98,3
ECT	00	01	00	1,7
EPT	00	00	00	00
TOTAL	60	59	100	100
Après correction par PCR				
RCPA	60	58	100	98,3
ECT	00	01	00	1,7
EPT	00	00	00	00
TOTAL	60	59	100	100

IV-3-2- Réponse en Per-protocole

Tableau XVI : Réponse au traitement en Per-protocole à J28 avant et après correction par PCR

Réponse	Effectif		Pourcentage (%)	
	ASAQ	AL	ASAQ (n=56)	AL (n=53)
Avant correction par PCR				
RCPA	56	52	100	98,1
ECT	00	01	00	1,9
EPT	00	00	00	00
TOTAL	56	53	100	100
Après correction par PCR				
RCPA	56	52	100	98,1
ECT	00	01	00	1,9
EPT	00	00	00	00
TOTAL	56	53	100	100

Test exact de Fisher : $\alpha = 0,05$, $p = 0,486$.

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

Tableau XVII: Répartition du taux de guérison parasitologique global en Per-protocole à J14 et J28 après correction par PCR

Jours	Effectif		% de guérison	
	ASAQ (n ₁ =56)	AL (n ₂ =53)	ASAQ	AL
J14	56	53	100	100
J28	56	52	100	98,1

Après correction par PCR, le taux de guérison était toujours de 100% avec ASAQ à J14 et J28. Par contre dans le groupe AL à J28, le taux de guérison, qui était de 100% à J14, est passé à 98,1% à J28 après correction par PCR.

Au terme de notre étude, nous avons obtenu respectivement pour les traitements ASAQ et AL 100% et 98,1% de cas de réponse clinique et parasitologique adéquate. Aucun cas d'échec parasitologique tardif n'a été observé dans les deux groupes de traitement. Par contre, il faut noter 1 cas (0,9%) d'échec clinique tardif avec AL.

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

Cependant, la différence de réponse au traitement observée dans les deux cas de traitement n'est pas statistiquement significative ($p = 0,9442$).

V- EVALUATION DE LA TOLERANCE

V-1- Tolérance clinique

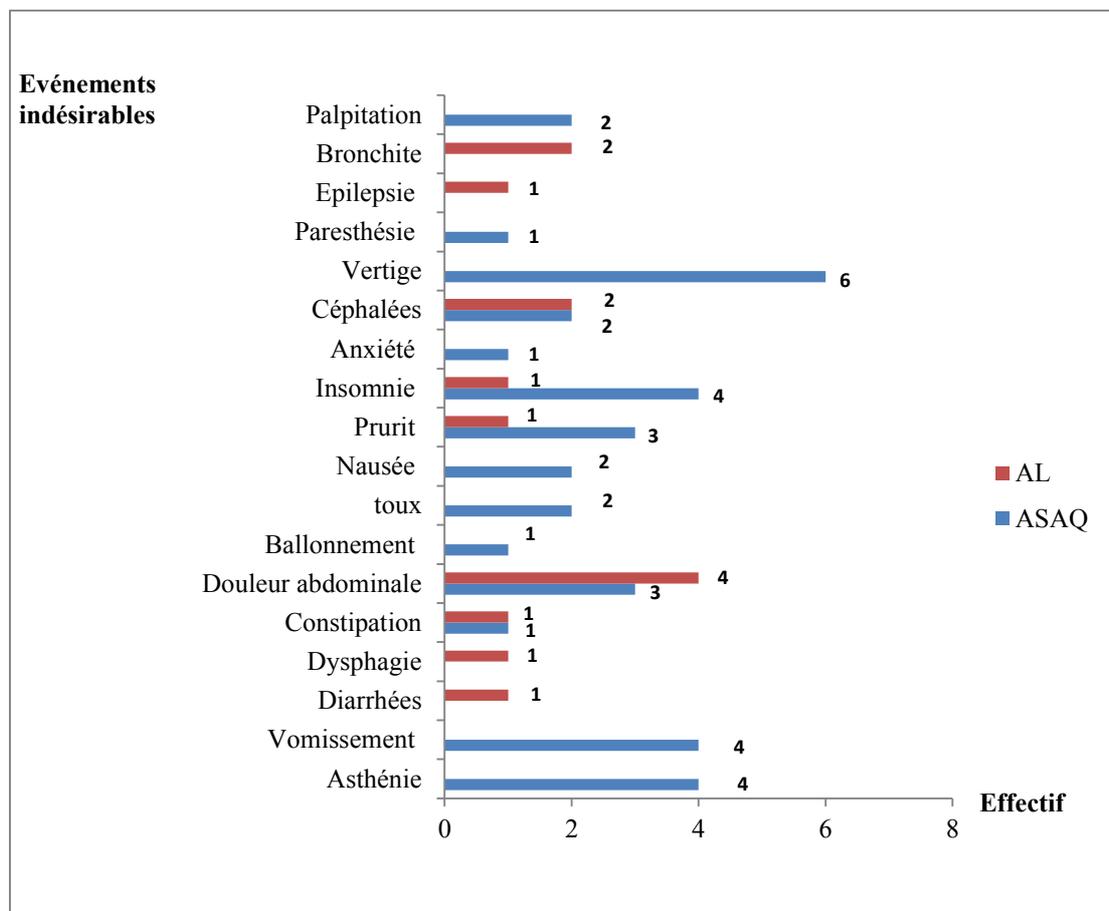


Figure 18 : Répartition selon les événements indésirables observés (Per-protocole)

Nous remarquons ici que le traitement avec ASAQ présente plus d'effets indésirables que celui avec AL.

Il ressort un taux global d'évènements indésirables de 42% avec une prévalence par groupe de 30,2% et 11,8% respectivement pour ASAQ et AL.

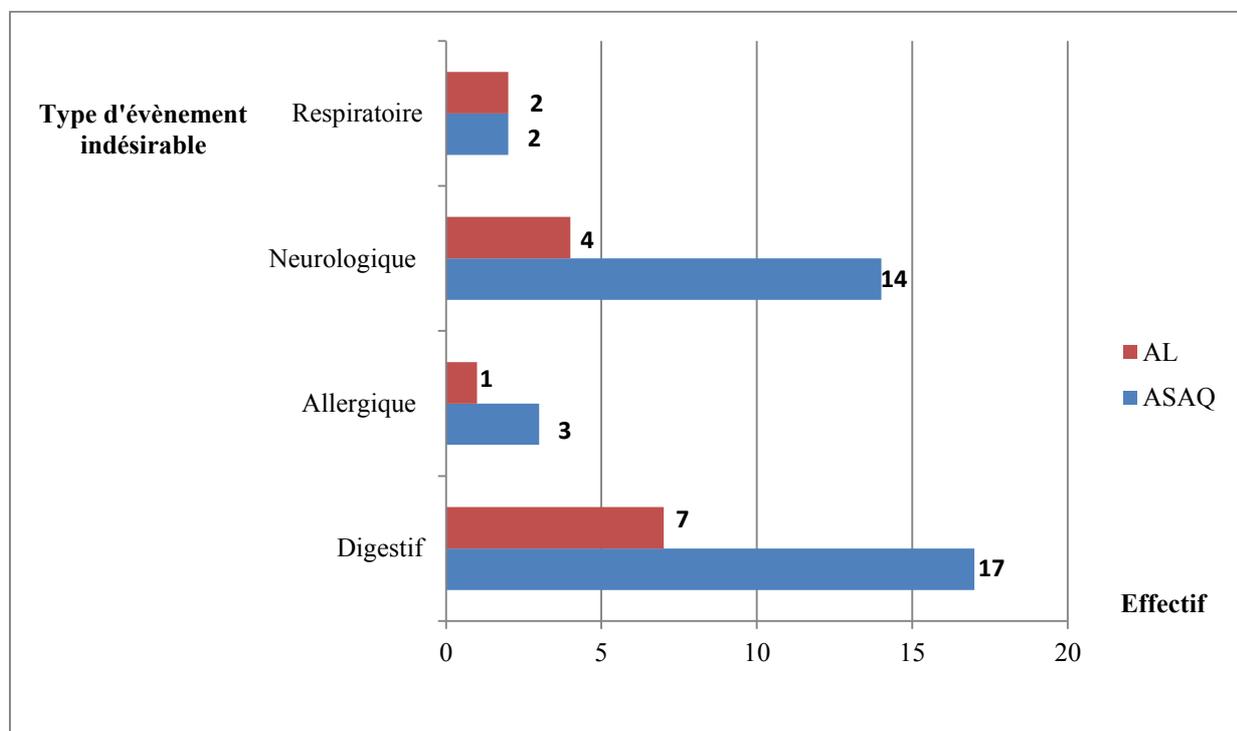


Figure 19 : Récapitulatif des évènements indésirables (Per-protocole)

Au cours de notre étude, les évènements indésirables observés étaient essentiellement digestif (48%) et neurologique (36%) avec une prédominance avec le traitement ASAQ.

V-2- Tolérance biologique

IV-2-1- Evolution des valeurs moyennes des paramètres biochimiques de J1 à J4

ASAQ

Tableau XVIII : Evolution des valeurs moyennes des paramètres biochimiques de J1 à J4 avec ASAQ (Per-protocole)

	Effectif	ASAQ			p
		J1	J4	J1 – J4	
ASAT	56	29,7	27,8	1,9	0,57
(écart-type) UI/l		(17,6)	(18,6)		
ALAT	56	24,5	25,3	-0,8	0,83
(écart-type) UI/l		(20,1)	(20,4)		
Créatinine	56	8,3	8,5	-0,2	0,70
(écart-type) mg/l		(2,9)	(2,5)		
Bilirubine	56	18,5	9,8	8,7	0,019
(écart-type) mg/l		(23,1)	(14,5)		

Test exact de Fisher

AL

Tableau XIX : Evolution des valeurs moyennes des paramètres biochimiques de J1 à J4 avec AL (Per-protocole)

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

Test exact de Fisher

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être observée dans le groupe AL. Par contre une différence statistiquement significative a été observée dans le groupe ASAQ en ce qui concerne la bilirubine avec une tendance à la baisse de son taux.

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

ASAQ

Tableau XX : Evolution des valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme de J1 à J4 avec ASAQ (Per-protocole)

Paramètres	Effectif	J1	J4	J1-J4	p
Globules blancs	56	6,98	7,38	-0,40	0,560
(écart-type) 10 ³ /mm ³		(3,32)	(4,69)	(-1,37)	
Globules rouges	56	4,02	3,67	0,35	0,974
(écart-type) 10 ⁶ /mm ³		(0,66)	(0,70)	(0,04)	
Hémoglobine	56	11,32	10,05	1,27	0,923
(écart-type) g/dl		(2,08)	(2,30)	(-0,22)	
Hématocrite	56	34,21	30,81	3,40	0,841
(écart-type) %		(6,51)	(6,71)	(-0,20)	
Plaquettes	56	136572	231625	-95053	0,00001
(écart-type)10 ³ /mm ³		(80370)	(85696)	(-5326)	

Test exact de Fisher

AL

Tableau XXI : Evolution des valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme de J1 à J4 avec AL (Per-protocole)

Paramètres	Effectif	J1	J4	J1-J4	p
Globules blancs	53	6,62	6,87	-0,25	0,93
(écart-type) 10 ³ /mm ³		(2,81)	(3,55)	(-0,74)	
Globules rouges	53	4,29	3,84	0,45	0,95
(écart-type) 10 ⁶ /mm ³		(1,08)	(0,55)	(0,53)	
Hémoglobine	53	11,38	10,17	0,07	0,92
(écart-type) g/dl		(1,97)	(1,90)	(0,06)	
Hématocrite	53	34,29	31,60	0,27	0,93
(écart-type) %		(5,79)	(5,52)	(0,20)	
Plaquettes	53	123167	200111	-76944	0,000001
(écart-type) 10 ³ /mm ³		(61082)	(85386)	(80805)	

Test exact de Fisher

On note une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) au niveau des valeurs des plaquettes de J1 à J4. Les combinaisons thérapeutiques AL et ASAQ ont favorisé la correction de façon générale de la thrombopénie.

V-3- Tolérance globale

Tableau XXII : Répartition de la tolérance globale

Tolérance	Effectif		Pourcentage (%)	
	ASAQ	AL	ASAQ (n=56)	AL (n=53)
Très bonne	22	29	39,3	54,7
Bonne	23	19	41,1	35,9
Modérée	10	4	17,9	7,5
Mauvaise	1	1	1,8	1,9
Total	56	53	100	100

Test exact de Fisher : $\alpha = 0,05$, $p = 0,2800$.

Globalement, la combinaison AL a été bien tolérée chez 90,6 % des patients contre 80,4% avec ASAQ.

CHAPITRE III:DISCUSSION

I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

I-1- Indice plasmodique

Au cours de notre étude, nous avons reçu au total 9.824 patients dont 1.730 présentaient une goutte épaisse positive, soit un indice plasmodique de 17,6%.

Ce résultat se rapproche de ceux d'AWAD *et al.* [7] lors d'une étude menée au Soudan en 2001 et dans laquelle les auteurs font mention d'une prévalence de 17,5%. MENAN *et al.* [73] en 1992 et YAVO *et al.* [122] en 1996, avaient trouvé des indices respectivement similaires de 18,7% et 18,3% à l'Institut Pasteur d'Abidjan.

Certains auteurs tels que SARAKA [110] en 2008 à Abobo, ZONGO *et al.* [125] en 2005 au Burkina Faso ont obtenu respectivement un indice plasmodique de 38,31% et 88% qui sont relativement plus élevés que le nôtre.

La différence entre ces indices témoigne de l'hétérogénéité spatiale et temporelle de la transmission du paludisme.

Notre faible indice plasmodique observé peut s'expliquer par le fait que notre étude ne s'est pas déroulée pendant la saison pluvieuse.

I-2- Indice spécifique

A l'issue de notre étude, il est ressorti un indice spécifique de 99,99% pour *P. falciparum* contre 0,01% pour *P. malariae*. Nos résultats sont très proches de ceux de YAVO *et al.* [122] en 1996 à Agou et NZEYIMANAN *et al.* [85] en 2002 dans la région de Taï en Côte d'Ivoire qui ont relevé un indice spécifique de près de 100% pour *P. falciparum*.

Ailleurs dans le monde divers, divers indices spécifiques ont été rapportés :

- **MAYXAY *et al.* [71]** en 2012 au Laos : *P. falciparum* (93,3%), *P. vivax* (5,3%) et *P. malariae* (0,1%);
- **ESHETU *et al.* [42]** en 2009 en Ethiopie : *P. falciparum* (61%) et *P. vivax* (36%).

Ces résultats confirment la responsabilité de *P. falciparum* dans la plupart des cas d'accès palustre en Côte d'Ivoire et dans le monde.

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

II-1- Répartition des patients selon le sexe

Le sex-ratio (M/F) au cours de notre étude était de 0,65. Le taux était respectivement de 0,76 et 0,55 pour l'ASAQ et l'AL. Ces résultats sont proches de ceux de NANA [78] au Burkina Faso en 2010 qui avait obtenu des sexe-ratios respectifs de 0,76 et 0,60 pour ASAQ et AL. Une valeur similaire à nos résultats a été obtenue par THANH *et al.* [113] au Vietnam avec un sex-ratio de 0,64.

Par contre FAYE *et al.* [44] rapportent dans une étude réalisée concomitamment au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal en 2012 des sex-ratios de 1,2 pour ASAQ et 0,9 pour AL qui diffèrent des nôtres.

N'DIAKA [79] à San Pedro en 2012 trouva un sex-ratio global de 1,09.

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

II-2- Répartition selon la tranche d'âge

Au cours de notre étude, la tranche d'âge la plus touchée était celle variant entre 15 et 69 ans représentant respectivement 46,7% et 39% des sujets traités par ASAQ et AL.

La moyenne d'âge était de 16,86 ans dans les deux groupes. Ces résultats diffèrent de ceux de **N'DIAKA [79]** à San Pedro en 2012 qui soulignait que la tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 2 et 15 ans avec une moyenne d'âge de 10,1ans dans le groupe ASAQ contre 7,1 ans dans le groupe AL.

Par contre, des auteurs, notamment **MENAN et al. [73]** et **FAYE et al. [44]** dans des études multicentriques réalisées conjointement en Côte d'Ivoire, au Cameroun et au Sénégal, rapportaient des résultats se rapprochant des nôtres. Le premier auteur soulignait un taux de 59,7% avec une moyenne d'âge de 15,51 ans pour le groupe Dyhydroartémisinine-Pipéraquline-Triméthoprime contre 58,3% avec une moyenne de 15,58 ans pour le groupe AL. Le second mentionnait un taux de 64% avec un âge moyen de 15,64 ans pour le bras Dyhydroartémisinine-Pipéraquline contre 58,3% avec une moyenne d'âge de 13,8 ans pour le bras AL.

Notre résultat semble ne pas s'accorder avec celui rapporté par la littérature, qui indique que les enfants de moins de 5 ans sont plus vulnérables aux pathologies du fait d'une part de la perte de l'immunité acquise par leur mère aux alentours de 4-6 mois et, d'autre part, du fait de l'installation progressive de leur propre immunité [5].

La tranche d'âge la plus touchée ici peut se justifier par le fait que notre étude s'est déroulée en période scolaire, ce qui était une difficulté pour l'obtention du consentement éclairé pour les enfants de 3 à 15 ans, d'autant plus que le suivi s'est fait sur 28 jours.

III- ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES

III-1- Signes cliniques

Le signe clinique observé à 100% à J1 au cours de notre étude était la fièvre quel que soit le traitement, d'autant plus que la fièvre était un critère d'inclusion. Ce principal signe clinique était suivi dans l'ordre décroissant des céphalées (76,7% pour ASAQ contre 88,1% pour AL), de l'asthénie (78,3% pour ASAQ contre 78% pour AL) et des frissons (55% pour ASAQ et 66,1% pour AL). Nos résultats sont similaires à ceux de **SENE [111]** en 2003 qui rapportait selon le même ordre d'importance qu'outre la fièvre présente chez tous les patients (100%), suivaient les céphalées, l'asthénie et les frissons. Par contre chez d'autres auteurs tels que **GBANGBO [45]**, la fièvre n'avait plutôt été observée que chez 95,7% des patients à J1.

Concernant la température moyenne, nous avons trouvé à J1 39,2°C pour le bras ASAQ et 38,9°C pour le bras AL. Ces résultats se rapprochent de ceux de **NDAYIRAGUE et al. [80]**, en 2004 qui ont trouvé pour ASAQ et AL 38,4°C.

Ces résultats montrent la place de choix qu'occupe la fièvre dans la symptomatologie palustre.

III-2- Densité parasitaire

A l'inclusion, la densité parasitaire du bras AL variait de 2.000 à 200.000 trophozoïtes/ μ l de sang avec une moyenne de 36.178,53 trophozoïtes/ μ l de sang.

Cette moyenne est relativement plus basse que celle rapportée par **BOSSE [13]** en 2008 qui trouva un résultat supérieur au nôtre avec une parasitémie moyenne de 68.138 trophozoïtes/ μ l de sang.

Par contre, NANA [78] et SALISSOU *et al.* [109] au Niger en 2009 ont rapporté des parasitemies moyennes inférieures à la nôtre respectivement de 14.288,75 trophozoïtes/ μ l et de 18.663 trophozoïtes/ μ l de sang.

Par ailleurs, dans le bras ASAQ de notre étude, la densité parasitaire variait de 2.000 à 200.000 trophozoïtes/ μ l de sang avec une moyenne de 33.210,83 trophozoïtes/ μ l de sang. Ce résultat est nettement supérieur à ceux obtenus par NDAYIRAGUE *et al.* [80] et NANA [78] en 2010 à Ouagadougou qui sont respectivement de 18.000 trophozoïtes/ μ l de sang et 18.158,69 trophozoïtes/ μ l de sang.

FAYE *et al.* [44] en 2012 ont rapporté une parasitemie moyenne faible davantage de 11.952 trophozoïtes/ μ l de sang.

D'autres auteurs ont trouvé des résultats similaires aux nôtres. C'est le cas de :

GUTHMANN *et al.* [54] qui ont relevé une densité de 27.914 tpz/ μ l de sang dans le bras ASAQ contre 30.522 tpz/ μ l de sang dans le bras AL ;

FALADE *et al.* [43] qui ont trouvé une densité parasitaire de 27.822,12 tpz/ μ l de sang pour ASAQ et 32.022 tpz/ μ l de sang pour AL.

Nous constatons que la parasitemie moyenne varie d'une zone d'étude à une autre selon la période d'étude et les conditions climatiques.

IV- EVALUATION DE L'EFFICACITE DES ASSOCIATIONS

ARTESUNATE-AMODIAQUINE ET ARTEMETHER-LUMEFANTRINE

IV-1- Efficacité parasitologique

Nos résultats ont montré que la grande partie des parasites est éliminée au bout de 48 heures avec un temps de clairance parasitaire moyen (TCP) de 55,3 heures pour ASAQ contre 44,4 heures pour AL.

Plusieurs résultats d'étude sur les CTA sont proches des nôtres dont :

YAVO et al. [123] en 2012 en Côte d'Ivoire qui révèlent, lors de leur étude, que la grande majorité des patients suivis présentaient une clairance parasitaire inférieure ou égale à 48 heures.

PAREEK et al. [100] en Inde en 2013 et **ADOKE et al. [2]** en Ouganda en 2008 relevaient un TCP de 48 heures avec respectivement les CTA Artésunate-Luméfantrine, Artéméther-Luméfantrine et Artésunate-Amodiaquine, Artéméther-Luméfantrine.

OKOLI et al. [87] rapportaient au Nigéria, dans une étude sur l'efficacité de la CTA Artéméther-Luméfantrine, un TPC de 39,3 heures.

NIKIEMA [83] à Ouagadougou en 2012, ne reste pas en marge de cette unanimité en montrant dans sa recherche sur l'évolution de l'efficacité des traitements de première ligne (Amodiaquine-Artésunate et Artéméther-Luméfantrine) dans la lutte contre le paludisme simple que le TCP était inférieur à 3 jours.

Au regard des résultats ci-dessus, nous pouvons dire que les deux combinaisons (ASAQ et AL) ont l'avantage d'avoir une puissance d'action schizontocide réduisant dans un bref délai la charge parasitaire.

Tous ces résultats témoignent de la réduction efficace de la charge parasitaire dès le premier jour d'utilisation des dérivés de l'artémisinine, dans le traitement du paludisme simple.

IV-2- Efficacité clinique

L'évolution des sujets apyrétiques de J1 à J2 était de 85,7% à 92,8% dans le bras ASAQ et de 71,7% à 88,7% dans le bras AL.

Le temps de clairance thermique (TCT) moyen était de 30,42 heures pour l'ASAQ contre 33,9 heures pour l'AL.

Nos résultats sont relativement superposables à ceux de **NIKIEMA [83]** en 2012 qui a relevé, lors d'une étude de synthèse de 2006 à 2010 sur l'efficacité du traitement de première ligne au Burkina-Faso, que la plupart des patients traités avec ces CTA avaient une clairance thermique autour de 48 heures avec 84,5% et 89,3% de sujets apyrétiques pour ASAQ et 77,1 % et 89,7 % pour AL respectivement à J2 et J3.

GEORGE et al. [52] ne restent pas en marge de cette tendance au cours d'une étude similaire réalisée en 2014 avec 94,7% et 85,4% de sujets apyrétique après 24 heures respectivement pour ASAQ et AL.

Des valeurs plus basses ont été obtenues par **MARTENSSON et al. [69]** avec 79% et 67% de sujets apyrétiques 24 heures après administration du médicament respectivement pour les groupes ASAQ et AL.

Du point de vue du temps de clairance thermique moyen, notre valeur du bras AL est comparable à celui de **KOUADIO K [63]** qui a signalé un TCT moyen de 38,13 heures pour l'AL.

D'autres auteurs comme **GBOTOSHO et al.[46]** avaient trouvé un TCT moyen bas de 20,9 heures et 21,4 heures respectivement dans les groupes de traitement ASAQ et AL.

Au vu de ces résultats, nous remarquons que bien que la proportion de sujets ayant de la fièvre était plus faible (mais pas significativement) dans le groupe ASAQ que dans le groupe AL tant à J1 qu'à J2, cette dernière disparaissait au bout de 72 heures de traitement du fait de la puissante action schizontocide de ces CTA.

IV-3- Taux de guérison à J14 et J28

Au cours de notre étude, nous avons pu constater un taux de guérison de 100% à J14 et J28 pour ASAQ contre 100% à J14 et 98,1% à J28 pour AL.

Nous avons remarqué que le taux de guérison à J28 tendait vers 100% tant dans le bras ASAQ que dans le bras AL. Ces résultats sont similaires à ceux de **TOURE O. et al. [116]** qui, en 2014 au cours d'un essai clinique portant sur les mêmes combinaisons et réalisé en Côte d'Ivoire chez des enfants, avaient trouvé un taux de guérison de 97,8% et 97,4% respectivement pour ASAQ et AL voire 100% pour chaque combinaison après correction par PCR.

FAYE O. et al. [44], lors d'une étude multicentrique menée en 2012 au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal chez des enfants de 7 mois à 7 ans sur les formulations pédiatrique Artésunate-Amodiaquine et Artéméther-Lumefantrine, ont rapporté des taux de guérison de 98,7% pour ASAQ et 96,9% pour AL.

NANA et al. [78] par contre avait trouvé un taux de guérison à J28 relativement bas avec 85,90% pour ASAQ et 77,11% pour AL. Mais au regard du cadre de son étude, ces bas taux pourraient être imputables à l'observance du médicament, d'autant plus que la première dose de médicament était administrée aux patients par un infirmier de l'étude et que les autres doses étaient administrées par les parents ou tuteurs des patients à domicile.

IV-4- Reponse au traitement

Selon la classification de l'OMS, nous avons obtenu lors de notre étude en Per-protocole après correction par PCR une RCPA de 100% et 98,1% respectivement pour ASAQ et AL dont un cas d'échec clinique tardif avec AL.

IBRAHIM et al. [56] ont relevé lors de leur étude conduite au niveau du centre de santé intégré de Gaya II (site sentinelle du PNLP au NIGER), une RCPA à J28 de 97,1% pour ASAQ et 94,8% AL. Ces résultats, bien qu'étant relativement bas se rapprochent des nôtres.

DJIMDE [38] abonde dans le même sens lors d'une étude sur l'efficacité *in vivo* de trois antipaludiques (Sulfadoxine-Pyriméthamine, Méfloquine et Artéméther-Luméfantrine) avec une RCPA du bras AL de 92,6%.

FAYE et al. [44] en 2012 rapportaient une RCPA en Per-Protocole de 98,7% pour ASAQ et 96,9% pour AL.

TINTO et al. [114] en 2010 à Nanoro au Burkina-Faso ont trouvé une RCPA de 58,4% pour ASAQ contre 46,1% pour AL.

Ce résultat bas de RCPA obtenus dans cette dernière étude de ces auteurs pourrait être justifié par le fait de l'inobservance du traitement les deux derniers jours de prise des médicaments. En effet, l'administration des traitements était faite dans les conditions réelles d'utilisation.

Vu les directives actuelles de l'OMS préconisant un changement de traitement antipaludique lorsque celui-ci est en dessous de 95% d'efficacité, ces 2 CTA avec les résultats demeurent toujours efficaces dans la prise en charge du paludisme simple à *P. falciparum* [51 ; 95].

V- TOLERANCE

V-1- Tolérance clinique

Au cours de notre étude, nous avons pu dégager des événements indésirables essentiellement de type digestif (douleurs abdominales, vomissements, asthénie,

constipation, nausée, toux, diarrhée, dysphagie) et neurologique (vertige, insomnie, céphalées, anxiété, paresthésie, épilepsie).

Dans le bras ASAQ, 64,28% des patients présentaient ces événements indésirables contre 26,41% dans le bras AL.

Les tests statistiques ont montré que les différences n'étaient pas statistiquement significatives, bien que l'AL semble cliniquement mieux toléré que l'ASAQ.

La prédominance des troubles digestifs a été également rapportée par d'autres auteurs dont :

- **NANA [78]** en 2007 au Soudan avec 52,78% d'effets indésirables avec ASAQ contre 47,22% avec AL ;

-**NIKIEMA [83]** en 2012 au Burkina-Faso mentionnait des effets indésirables avec ASAQ de 8,09% et 7,44% respectivement de vomissements et douleurs abdominales contre 5,56% de vomissements et 5,56% douleurs abdominales avec AL;

- **YAVO et al. [123]** en 2012 qui soulignaient une fréquence plus élevée des effets indésirables (prurit, asthénie somnolence et vomissements) avec ASAQ (121 patients) ;

-**NELLIE [81]** au Mali en 2007 qui relevait comme effets indésirables chez les patients 75,6% d'asthénie, 39,5% de vomissements et 37% de douleurs abdominales.

Cependant, aucun effet indésirable grave pouvant inciter l'arrêt impératif du traitement n'a été observé dans chaque groupe thérapeutique.

Toutefois, des précautions (prise de repas avant l'administration des médicaments, une bonne observance du traitement, éviter l'automédication,

respecter le protocole de prise en charge du paludisme de l'OMS) devront être prises lors du suivi des patients par les CTA afin de pallier ces effets indésirables.

V-2- Tolérance biologique

Au plan biochimique, pour ce qui concerne les transaminases (ASAT et ALAT) et la créatinine, nous observons dans les deux bras de traitement une baisse non significative du premier jour du traitement au quatrième jour de l'étude. Par contre, quant à la bilirubine, sa diminution de J1 à J4 est statistiquement significative avec ASAQ. De même aucune altération des fonctions rénales et hépatiques n'a été constatée avec l'une des CTA de l'étude.

Cette même remarque a été constatée par **FAYE et al. [44]** qui n'ont pas signalé d'anomalies significatives des paramètres biochimiques et des troubles des fonctions rénales et hépatiques.

MENAN et al. [73] rapportaient des changements satisfaisants des paramètres biochimiques pour le bras AL sans troubles hépatiques et rénaux.

Ces résultats montrent une contribution des 2 CTA dans la normalisation des fonctions hépatiques et rénaux.

Du point de vue hématologique, on constate plutôt dans les deux bras une variation statistiquement significative du taux des plaquettes de J1 à J4.

Cette variation des plaquettes a été signalée par **ZWANG et al. [126]** qui ont signalé, lors d'une synthèse d'étude sur sept sites, une augmentation significative de la numération des plaquettes de 90% dans les deux groupes de médicaments.

YAVO et al. [124] révèlent aussi une correction de la thrombopénie dans une étude menée en 2009 à Abidjan et utilisant comme CTA l'Artésunate-Méfloquine.

Tous ces résultats concourent à une production des plaquettes sanguines par l'élimination des parasites de la circulation sanguine en utilisant les CTA évaluées.

V-3- Tolérance globale

Selon les médecins de l'étude, 39,3%, 41,1% des patients avaient respectivement une très bonne tolérance et une bonne tolérance avec ASAQ contre 54,7% et 35,9% avec AL.

Par contre, 17,9% avaient une tolérance modérée, et 1,8% avaient une mauvaise tolérance avec ASAQ tandis qu'avec AL, on note une tolérance modérée et très mauvaise respectivement de 7,5% et 1,9%.

En somme, nous pouvons affirmer une bonne tolérance tant avec ASAQ qu'avec AL dans le traitement du paludisme simple.

Cette bonne tolérance est aussi soulignée ailleurs en Afrique par **MICHAEL et al. [76]** au Nigéria ainsi que **ALI et al. [3]**.

En Côte d'Ivoire, **KOUADIO K. [63]** à Abobo et **MENAN et al. [73]** soutiennent cette thèse.

CONCLUSION

Parasitose mondialement connue et affectant en particulier l'Afrique subsaharienne, le paludisme demeure un problème prioritaire de santé publique.

Pendant longtemps, cette endémie palustre provoque des ravages dans les populations et des résultats néfastes sur l'économie des pays des zones de forte transmission telles que la Côte d'Ivoire.

Le phénomène de l'émergence et la propagation de souches résistant aux antipaludiques s'avèrent un important facteur limitant le traitement. Face à cette menace majeure, de nombreuses études sur la chimiorésistance *in vivo* du *P. falciparum* aux CTA se multiplient dans plusieurs pays.

L'objectif de ces études est de surveiller l'effet de ces CTA. C'est dans ce contexte que nous avons mené notre étude à Abidjan qui est une ville de brassage important de la population avec des conditions climatiques favorables à la transmission du paludisme.

L'objectif de notre essai était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des associations Artésunate-Amodiaquine et Artéméther-Luméfantrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. Il s'est déroulé selon le protocole de l'OMS avec un suivi de 28 jours sur trois sites.

Au plan épidémiologique, 9.824 patients ont été examinés dont 1.730 présentaient une goutte épaisse positive avec une prévalence de 17,6% et un indice spécifique de 99,99% pour *P. falciparum* contre 0,01% pour *P. malariae*. Des contrôles clinico-biologiques ont été effectués à J1, J2, J3, J4, J7, J14, J21 et J28 afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance des médicaments de l'étude.

Le temps de clairance thermique moyen du bras ASAQ était de 30,42 heures et celui du bras AL 33,9 heures. La clairance parasitaire obtenue était de 55,3 heures contre 44,4 heures respectivement pour l'ASAQ et l'AL.

La RCPA à J28 était de 100% pour ASAQ contre 98,1% pour AL avec un cas d'ECT (1,9%) observé à J21 du fait d'une recrudescence parasitologique.

Les deux combinaisons ont été bien tolérées aussi bien cliniquement (aucun événement indésirable grave n'ayant été observé) que biologiquement comme en témoigne l'amélioration de la bilirubine et des plaquettes de J1 à J4.

En définitive, ces résultats traduisent le fait que ces deux CTA préconisées pour le traitement du paludisme simple en Côte d'Ivoire demeurent toujours efficaces et relativement bien tolérées aux plan clinique et biologique à Abidjan.

RECOMMANDATIONS

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

➤ **Aux populations**

- fréquenter les services sanitaires en cas de suspicion du paludisme afin de recevoir une meilleure prise en charge optimale avec un minimum de risque ;
- éviter l'automédication par les antipaludiques;
- se procurer les médicaments antipaludiques dans les structures sanitaires et en officine de pharmacie;
- respecter les prescriptions médicales par une bonne observance du traitement avec ces nouvelles associations thérapeutiques afin d'éviter l'émergence de souches résistantes.

➤ **Au personnel de santé**

- respecter les protocoles de prise en charge du PNLP ;
- veiller à la bonne pratique d'utilisation des antipaludiques par les patients et de signaler tout effet indésirable médicamenteux ainsi que les échecs thérapeutiques aux autorités compétentes.

➤ **Autorités sanitaires (MSLS, PNLP)**

- rendre disponible les CTA dans les structures de santé;
- poursuivre la surveillance biannuelle de l'émergence de souches chimiorésistantes de *P. falciparum* que l'OMS recommande,

➤ **Aux autorités politiques**

- financer les essais cliniques d'évaluation des CTA présentes sur le marché afin de maintenir une surveillance de ces médicaments ;

- promouvoir la recherche ainsi que la découverte de nouveaux médicaments ;
- garantir la disponibilité et une meilleure accessibilité des médicaments antipaludiques efficaces dans les établissements sanitaires ;
- continuer la lutte contre les médicaments sous-standard faux falsifiés et contrefaits (SSFFC).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

2- ADOKE Y, VALERIE L, KIBUUKA A et al. Efficacy and safety of fixed-dose Artesunate-Amodiaquine vs. Artemether-Lumefantrine for repeated treatment of uncomplicated malaria in Uganda children. *PLoS One*. 2014;9(12):e 113311.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15- BOUREE P., TAUGOUDEAU PH., VANNG-ANH. Le paludisme.

Paris: Ed. Dopamine, 1993. 40p.

16- BRICAIRE F., DANIS M., GENTILINI M. Paludisme et grossesse.

Cahier Santé.1993 ; 3 (4) : 289-292.

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

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

19- CENTRE D'INFORMATION SUR LA SURVIE DE L'ENFANT. Bamako.
Utilisation de rideaux imprégnés dans la prévention du paludisme au Mali. *Organa/Basics* 1994;1-19.

20- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Atlanta. Cycle évolutif du *Plasmodium*. (Consulté le 13/05/2010)
<<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>>.

21- CHAKOUR M., KOECK J., CHADLI M., et al. Diagnostic biologique rapide en contexte Epidémiologique: Etat des lieux et perspectives.
Médecine et Maladies Infectieuses.2003 ; 33 : 396-412.

22- CHARMOT G., COULAUD J.P. Paludisme. *Cahier Santé*. 1993 ; 3: 211-238.

23- CHARMOT G., RHODIHAIN F. La chimiothérapie à *Plasmodium falciparum* ; analyse des facteurs d'apparition et d'extension. *Méd Trop*. 1982 ; 42, 4 :417- 426.

24- COTE D'IVOIRE. Ministère des Infrastructures Economiques. Programme d'Urgence d'Infrastructure Urbaine. Etude stratégique pour la gestion des déchets solides dans le district d'Abidjan. Abidjan : *MIE*, 2011.
(Consulté le 01/02/2015)
<<http://www.ppiaf.org>>.

25- COTE D'IVOIRE. Ministère de la Santé et de la Lutte Contre le SIDA. Programme National de Développement des Activités Pharmaceutiques. Abidjan. Recueil des protocoles thérapeutiques nationaux des pathologies. Abidjan : PNDAP, 2013.16p.

26- COTE D'IVOIRE MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA. 6^{ème} Journée mondiale de lutte contre le paludisme en Côte d'Ivoire. OMS/MSLS 2013. (Consulté le 03/05/2015)

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

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

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

29- COTE D'IVOIRE. Ministère de la Santé et de la lutte contre le SIDA. Programme National de Lutte contre le Paludisme. Plan strategique national de lutte contre le paludisme 2012-2015 révisé. Abidjan : Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA, 2014, 149p.

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

31- COTE D'IVOIRE.Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA (2012). Carte sanitaire 2010 de la Côte d'Ivoire, 248, 262,290p.

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

33- DANIS M. Symptomatology du paludisme. Paris: Ellipses: 1991. P 87-99.

34- DANIS M., MOUCHET J. Médicaments antipaludiques. Paludisme. Paris : Ellipse, 1991. P131-167

35- DELUOL A. M., LEVILLAYER H., POIROT J. L. Diagnostic du paludisme, hôpital Saint Antoine, Paris. (consulté le 02 /06/2010)

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

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

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

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

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

38- DJIMDE M. Efficacité in vivo de trois antipaludiques (Sulfadoxine-Pyriméthamine, Méfloquine et Artéméther-Luméfantrine) dans le traitement du paludisme non compliqué chez les enfants de 6 à 59 mois à Koro (Mopti). 121p.

Th Méd: Bamako, 2009. Faculté de médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie.

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

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

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

Th. Pharm: Abidjan, 2005, 1046.

42- ESHETU et al. Open-label trial with artemether-lumefantrine against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria three years after its broad introduction in Jimma Zone, Ethiopia. *Malar J.* 2012;11: 240. (Consulté le 06/06 /2015)
<www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824059>.

43- FALADE CO, OGUNDELE AO, YUSUF BO et al. High efficacy of two artemisinin-based combinations (artemether-lumefantrine and artesunate plus amodiaquine) for acute uncomplicated malaria in Ibadan, Nigeria.

Trop Med Inter Health. 2008; 13 (5): 635-643.

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

45- 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

46- GBOTOSHO GO, SOWUNMI A, OKUBOYEJO TM et al. Therapeutic efficacy and effects of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine coformulated or copackaged on malaria-associated anemia in children with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in southwest Nigeria.

Am J Med Hyg. 2011; 84 (5): 813-819.

47- GENTILINI M., NOZAIS J-P. Historique du paludisme. In: Danis M. Paludisme. Paris: Ellipses, 1991. P 17-21.

48- GENTILINI M. Maladies parasitaires: Paludisme. 5^e éd. 2^e tir actualisé. Paris: Flammarion Med Science, 1995. P 91-122.

49- GENTILINI M. Généralités. In : Danis M., Mouchet J. Paludisme. Paris : Ellipses, 1991. P 13-16.

50- GENTILINI M., DUFLO B. Maladies parasitaires : paludisme. 4^e éd. Paris: Flammarion Méd. Sciences, 1986. P 81-144.

51- GENTON B, D'ACREMONT V. Paludisme: de maladie négligée à maladie négligeable? Forum Med Suisse. 2011; 11 (44): 775-778.

52- GEORGE O, JORGEN A, ONIKE P et al. Amodiaquine-Artesunate Vs Artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up.

Malar J. 2008; 7:127

53- GOLVAN Y. J. Paludisme. 4^e éd. Paris : Flammarion Médecine Science, 1993. p 239-275.

54- GUTHMANN JP, COHUET S, RIGUTTO C et al. Short report: high efficacy of two artemisinin-based combinations (artesunate+amodiaquine and artemether+lumefantrine) in Caála, central Angola. Am J Trop Med Hyg. 2006; 75 (1): 143-145.

55- HANCE P. GARNOTEL E., DE PINA J., et al. Tests immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, principe et stratégie d'utilisation.

Med Trop. 2005 ; 65: 389-393.

56- IBRAHIM M, SADOU F, DAOU M et al. Comparaison de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance des combinaisons artemether-lumefantrine et artesunate-amodiaquine au Niger.

Mali Médical. 2016 ; 31(1) : 1-7.

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

58- INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE. Abidjan. Recensement General de la Population et de l'Habitat 2014 de Côte d'Ivoire. Abidjan : INS, 2014. 22p.

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

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

61- KETTLE D.S. Medical and veterinary entomology. 2nd éd.
Wallingford: CAB International, 1995. 725p.

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

63- KOUADIO KL. Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association Dihydroartémisinine/Pipéraquline (Duocotecxin®) versus Artéméther/Luméfantrine (Coartem®) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Abidjan. 125p.
Th. Pharm.: Abidjan. Univ de Cocody, 2007, 1212.

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

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

66- 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.

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

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

69- MARTENSSON A, STROMBERG J, SISOWATH C et al. Efficacy of artesunate plus amodiaquine versus that of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated childhood *Plasmodium falciparum* malaria in Zanzibar, Tanzania. Clin Infect Dis. 2005; 41: 1079-1086.

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

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

Malar J. 2012; (11) :184.

72- MEDECINE. Artemisinin Derivates. In: "Matindale the complete drug reference" The pharmaceutical Press, London. Site www.medecinescomplete.com (consulté le 13 avril 2007):8pages.

73- MENAN H, 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.

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

PlosNegl Trop Dis. 2013; 7 (11): e2489.

75- MENARD D., PAIN A., YANG H et al. Emergence of Indigenous Artemisinin-Resistant *Plasmodium falciparum* in Africa.

N Engl J Med. 2017; 376: 991-993.

76- MICHAEL OS, GBOTOSHO GO, FOLARIN OA et al. Early variations in *Plasmodium falciparum* dynamics in Nigeria children after treatment with two artemisinin-based combinations: implications on delayed parasite clearance. *Malar J.* 2010; 9: 335.

77- MOUCHET J., ROBERT V., ACE P. et al. Le défi de la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale : place et limite de la lutte antivectorielle. *Cahier Santé.* 1991 ; 1 :227-288.

78- NANA L. Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance des combinaisons artesunate+amodiaquine versus artemether-lumefantrine en prise non supervisée dans le traitement du paludisme simple à *plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois à Nanoro (Burkina Faso) 80p. : Ouagadougou 2010. (Consulté le 03/02/2015)

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

79- N'DIAKA. Efficacité et tolérance des associations Artésunate + Amodiaquine versus Artéméther + Luméfántrine chez les patients souffrant de paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à San Pedro (Côte d'Ivoire). 139p

Th. Pharm: Abidjan. UnivCocody, 2014

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

Tropical Medicine and International Health. 2004; 9(6): 673-679.

81- NELLIE. U. N. Evaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance clinique et biologique de l'arsucam, du coartem et de l'artequin dans le traitement du paludisme non compliqué de l'enfant à Libreville. 142p.

Th.Pharm.: Bamako,2007

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

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

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

84- NOEDL H, SE Y, SCHAECHER K, et al. Evidence of artemisinin resistant malaria in western Cambodia. N Engl J .2008; 359: 2619-2620.

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

Bull SocPathol Exot.2002; 95:89-97.

86- OGUIKE MC, BETSON M, BURKE M, et al. *Plasmodium ovalecurtisi* and *Plasmodium ovalewallikeri* circulate simultaneously in African communities.

Int J Parasitol. 2011; 41(6-10):677-685.

87- OKOLI C., MAMA C., UBAKA C. et al. Efficacy of artemether-luméfántrine combination in rural Nigeria November 2009. vol.12,

The Journal of Applied Research. 2012; 12 (1).14p.

88- OMS. Genève. Rapport 2013 sur le paludisme dans le monde. Résumé et points essentiels. Genève: World Health Organization; 2013. 6p. (Consulté le 07/08/2014)

<http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/report/fr/>

89- OMS. Genève. Rapport 2016 sur le paludisme dans le monde. (Consulté le 03/02/2015)

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

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

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

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

92- OMS centre des médias. Genève. décembre 2014. Principaux points, aide-mémoire N°94. (Consulté le 02/02/2015)

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

93- OMS. Comité d'experts du paludisme. Genève : 20^{ème} rapport Genève: OMS, 2000.P1-82.

94- OMS. Genève. Classification de la réponse thérapeutique : Test in vivo de 28 jours. Genève: OMS, 2002.67p.

95- OMS. Genève. Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. Genève: OMS, 2003. P1-67.

96-OMS. Manuel pratique de la lutte anti larvaire dans les programmes.

Genève : OMS, 1974. P: 205.

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

98- ONU PROGRAMME DES NATIONS UNIES POUR LES ÉTABLISSEMENTS HUMAINS. Côte d'Ivoire. Profil urbain d'Abobo, 2012. (Consulté le 19/10/2015)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

104- 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.

105- RAYMOND BORREMANS, Le grand dictionnaire encyclopédique de la Côte d'Ivoire, vol. 1 : A-B, Abidjan, Nouvelles Éditions africaines, 1986. 272p.

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

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

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

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

108- ROYALPERTHHOSPITAL. Malaria : historique (Consulté le 25/05/10)

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

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

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

<www.ajol.info>.

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

Th. Pharm.: Abidjan, 2009, 1343.

111- SENE A. Pertinence du traitement présomptif de l'accès palustre non compliqué aux urgences de Dakar. Mars 2005; 20. 64p. (Consulté le 10/03/2015)

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

112- SUBBARAO SK. *Plasmodium knowlesi*: from macaque monkeys to humans in south-east Asia and the risk of its spread in India. J Parasit Dis. 2011; 35 (2): 87-93.

113- TA TH, HISAM S, LANZA M, et al. First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*.

Malar J.2014; 13: 68.

114- TINTO H., DIALLO S., ZONGO I. et al. Effectiveness of artesunate-amodiaquine vs. artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in nanoro, burkinafaso: a non-inferiority randomised trial. Trop Med Int Health. 2014 Apr; 19(4): 469-475.

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

Th. Méd: Abidjan, 2001, 2965.

116- TOURE O, ASSI S, N'GUESSAN T et al. Open-label, randomized, non-inferiority clinical trial of artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine fixed-dose combinations in children and adults with un complicated falciparum malaria in Côte d'Ivoire.

Malar J.2014;13:439

117- TOURE O., WOGNIN A., KONE M., et al. Evolution of *Plasmodium falciparum* efficiency to chloroquine in Côte d'Ivoire from 1988 to 2003.

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

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

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

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

120- YAVO W, ACKRA N, MENAN EIH et al. Etude comparative de quatre techniques de diagnostic biologique du paludisme utilisées en Côte d'Ivoire.

Bull SocPatholExot. 2002 ; 95: 238-240.

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

Malar J. 2011; 10: 98.

122- YAVO W. Evaluation *in vivo* de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine *versus* chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple chez l'enfant dans la sous-préfecture d'Agou (département d'Adzopé). 138p.

Th. Pharm.: Abidjan. Univ de Cocody, 1999, 483.

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

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

124- YAVO W., MENAN EIH., VANGAH B. *et al.* Efficacité et tolérance de l'association artésunate-méfloquine dans le traitement du paludisme simple à abidjan.

2009 ; *J. Sci. Pharm. Biol.* 10 (1). (Consulté le 12 /04 /2015)

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

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

2007 Dec 1; 45(11):1453-1461.

126- ZWANG J, NDIAYE JL, DJIMDE A *et al.* Comparing changes in haematologic parameters occurring in patients included in randomized controlled trials of artesunate-amodiaquine vs single and combination treatments of uncomplicated *falciparum* in sub-Saharan Africa.

Malar J. 2012; 11: 25.

ANNEXES

(ANNEXE I)

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

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

Introduction

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

A propos de l'étude

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

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

Déroulement de l'étude

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

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

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

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

Evènements indésirables

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

A propos de l'arrêt de l'étude

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

(ANNEXE II)

FORMULAIRE D'ASSENTIMENT ECLAIRE

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

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

Nom du participant/Empreinte du pouce du participant

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

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

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

Nom du médecin investigateur :

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

(ANNEXE III)

PDN-CI 2013

NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT

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

Madame / Monsieur/ Chers Parents,

nous avons le plaisir de vous inviter à participer à une étude sur l'efficacité et la tolérance des médicaments actuellement utilisés en Côte d'Ivoire pour le traitement du paludisme et sur la diversité génétique du principal agent responsable de cette maladie c'est-à-dire *Plasmodium falciparum*.

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

Sachez d'abord que les 2 médicaments cités plus haut ont été officiellement autorisés en Côte d'Ivoire depuis plusieurs années et choisis par le ministère de la santé pour traiter tous les patients souffrant de paludisme en Côte d'Ivoire. Ces médicaments sont donc disponibles dans toutes les pharmacies. Sachez aussi que cette étude est menée en parallèle dans deux autres sites de la ville d'Abidjan. Environ 120 patients (enfants et adultes) devraient y participer. Elle est réalisée dans le cadre d'un réseau international de recherche sur l'agent responsable du paludisme. Des études similaires sont actuellement réalisées dans neuf autres pays africains.

1. BUT DE L'ESSAI

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

2. ENCADREMENT ET PROTECTION DES PATIENTS

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

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

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

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

3. DEROULEMENT DE L'ETUDE

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

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

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

3.1. VISITES

Durant les 3 premiers jours, vous devrez venir au centre tous les matins et tous les soirs (pour les patients traités par l'artéméther + luméfántrine) afin de recevoir votre traitement. Ensuite, vous reviendrez voir le médecin le matin des 4ème, 7ème, 14ème, 21ème et 28ème jours.

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

3.2. EXAMENS

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

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

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

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

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

3.3. SURVEILLANCE DE LA TOLERANCE

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

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

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

3.4. RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Si actuellement, vous ou votre enfant prenez d'autres médicaments, il est important que vous le signaliez au médecin. En effet, pendant la durée de l'étude, il ne faut prendre aucun autre médicament que ceux prescrits par votre médecin. En dehors des visites prévues, si vous avez un souci de santé de quelque nature que ce soit pendant les 28 jours de suivi, veuillez nous contacter immédiatement.

4. CONFIDENTIALITÉ

Les informations médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées de façon anonyme et confidentielle. Seuls le numéro de patient et vos initiales figureront dans votre dossier médical qui pourra être consultés, après accord de l'investigateur, par uniquement des représentants du Centre de Génomique de l'Université d'Oxford et du Comité National d'Ethique à des fins de validation, d'audit ou d'inspection.

5. AVANTAGES

Durant l'étude, les traitements contre le paludisme vous seront fournis gratuitement. Aucune participation financière ne vous sera demandée pour les consultations et les examens biologiques spécifiques liés à cet essai. En participant à cette étude, vous contribuerez à avoir des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments recommandés pour le traitement du paludisme simple en Côte d'Ivoire. Par ailleurs, votre participation permettra de comprendre l'influence du *Plasmodium* sur les cas d'échec au traitement du paludisme. A partir de ces informations, les scientifiques pourront développer de nouveaux moyens pour

(ANNEXE IV)

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

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Je soussigné(e) :

Nom et Prénoms:

Adresse :

Accepte par la présente de participer à la recherche intitulée :

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

conduite par le Professeur YAVO William (investigateur principal).

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

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

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

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

Fait à le / / 2013

Signature du patient :

Nom et Prénoms du Témoin :

Contact du témoin :

Signature du témoin :

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

Nom du médecin investigateur :

Signature du médecin investigateur : Date / / 2013

RESUME

JUSTIFICATION : La récente émergence dans l'Ouest du Cambodge de souches résistantes de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine est une menace pour l'élimination du paludisme dans le monde en général, et en particulier en Afrique subsaharienne. C'est dans ce cadre, qu'à l'initiative du Centre de recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP, une étude a été réalisée dans la ville d'Abidjan sur trois sites (Abobo, Koumassi et Yopougon).

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

MATERIEL ET METHODES : Il s'agit d'une étude prospective à visée expérimentale randomisée, comparative, ouverte réalisée dans la ville d'Abidjan. Cette étude s'est tenue dans trois centres de santé repartis sur les trois sites. Un total de 119 patients ont été enrôlés à J1 selon les critères d'inclusion pour prendre part à l'étude dont 60 traités par l'ASAQ et 59 par l'AL. Ces derniers ont été soumis au protocole de suivi OMS de 28 jours.

RESULTATS : Au total, 109 patients ont été correctement suivis dont 56 dans le bras ASAQ et 53 dans le bras AL. Un sex-ratio (M/F) de 0,65 a été trouvé, avec un âge moyen global de 16,69 (écart-type de 13,68). En fin de suivi, nous avons obtenu une RCPA en Per-protocole, après correction moléculaire de 100% et 98,1% pour l'ASAQ et l'AL. Nous avons rapporté aussi un très bon TCT moyen des 2 CTA avec 30,42 heures et 33,9 heures puis un bon TCP moyen avec 55,3 heures et 44,4 heures respectivement pour l'ASAQ et l'AL. Il a été noté une bonne tolérance globale de 80,4% pour l'ASAQ contre 90,6% pour l'AL. Au plan biologique, nous avons observé une diminution de la bilirubinémie et une normalisation du taux de plaquettes.

CONCLUSION : Les 2 CTA préconisées pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* demeurent très efficaces et relativement bien tolérées à Abidjan.

MOTS CLES : Paludisme, *Plasmodium falciparum*, Artésunate+Amodiaquine, Artéméther+Luméfantrine, Côte d'Ivoire.