



N°1845/17

Année : 2016 – 2017

THESE

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

Par

ADOUMEL Agnéro Lath

**Evaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance de
l'association Artéméter-Luméfantrine chez les patients
souffrant du paludisme simple à San Pedro en 2016**

Soutenue publiquement le 23 Juin 2017

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur MENAN EBY HERVE, Professeur titulaire
Directeur de thèse : Monsieur YAVO WILLIAM, Maître de Conférences agrégé
Asseseurs : Monsieur ABROGOUA DANHO PASCAL, Maître de Conférences agrégé
Madame SANGARE-TIGORI BEATRICE, Maître de Conférences agrégé

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

I- HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	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 ^o GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	: Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	: Madame DJEDJE Yolande

III- PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
MENAN Eby Ignace Hervé	Parasitologie-Mycologie

MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale
2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES	
MM ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM AMARI Antoine Serge G.	Législation
AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
DEMBELE Bamory	Immunologie
GBASSI K. Gildas	Chimie, Physique Générale
INWOLEY Kokou André	Immunologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM KOUASSI Dinard	Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAVO William	Parasitologie-Mycologie
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie
BONY François Nicaise	Chimie Analytique
DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
DJOHAN Vincent	Parasitologie-Mycologie
Mmes IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique

SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie

POLNEAU VALLEE Sandrine Mathématiques-Statistiques

3- MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

4- MAITRES ASSISTANTS

MM ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie

Mmes AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie

AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique

M ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie-Mycologie

Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie-Mycologie

MM BONY François Nicaise Chimie Analytique

CLAON Jean Stéphane Santé Publique

Mme FOFIE N^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

AYE YAYO Mireille Hématologie

BEDIAKON née GOKPEYA Kemontingni	Santé Publique
MM BROU Amani Germain	Chimie Analytique
BROU N°Guessan Aimé	Pharmacie clinique
CABLAN Mian N°Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes DONOU née N°DRAMAN Aha Emma	Hématologie
DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
KOFFI Kouamé	Santé Publique
KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
N°GBE Jean Verdier	Toxicologie
N°GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mmes N°GUESSAN née AMONKOU Anne C.	Législation
N°GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca	Hématologie
M N°GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique

Mmes N ^o GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
TANOI née BEDIA Akoua Valérie	Parasitologie-Mycologie
M TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes TUO Awa	Pharmacie Galénique
YAO ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO née YAO Carine Mireille	Biochimie

6- ATTACHES DE RECHERCHE

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

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu 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. AHOUSSE Daniel Ferdinand

Secourisme

DEMPAH Anoh Joseph

Zoologie

GOUEPO Evariste

Techniques officinales

Mme KEI-BOGUINARD Isabelle

Gestion

MM KOFFI ALEXIS

Anglais

KOUA Amian

Hygiène

KOUASSI Ambroise

Management

N^oGOZAN Marc

Secourisme

KONAN Kouacou

Diététique

Mme PAYNE Marie

Santé Publique

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

I- BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeurs ZINZENDORF Nanga Yessé OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
CABLAN Mian N°Dédey Asher	Assistant
DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
LATHRO Joseph Serge	Assistant
APETE Yah Sandrine épouse TAHOU	Assistante
KRIZO Gouhonnon Anne-Aymone	Assistante
DJATCHI Richmond Anderson	Assistant

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

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

III- BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs SANGARE Mahawa	Maître-Assistante
AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
ADJAMBRI Adia Eusebé	Maître-Assistante
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 Césaire	Assistant
DONOU née N ^o DRAMAN Aha Emma	Assistante

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

Professeur ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire
AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteur BROU Amani Germain	Assistant

KPAIBE Sawa André Philippe Assistant

TRE Eric Serge Assistant

V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Chef du Département

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KACOU Alain Assistant

N'GUESSAN Deto Jean-Paul Assistant

COULIBALY Songuigama Assistant

SICA née DIAKITE Amelanh Assistante

VI-PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace Hervé Professeur Titulaire

Chef du Département

Professeurs YAVO William Maître de Conférences Agrégé

DJOHAN Vincent Maître de Conférences Agrégé

Docteurs BARRO KIKI Pulchérie Maître-Assistante

KASSI Kondo Fulgence Maître-Assistant

VANGA ABO Henriette Maître-Assistante

ANGORA Kpongbo Etienne Maître-Assistant

KONATE Abibatou Maître-Assistante

TANOYH née BEDIA Akoua Valérie Assistante

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

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef du Département

Professeurs AMARI Antoine Serge G. Maître de Conférences Agrégé

DALLY Laba Ismaël Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
N°GUESSAN Alain	Assistant
BOKA Paule Mireille épouse A.	Assistante
N°GUESSAN Kakwopko C.	Assistante
TUO Awa Nakognon	Assistante
N°GUESSAN née AMONKOU A.C.	Assistante

VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE

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

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

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

X- PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

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

XI- SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

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

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur MENAN EBY IGNACE HERVE

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

Cher Maître,

Malgré vos charges, vous avez accepté spontanément de présider notre jury de thèse.

Vous êtes d'une simplicité et d'une humilité qui étonnent mais qu'on ne peut qu'admirer.

Nous avons eu la chance et le plaisir de profiter de vos enseignements limpides.

Nous en sommes à la fois honorés et reconnaissant

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre vive gratitude et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur YAVO WILLIAM

- *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)*
- *Pharmacien-biologiste au laboratoire de Microbiologie de l'INSP d'Adjamé*
- *Titulaire d'une maîtrise en Santé Publique*
- *Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP*
- *Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie*
- *Professeur agrégé de Parasitologie-Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie-Mycologie*
- *Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France)*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie*
- *Vice-Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie*

Cher Maître,

Votre rigueur et votre sens du travail bien fait m'ont guidé dans la réalisation de cet ouvrage. Vous êtes pour moi un modèle de perfectionniste. Recevez ici mes sincères remerciements pour la patience et surtout pour la grande disponibilité dont vous avez toujours fait preuve à mon égard.

Infiniment merci.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur ABROGOUA DANHO PASCAL

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

Cher Maître,

Votre disponibilité et votre simplicité forcent respect et admiration.

C'est donc un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury.

Soyez assuré de mon profond respect et ma reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur SANGARE-TIGORI BEATRICE

- *Professeur en Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Docteur en pharmacie*
- *Titulaire d'un Doctorat (PhD) en Toxicologie*
- *Experte en Toxicologie et Produits Pharmaceutiques près les Tribunaux de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacien analyste au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP)*
- *Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de Valorisation de la Pharmacopée Africaine (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Titulaire du DESS de Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Membre de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX)*
- *1er Prix de Communication Orale au IVe Congrès International de Toxicologie de Rabat (2012)*

Cher Maître,

Vous donnez l'image d'une personne toujours aimable, accueillante et prête à aider les étudiants que nous sommes. Il n'est donc pas surprenant que vous ayez tout de suite accepté de juger ce travail. Ce geste nous honore.

Soyez-en remercié.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	XX
LISTE DES UNITES	XXI
LISTE DES FIGURES	XXII
LISTE DES TABLEAUX	XXIII
INTRODUCTION.....	1
Première partie : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME	5
I-DEFINITION.....	6
II-HISTORIQUE.....	6
III-EPIDEMIOLOGIE.....	8
IV-IMMUNITE DANS LE PALUDISME	32
V-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME	33
VI-DIAGNOSTIC CLINIQUE	36
VII- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	39
IX-POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME	46
X-CHIMIORESISTANCE.....	52
Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE	66
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES	67
CHAPITRE II : RESULTATS.....	83
CHAPITRE III : DISCUSSION.....	99
CONCLUSION	106
RECOMMANDATIONS.....	108
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	110
ANNEXES	128

LISTE DES ABREVIATIONS

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

LISTE DES UNITES

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

LISTE DES FIGURES

Figure 1: <i>Plasmodium falciparum</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	11
Figure 2: <i>Plasmodium vivax</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	14
Figure 3: <i>Plasmodium ovale</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	16
Figure 4: <i>Plasmodium malariae</i> à différents stades, en frottis mince et en 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> -----	27
Figure 8: Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2015-----	31
Figure 9: Goutte épaisse (A) et frottis sanguin (B)-----	42
Figure 10: Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de <i>Plasmodium falciparum</i> -----	54
Figure 11: Profil de l'essai -----	84
Figure 12: Répartition des sujets suivis selon le sexe -----	85
Figure 13: Répartition des sujets suivis selon l'âge -----	86
Figure 14: Répartition des sujets inclus selon la température -----	87
Figure 15: Répartition des sujets selon la densité parasitaire à l'inclusion-----	88
Figure 16: Evolution de la température moyenne au cours du suivi -----	91
Figure 17: Répartition des sujets suivant le temps de la clairance thermique-----	92
Figure 18: Evolution de la densité parasitaire moyenne au cours du suivi -----	93
Figure 19: Distribution du temps de clairance parasitaire -----	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Médicaments antipaludiques -----	45
Tableau II : Traitement de relais après administration parentérale d'antipaludique -----	48
Tableau III : Chimio prophylaxie du paludisme chez les sujets provenant des zones impaludées -----	51
Tableau IV : Composition du médicament de l'étude -----	75
Tableau V : Planning des visites-----	78
Tableau VI : Paramètres biochimiques et hématologiques-----	89
Tableau VII : Répartition selon les signes cliniques-----	90
Tableau VIII : Réponse thérapeutique de l'Artéméther/lumefantrine à J28-----	95
Tableau IX : Réponse thérapeutique de l'Artéméther/lumefantrine à J42-----	96
Tableau X : Evolution des taux moyens des paramètres biologiques d'appréciation de la tolérance dans le groupe AL-----	97
Tableau XI : Nombre de patients ayant des paramètres élevés à J3-----	98

INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie endémo-épidémique qui fait partie des plus vieilles affections de l'humanité. Il constitue, dans les pays les plus pauvres, une cause très importante de mortalité infantile [13]. Cette parasitose sévit dans environ 91 pays et territoires du monde [105].

En 2015, environ 212 millions de cas de paludisme ont été estimés et 429.000 décès étaient imputables à cette affection. Entre 2010 et 2015, l'incidence du paludisme a diminué d'au moins 40% dans 40 des 91 pays et territoires où la transmission du paludisme reste active. Cette estimation représenterait une avancée importante pour l'Assemblée mondiale de la santé qui, dans sa stratégie mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030, vise à réduire au plan mondial l'incidence du paludisme et la mortalité associée d'au moins 90% par rapport à 2015 [105].

Toutefois, 92% des décès attribués au paludisme surviennent dans la région Afrique de l'OMS (l'Organisation Mondiale de Santé) [105] et principalement chez les enfants [130]. En effet, le nombre de décès dû au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans représente 70% du nombre total de décès [105]. Il en est même la 3^e cause de mortalité [102] tuant un enfant toutes les deux minutes [105]. Plus de 60% des consultations externes et 30 à 50% des hospitalisations en Afrique lui sont liées [101].

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

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

C'est ainsi que l'arrivée des dérivés d'Artémisinine dans l'arsenal thérapeutique des antipaludiques a ouvert de nouvelles perspectives. En effet, ces médicaments permettent une réduction rapide de la biomasse parasitaire [113;129].

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

Ce schéma prend en compte l'utilisation des CTA [114]. Ces différentes combinaisons ont fait l'objet de plusieurs études dans le monde et en Côte d'Ivoire et se sont révélées très efficaces et bien tolérées [2;4;116;128]. Ces médicaments sont gratuitement délivrés, depuis 2010, dans les centres de santé publique du pays pour le traitement des cas confirmés de paludisme simple.

Cependant, des cas de résistance aux dérivés de l'Artémisinine ont été déjà observés en Asie du Sud-est à la frontière Thaïlano-Cambodgienne [39;131]. Aussi, récemment en 2013, un cas de souche résistante de *Plasmodium falciparum* contractée en Guinée Equatoriale a été rapporté [75]; [87]. Ceci fait craindre ainsi le risque d'une extension de ce phénomène à toute l'Afrique comme ce fut le cas pour la chloroquine. Cette situation constitue donc une réelle menace pouvant ruiner les succès de la lutte antipaludique [111].

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

C'est dans le cadre d'une réévaluation de l'efficacité des CTA recommandées en Côte d'Ivoire, que cette étude a été effectuée dans la ville de San Pedro en 2016.

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

Les objectifs spécifiques étaient de:

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

Notre travail est présenté en 2 grandes parties:

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

Première partie :

REVUE DE LA LITTERATURE SUR
LE PALUDISME

I- DEFINITION

Endémie parasitaire, le paludisme (du latin palus = marais) ou malaria (de l'italien malaria = mauvais air) est une érythrocytopathie fébrile due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre de moustiques femelles infestées du genre *Anopheles* [34].

II- HISTORIQUE

Le paludisme est une maladie très ancienne, et on pense que l'homme préhistorique a dû en souffrir. Dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais Pontins, autour de Rome et son nom a été tiré de l'italien (malaria ou "mauvais air"). Il était aussi connu sous le nom de fièvre romaine [52].

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

II-1-Au plan clinique

Les symptômes de fièvre intermittente ont été décrits par Hippocrate au V^{ème} siècle avant Jésus Christ. Il lie ces fièvres à certaines conditions climatiques et environnementales, et les divise en trois types selon leur périodicité: quotidienne, tierce ou quarte [33].

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 [76].

Avicenne et **Avenzoar** décrivent la splénomégalie palustre et envisagent, après les Romains, le rôle du moustique dans la transmission palustre [49].

II-2-Au plan parasitologique [26;46;47]

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

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

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

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

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

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

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

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

En 1948, **Shortt** et **Garnham** décrivent l'étape intra-hépatique du développement du parasite dans l'organisme humain [48].

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

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

II-3-Au plan 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 » [46]. En 1820, les pharmaciens **Pierre Joseph Pelletier** et **Bienaimé Caventou** isolent et identifient chimiquement l'alcaloïde actif du quinquina : la Quinine [47].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En 1983, des tentatives de vaccination antipalustre sont envisagées.

III- EPIDEMIOLOGIE

III-1-Agent pathogène

Il existe six espèces du genre *Plasmodium* parasites de l'homme. Il s'agit de protozoaires intracellulaires de 2 à 5 micromètres dont la multiplication est asexuée ou schizogonique chez l'Homme et sexuée ou sporogonique chez le moustique vecteur, l'anophèle femelle [22;108].

III-1-1-Classification

La position systématique du genre *Plasmodium* dans la classification des protistes est la suivante [46] :

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

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

- *Plasmodium falciparum*,
- *Plasmodium vivax*,
- *Plasmodium ovale* (*P. ovale wallikeri* ; *P. ovale curtisi*),
- *Plasmodium malariae*,
- *Plasmodium knowlesi*.

Cependant un cas de contamination naturelle par *Plasmodium cynomolgi* a été observé chez une femme de 39 ans vivant dans une zone dépourvue de paludisme, qui elle-même n'avait ni antécédent de paludisme, ni voyagé en zone endémique [124].

III-1-2-Spécificités

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

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

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

Son évolution se fait sans rechute à distance et sa longévité est de 2 mois en moyenne (mais peut atteindre 6 mois ou même 1 an) [49]. Ses critères diagnostiques (**figure 1**) sont les suivants:

- il parasite toutes les hématies quels que soient l'âge, la taille et la forme;
- les hématies parasitées sont de taille normale;
- les trophozoïtes en forme d'anneau apparaissent fins et graciles : on dit qu'ils ont un aspect en bague de chaton. Il peut en avoir deux ou trois à l'intérieur d'une hématie : c'est le polyparasitisme;
- certains trophozoïtes peuvent avoir deux noyaux;
- les schizontes et les rosaces ne sont, en général, pas visibles dans le sang périphérique;
- les schizontes possèdent 8 à 24 noyaux;
- les gamétocytes sont en forme de banane ou de faucille d'où le nom de cette espèce plasmodiale;
- des tâches de Maurer peuvent être présentes dans les hématies parasitées [29];
- le frottis est monotone.

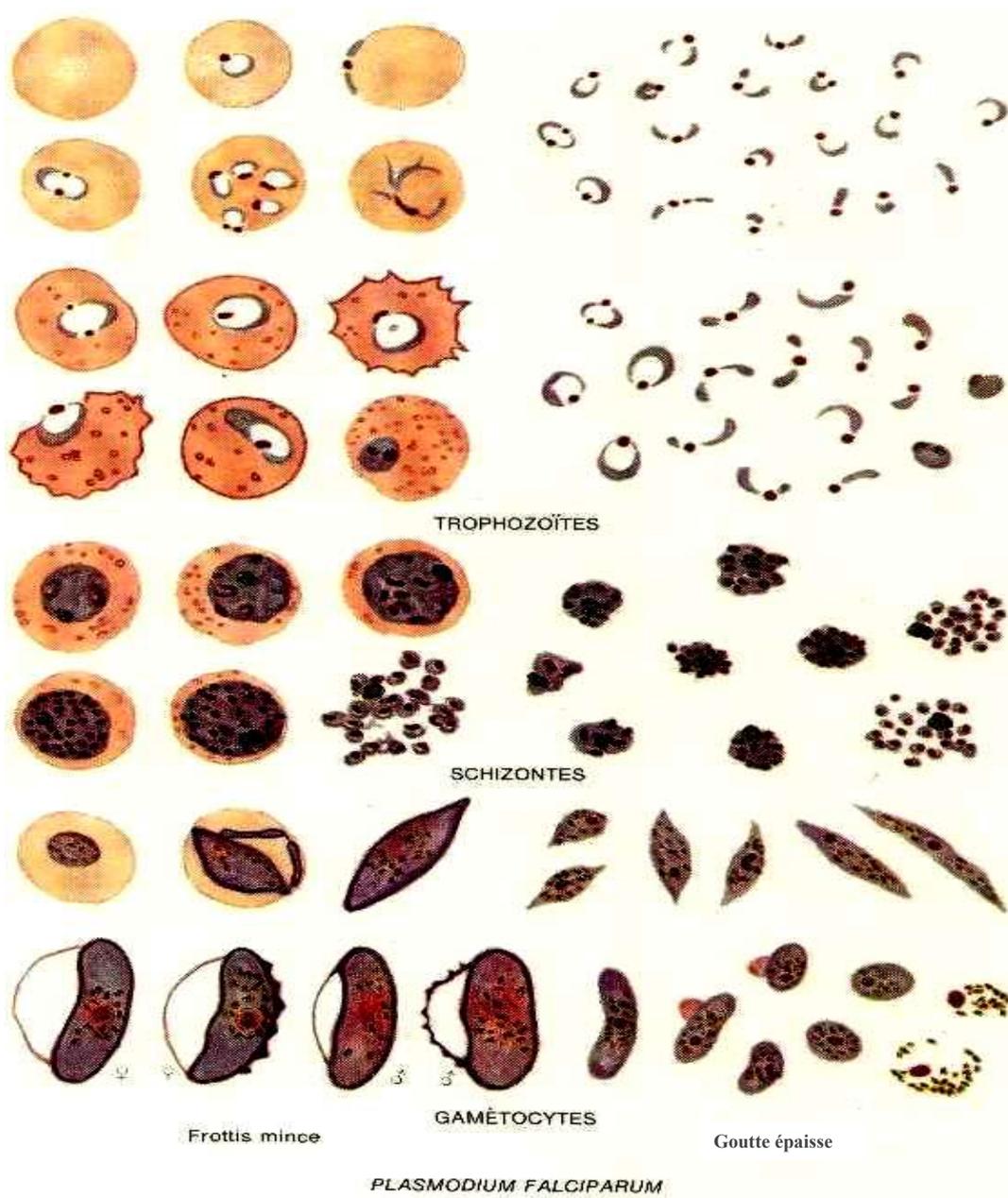


Figure 1: *Plasmodium falciparum* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [100]

III-1-2-2-Plasmodium vivax

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

Son cycle exo-érythrocytaire dure 15 jours en moyenne et peut atteindre 9 mois. Ce parasite évolue avec des rechutes à distance dues à la présence des hypnozoïtes hépatiques. La schizogonie endo-érythrocytaire dure 48 heures. Sa longévité est de 3 à 4 ans [49].

Plasmodium vivax parasite surtout les hématies jeunes (réticulocytes). La quasi-absence de *Plasmodium vivax* en Afrique était vue comme la conséquence de l'absence d'expression de l'antigène DUFFY au niveau des Globules Rouges de ces populations africaines. Cependant, de récentes études mettent en évidence que la présence dans un même lieu des sujets DUFFY négatifs et des sujets DUFFY positifs, associée à une prévalence relativement élevée d'infection à *Plasmodium vivax* fournit des conditions pour que *Plasmodium vivax* puisse infecter les sujets DUFFY négatifs [82].

Les critères diagnostiques du paludisme à *Plasmodium vivax* (**figure 2**) sont les suivants:

- les hématies parasitées sont habituellement hypertrophiées;
- les granulations de Schüffner sont fréquemment observées dans les hématies;
- les trophozoïtes matures, de forme ovale, ont tendance à devenir plus larges et grossiers. Ils ont une forme amiboïde et un cytoplasme abondant;
- les formes en développement (schizontes, rosaces) sont fréquemment rencontrées;
- les schizontes ont 16 à 24 noyaux;
- les gamétocytes sont plus ou moins ovoïdes et remplissent le globule rouge [29];

- le frottis sanguin est panaché avec la présence simultanée dans le sang périphérique de toutes les formes de division du parasite.



Figure 2: *Plasmodium vivax* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [100]

III-1-2-3-Plasmodium ovale

Il est assez proche de *Plasmodium vivax*. Il est responsable d'une fièvre tierce bénigne. Sa longévité est grande (environ 5 ans). Son cycle endo-érythrocytaire dure 48 heures. Il évolue également avec des rechutes à distance dues aux hypnozoïtes hépatiques. Il parasite les hématies jeunes. Il est localisé surtout en Afrique, notamment en Afrique occidentale et centrale [49].

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

- les hématies parasitées sont hypertrophiées de forme ovale avec des bords frangés : elles contiennent précocement des granulations de Schüffner;
- les trophozoïtes, proches de ceux de *Plasmodium vivax*, sont larges et grossiers avec une pigmentation prononcée, lorsqu'ils sont jeunes;
- le schizonte possède 8 à 16 noyaux. Lorsqu'il est mûr (rosace), les noyaux sont régulièrement répartis à la périphérie avec un pigment malarique au centre d'où la ressemblance avec celui de *Plasmodium malariae*;
- le gamétocyte de forme arrondie présente un pigment malarique [29].

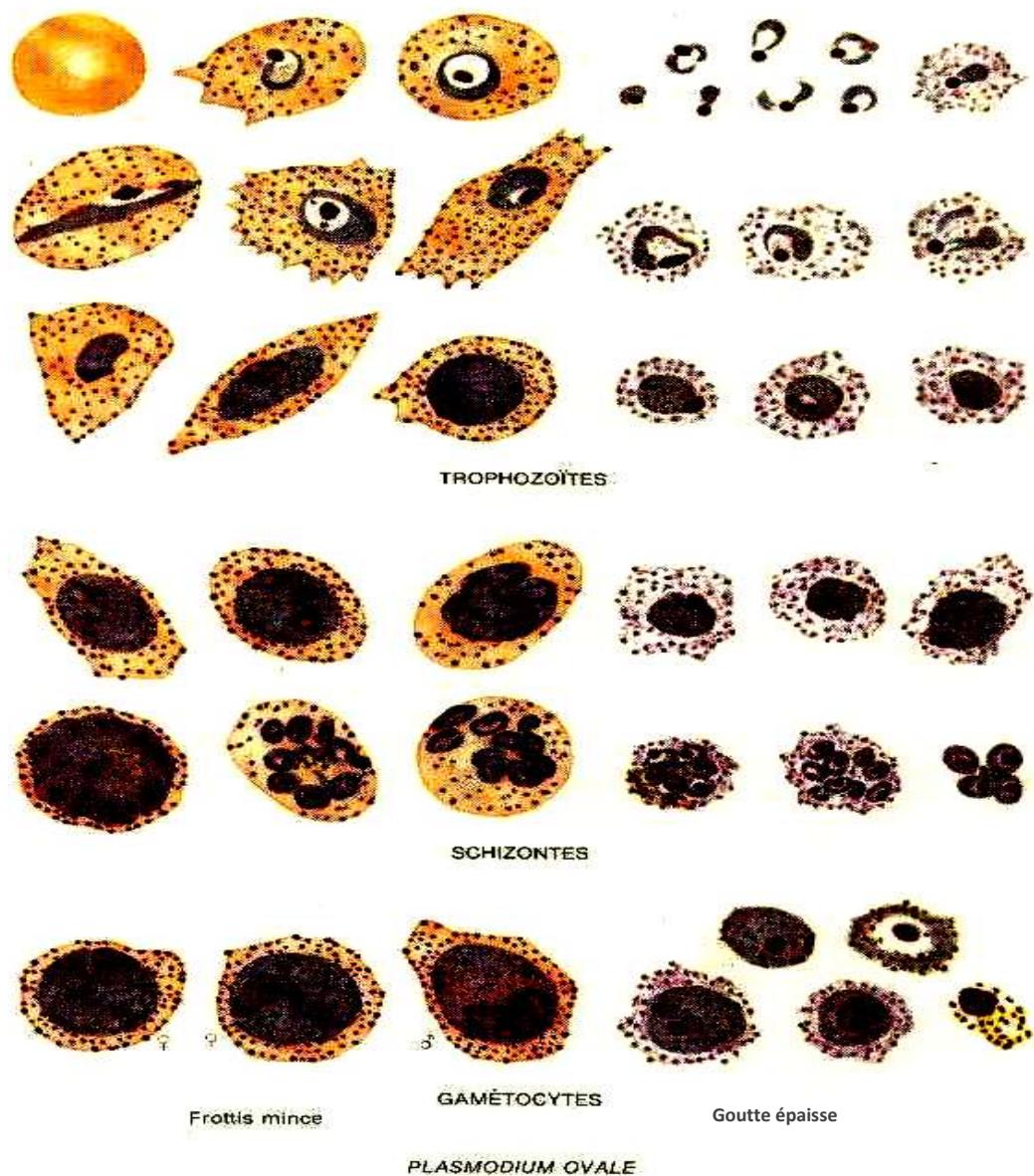


Figure 3: *Plasmodium ovale* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [100]

III-1-2-4-Plasmodium malariae

Il est responsable d'une fièvre quarte bénigne. La schizogonie endo-érythrocytaire dure 72 heures. On peut observer des recrudescences parasitémiques 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 [49]. Cette espèce est rencontrée dans les zones tempérées et tropicales.

Ses critères diagnostiques (**figure 4**) sont les suivants :

- les hématies parasitées sont en général de vieilles hématies : elles sont de petite taille et de forme normale;
- le trophozoïte est annulaire et peut paraître ovale avec un pigment malarique précoce;
- les formes en bande longitudinale caractérisent cette espèce, et on parle de trophozoïte en bande équatoriale;
- le schizonte mature peut avoir une forme typique en marguerite grâce à ses noyaux au nombre de 6 à 8 disposés à la périphérie avec un pigment malarique au centre;
- les gamétocytes sont petits, ronds, parsemés de pigment malarique et ne remplissent pas l'hématie [29].

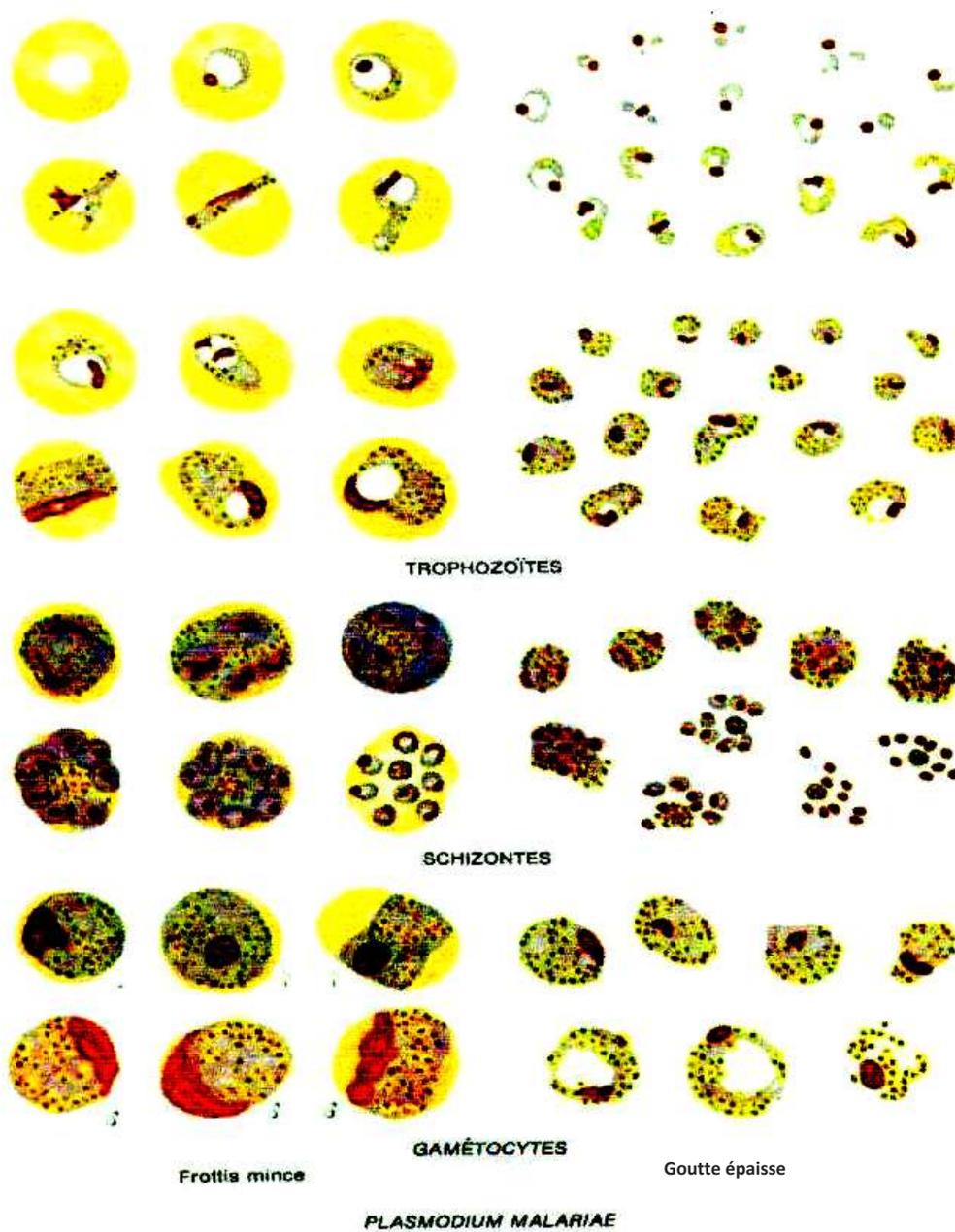


Figure 4: *Plasmodium malariae* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [100]

III-1-2-5-Plasmodium knowlesi

Il est localisé en Asie du Sud-est et provoque une fièvre quotidienne, pas de récurrences, pas d'hypnozoïtes dans le foie et donc absence de rechutes à distance; des formes létales sont observées [78;121].

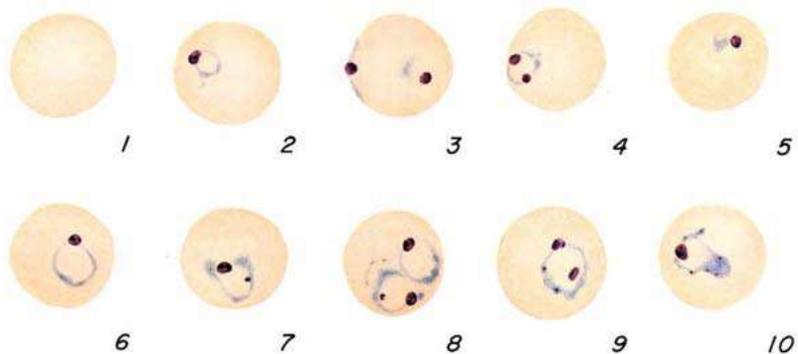
Les critères de diagnostic sont:

- les hématies parasitées sont de forme normale, arrondie, pas élargie, pas déformée;
- tous les stades parasitaires sont rencontrés dans le sang périphérique;
- le polyparasitisme est possible (2 ou 3 parasites dans l'érythrocyte);
- le trophozoïte jeune en forme d'anneau possède un cytoplasme dense avec 1 ou 2 voire 3 noyaux à l'intérieur;
- le trophozoïte âgé possède un cytoplasme dense, légèrement amiboïde et irrégulier, forme en bande avec un pigment brun-foncé;
- le schizonte mûr occupe tout l'érythrocyte avec 10 à 16 noyaux dispersés ou regroupés en grappes de raisin et des pigments dispersés ou réunis en une seule masse;
- le gamétocyte arrondi, compact, occupe toute l'hématie avec des pigments dispersés ou réunis en une seule masse [121].

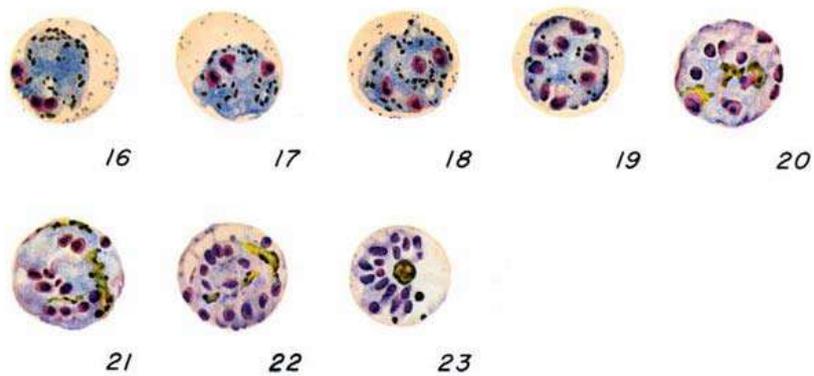
En pratique, le diagnostic microscopique conventionnel de *P. knowlesi* reste très limité. Les jeunes trophozoïtes sont morphologiquement similaires à ceux de *P. falciparum*, et tous les autres stades de développement sont semblables à ceux de *P. malariae*; ce qui a occasionné des erreurs diagnostiques notamment dans les régions endémiques où coexistent *P. knowlesi* et les autres espèces [11;78;121].

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

Actuellement, la méthode de choix permettant de réaliser un diagnostic sûr de *Plasmodium knowlesi* est la PCR (Polymerase Chain Reaction) [71].



Trophozoïtes de *P. knowlesi*



Schizontes de *P. knowlesi*



Gamétocytes de *P. knowlesi*

Figure 5: *Plasmodium knowlesi* à divers stades de développement [78]

III-2-AGENTS VECTEURS

Il existe plus de 300 espèces d'anophèles connues dont 70 sont vectrices de *Plasmodium* humain. Ce sont des moustiques de 5 à 10 mm dont la classification est la suivante [84]:

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

En Afrique subsaharienne, les principaux vecteurs sont *Anopheles funestus*, *Anopheles gambiae* et *Anopheles arabiensis*. En Côte d'Ivoire, le principal vecteur est *Anopheles gambiae*. Les mâles se nourrissent de nectar de fleurs tandis que les femelles sont hématophages (**figure 6**). Elles puisent les protéines sanguines indispensables à la maturation de leurs œufs en piquant l'homme et les mammifères [49].



Figure 6: Anophèle femelle [98]

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 [61].

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 [30].

III-3-CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES [49;52]

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

Ce dernier comporte deux phases:

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

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

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

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

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

➤ Schizogonie exo-érythrocytaire

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

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

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

➤ Schizogonie endo-érythrocytaire

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

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

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

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

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

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

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

Celui-ci traverse la paroi stomacale de l'anophèle et s'enkyste à la face externe de la paroi, formant ainsi l'ocyste 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 [49;55].

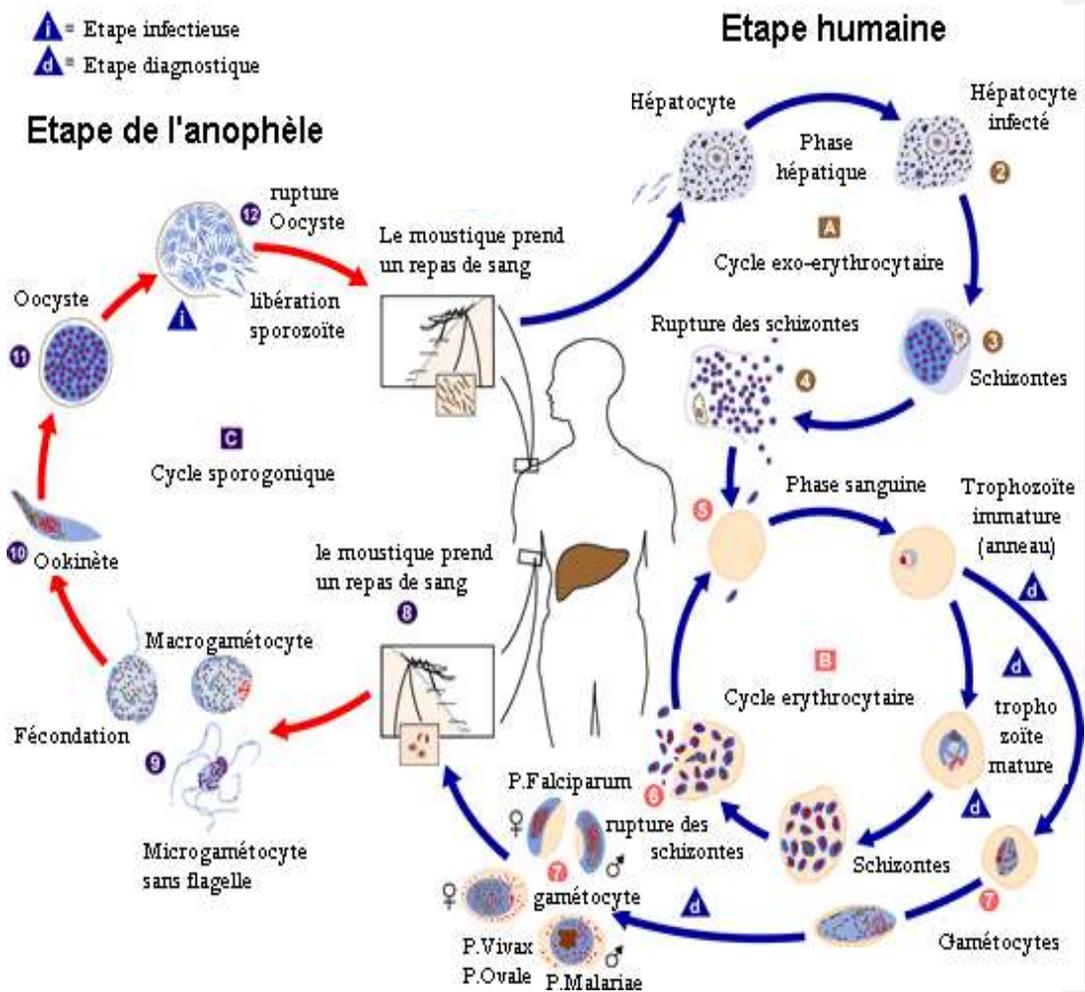


Figure 7: Cycle évolutif du *Plasmodium*[28]

III-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 [27];
- le paludisme congénital ou transplacentaire: il s'agit d'une infestation parasitaire transmise de la mère au fœtus, *in utero*, par voie transplacentaire [77;85].

III-5-Répartition géographique [57;104;118]

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

III-5-1-En Europe

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

III-5-2-En Amérique

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

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

III-5-3-En Océanie

Le paludisme sévit dans certaines îles comme la Nouvelle-Guinée et l'île Salomon. On y rencontre des souches de *Plasmodium vivax* résistant à la chloroquine.

D'autres îles comme Tahiti et la Nouvelle-Calédonie sont indemnes de paludisme. On note la disparition des foyers de paludisme au nord-est de l'Australie.

III-5-4-En Asie

Le paludisme sévit intensément avec comme espèces prédominantes :

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

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

III-5-5-En Afrique

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

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

En Afrique du nord, le paludisme est rare, mais on y rencontre *Plasmodium vivax* [31].

III-5-6-En Côte d'Ivoire [114]

Le paludisme représente la première cause de mortalité, avec une incidence de 114,54 pour 1000 dans la population générale et 389 pour 1000 chez les enfants

âgés de moins de 5 ans. A l'instar des enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes représentent également un groupe vulnérable [114].

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

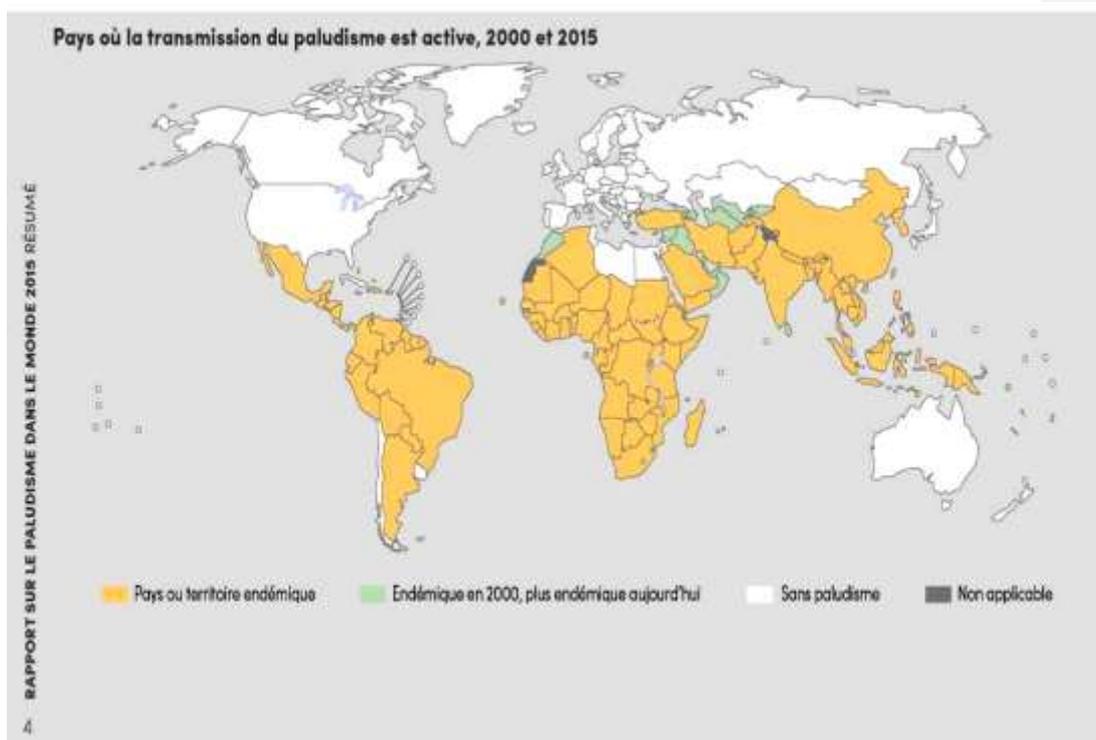


Figure 8: Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2015
(OMS, RAPPORT 2015) [104]

IV- IMMUNITÉ DANS LE PALUDISME

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

Deux types d'immunité sont observés dans le paludisme: l'immunité naturelle ou innée et l'immunité acquise [53].

Immunité naturelle ou innée

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

- le type d'hémoglobine du globule rouge (GR);
- l'équipement enzymatique intra érythrocytaire;
- la nature des récepteurs membranaires du GR [53;21].

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

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

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

composition antigénique de sa membrane, en se réfugiant dans certaines cellules ou en dérégulant le système immunitaire de l'hôte[21;53].

Immunité acquise ou prémunition

Elle est soit active, soit passive.

L'immunité acquise active est un état immunitaire (permanent en zone endémique) conférant une protection relative acquise progressivement (2 à 6 mois), provoquée et entretenue par la présence du parasite dans l'organisme de l'hôte. Elle est labile et s'estompe après le départ de la zone endémique (12 à 24 mois), donc disparaît en l'absence de contacts fréquents entre l'hôte et le parasite. On parle alors de prémunition. L'effet protecteur est spécifique pour l'espèce plasmodiale à l'origine de l'infection antérieure et non envers toutes les espèces plasmodiales [53].

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

V- PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME

V-1-Paludisme simple ou non compliqué

La fièvre est causée par l'action au niveau des cellules hôtes (monocytes, macrophages en particulier) de molécules parasitaires (hémozoïne) qui induisent la sécrétion de "pyrogènes endogènes" (TNF- α surtout) qui, à leur tour, agissent au niveau de l'hypothalamus (centre de la thermorégulation) pour augmenter la température [68]. Ainsi, l'éclatement des schizontes est responsable de la fièvre observée au cours du paludisme.

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

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

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

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

- l'érythroblastopénie par suppression de la libération d'érythropoïétine sous l'action des cytokines comme le TNF;
- le déséquilibre entre cytokines: le rapport entre cytokines pro et anti-inflammatoires joue un rôle important dans la genèse des anémies sévères [110]. Les cytokines de type Th1 (TNF- α , IFN-g) favorisent l'insuffisance médullaire, la dysérythropoïèse et l'érythrophagocytose, tandis que les cytokines de type Th2 (IL-10 et IL-12) semblent prévenir le développement des anémies palustres graves [32;110].

La splénomégalie et l'hépatomégalie sont le reflet de l'hyperactivité et de la congestion de ces organes (la rate par le système monocyte-macrophage et le foie par les cellules de Küpffer) [70].

V-2-Paludisme grave ou compliqué

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

L'augmentation de **NO** dans certaines régions critiques du cerveau pourrait rendre compte de manifestations neurologiques réversibles. Le coma observé dans certaines formes graves du paludisme, globalement diagnostiquées comme neuropaludisme, serait donc un élément d'un syndrome général dû à une libération excessive de cytokines et de **NO**, plutôt qu'un phénomène local secondaire à l'obstruction des vaisseaux cérébraux [110]. En cela, il serait plus proche de certaines encéphalopathies métaboliques qu'une simple hypoxie suite à la réduction du flux cérébral générée par la cytoadhérence des hématies parasitées par les formes âgées de *P. falciparum*. Ces derniers développent à la surface des érythrocytes infestés, des protubérances ou "knobs", qui sont des protéines malariques à potentiel antigénique. Ils constituent de véritables ponts cellulaires qui entraînent la liaison des globules rouges parasités aux hématies non parasitées formant des "rosettes" et aux récepteurs spécifiques des endothélocytes [70]. Cependant, l'hypoxie conserve clairement un rôle important car elle a un effet synergique avec les cytokines inflammatoires dans l'induction de la **NO-synthétase**. En ce sens, le rôle décisif de la séquestration des globules rouges parasités serait, via l'hypoxie secondaire, d'amplifier l'effet des cytokines inflammatoires au point de compromettre la survie de l'hôte [110].

VI- DIAGNOSTIC CLINIQUE

VI-1-Accès palustre simple ou non compliqué

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

VI-2-Accès palustre grave ou compliqué ou pernicieux

Le paludisme grave est défini par la présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum* dans le sang, associée à au moins un des critères de gravité édités en 2000 par l'OMS [9,132].

Les critères définissant le paludisme grave sont:

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

12. collapsus circulatoire (TAS < 50 mmHg avant 5ans, TAS < 80 mmHg après 5 ans);
13. hémorragie (digestive, saignements spontanés);
14. hémoglobinurie massive;
15. œdème pulmonaire [9;132].

Cependant, ces critères établis sur la base des travaux effectués dans des zones d'endémie, ne pourraient s'appliquer dans les zones de paludisme d'importation chez des voyageurs non immuns notamment en Europe. En effet de nouveaux critères (comprenant des critères de dysfonctions d'organes et de dysfonctions métaboliques) basés sur le modèle de la définition du sepsis sévère et du choc septique, rendent mieux compte du fait que le paludisme grave de réanimation peut être assimilé à un sepsis sévère à *P. falciparum* [88].

VI-3-Autres formes cliniques du paludisme

VI-3-1-Paludisme visceral évolutif (PVE)

L'apparition de la chloroquino-résistance, l'inobservance fréquente de la prophylaxie et l'automédication en zone d'endémie sont responsables de l'apparition du paludisme viscéral évolutif, anciennement appelé cachexie palustre [78]. La population la plus concernée reste les enfants de 2 à 5 ans (pendant la période d'acquisition de l'immunité) dans les zones d'endémies et soumis à des infestations massives et répétées [9].

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

Les symptômes sont limités à une anémie, une asthénie, fièvre modérée et une splénomégalie. La sérologie donne un titre en anticorps très élevé (IgG) [86]. On observe une leucopénie. En cas de diagnostic précoce, le traitement permet une sédation des symptômes et une normalisation des paramètres biologiques sans séquelles. Rarement, le paludisme viscéral évolutif peut être responsable d'une

situation clinique plus précaire; mais non traitée, cette forme peut évoluer vers un accès pernicieux s'il s'agit de *P. falciparum* [34;86].

VI-3-2-Fièvre bilieuse hémoglobinurique

La fièvre bilieuse hémoglobinurique, également appelée “black watter fever” par les anglo-saxons, est une réaction immuno-allergique grave, caractérisée par une hémolyse intra-vasculaire aiguë survenant classiquement après la reprise de Quinine par un sujet résidant de longue date en zone d'endémie à *Plasmodium falciparum*, et prenant itérativement et irrégulièrement ce médicament [25;35]. Aujourd'hui des études récentes montrent que l'Halofantrine, la Méfloquine et la Luméfantrine, des molécules apparentées à la Quinine (famille des amino-alcools) peuvent causer aussi cet accident [35].

Cliniquement, la symptomatologie apparaît brutalement et intensément avec émission d'urines de couleur rouge-porto, ictère, pâleur, nausées, fièvre élevée et insuffisance rénale aiguë. L'anémie aiguë de type hémolytique est d'emblée profonde [35].

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

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

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

VII- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

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

- le diagnostic de présomption;
- le diagnostic de certitude [118].

VII-1-Arguments indirects de présomption [34; 37 ;46]

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

VII-1-1-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.

VII-1-2-Autres examens

Ils montrent:

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

VII-2-Argument direct de certitude [30]

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

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

VII-2-1-La goutte épaisse (GE) [1;127]

❖ 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 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 pailleasse.
- La lecture se fait au grossissement $\times 100$ (à l'immersion).

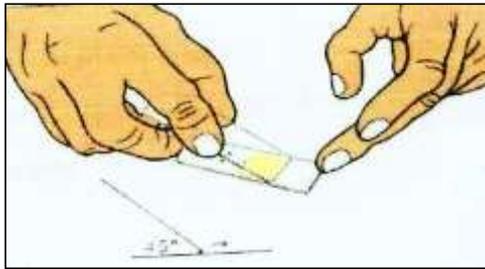
VII-2-2-Le frottis sanguin (FS)

▪ Principe

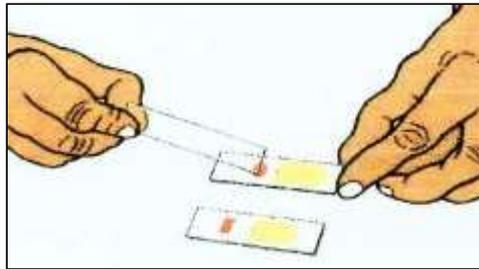
Cet examen permet la recherche de parasites dans un étalement en couche mince d'une goutte de sang après coloration. Il permet d'identifier l'espèce plasmodiale.

▪ Technique

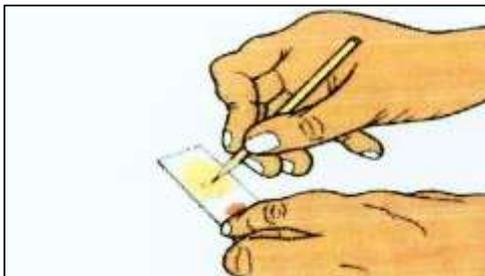
- Il consiste à déposer une petite goutte de sang (1 μ L) sur une lame porte-objet dégraissée, ce sang provenant de la pulpe du doigt ou d'une ponction veineuse.
- Placer de façon inclinée (45°) une deuxième lame au contact de la goutte de sang et laisser le sang s'étaler dans le dièdre ainsi formé.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



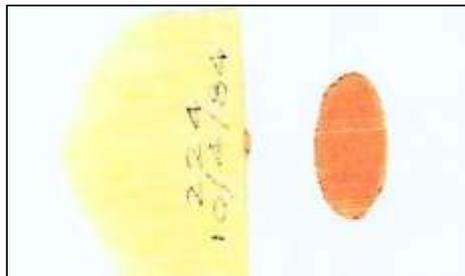
a) Etalement de la goutte de sang pour le FS



b) Etalement de la goutte de sang pour la GE



c) Identification de la lame



d) Aspect de la lame après les deux étalements

Figure 9: Goutte épaisse (A) et frottis sanguin (B) [37]

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

VII-2-3-Quantitative buffy coat (QBC)

❖ Principe

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

❖ Technique

Le tube mesure 75 mm de longueur. Il contient de l'acridine orange à une extrémité et un anticoagulant à l'autre. Du côté de l'acridine orange existent deux traits bleus qui indiquent le niveau de remplissage du tube. Le tube est rempli par capillarité à partir de l'extrémité qui contient l'anticoagulant, et ce jusqu'à un niveau situé entre les deux traits bleus. Par retournement, on mélange le sang avec l'acridine contenu dans le tube. Ensuite, on obture le tube du côté de l'acridine, et au niveau de l'autre extrémité, on introduit un flotteur cylindrique de 20 mm de long. On passe à l'étape de centrifugation qui est de 10 000 tr/mn pendant 5 minutes.

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

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

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

VII-2-4-Test immunochromatographique ou TDR

Ils permettent de mettre en évidence des antigènes parasitaires.

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

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

VII-2-5-Technique de PCR [36]

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

VIII- MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

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

Parmi les produits actuellement disponibles, seuls la Quinine extraite de l'écorce de quinquina et l'Artémisinine (qinghaosu) provenant d'une armoise (*Artemisia annua L.*) sont naturels. Tous les autres sont des produits de synthèse chimique. Selon la phase du cycle parasitaire où l'action du médicament a lieu, on distingue deux catégories de substances:

- les schizontocides ou schizonticides;
- les gamétocytocides ou gamétocides [96;113].

Tableau I: Médicaments antipaludiques [96;113]

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

IX- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME [114]

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 élaboré en Avril 2005 un protocole incluant l'introduction des Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) pour la prise en charge du paludisme.

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

IX-1-Traitement du paludisme

IX-1-1-En cas de paludisme simple

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

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

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

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

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

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

- **Artésunate + méfloquine** à la posologie de 4mg/kg d'Artésunate + 8,3mg/kg de Méfloquine base par jour pendant 3 jours consécutifs.

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

IX-1-2-En cas de paludisme grave

IX-1-2-1- Traitement initial

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

- **Artésunate injectable** sera administrée à la posologie de 2,4mg/kg en intraveineuse ou en intramusculaire à **H₀, H₁₂, H₂₄, H₄₂, H₇₂**
- **Artéméthér injectable** sera administré à la posologie de :
Chez l'enfant : 3,2mg/kg de poids en intramusculaire dès l'administration, puis 1,6mg/kg/jour pendant 5 jours.
Chez l'adulte : 160 mg en IM le 1^{er} jour puis 80 mg les jours suivants pendant 5 jours
- **Quinine injectable** sera administrée à la posologie de 24mg/kg/jour de Quinine base répartie dans 3 perfusions le premier jour soit 8mg/kg de Quinine base par perfusion puis à partir du 2^e jour, poursuivre par 2 perfusions par jour soit 12mg/kg de la Quinine base par perfusion pendant 4 à 6 jours.

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

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

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

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

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

IX-1-3-Traitement du paludisme chez les groupes particuliers

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

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

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

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

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

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

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

Les meilleurs choix thérapeutiques recommandés sont :

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

-**Artésunate injectable** sera administrée à la dose de 2,4 mg/kg en intramusculaire à H₀, H₁₂, H₂₄ puis 2,4 mg/kg/ pendant 5 jours.

IX-1-4-En cas des autres formes cliniques du paludisme

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

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

IX-2- Prévention du paludisme

IX-2-1-Prévention individuelle

❖ *Chimioprophylaxie*

➤ *Chimioprophylaxie chez la femme enceinte*

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-Pyrimétamine (SP)** administrée par voie orale à raison de **3 doses** (1 dose = 3 comprimés) pendant la grossesse aux 2^e et 3^e trimestres.

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

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

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

➤ *Chimioprophylaxie chez les sujets provenant des zones impaludées*

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

Tableau III : Chimio prophylaxie du paludisme chez les sujets provenant des zones non impaludées [95]

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

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

IX-2-2-Prévention collective

L'agent de santé doit sensibiliser la population à :

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

X-CHIMIORESISTANCE

X-1-Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini en 1965 et 1973 la résistance comme la capacité d'une souche plasmodiale à survivre et/ou à se multiplier en dépit de l'administration et de l'absorption d'un médicament donné à doses égales ou supérieures à celles habituellement recommandées mais dans les limites de la tolérance du malade. Il a été ajouté en 1986 que la forme active du médicament devait pouvoir atteindre le parasite ou accéder à l'intérieur de l'érythrocyte infesté pendant la durée nécessaire à son action normale [113].

Il s'agissait de tenir compte du fait que les individus pouvaient différer par leur capacité à métaboliser les antipaludiques comme les sulfonamides et les sulfones, et que les molécules antipaludiques pouvaient se lier fortement aux protéines plasmatiques et encore que des médicaments administrés de façon simultanée pouvaient avoir un effet antagoniste sur l'efficacité de l'antipaludique. Pour des raisons historiques et pratiques, la définition de la résistance est donc essentiellement clinique et parasitologique [113].

X-2-Historique : chronologie d'émergence et de diffusion de la résistance

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

La Chloroquine a fait son apparition après la seconde guerre mondiale, efficace, rapide et bon marché, elle s'est imposée comme un incontournable antipaludique. Cependant, dès les années 1950, la chloroquinorésistance est apparue simultanément le long de la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge et celle entre le Panama et la Colombie. Cette chloroquinorésistance va plus tard se propager dans toute l'Asie du sud-est et l'Amérique du sud, migrer vers l'Afrique orientale dans les années 1970, puis se répandre dans toute l'Afrique dans les années 1990 [112]. De même, la résistance à la

Pyriméthamine a été détectée à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge dans les années 1960 et s'est ensuite propagée à d'autres régions d'Asie et à l'Afrique. Les autres molécules antipaludiques ne sont pas épargnées y compris les dernières nées: les dérivés d'Artémisinine dont des résistances ont été observées déjà en Asie du sud-est avec pour point de départ la région ouest du Cambodge, le long de la frontière avec la Thaïlande, où les premiers cas confirmés furent observés en 2006 [113;133].

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 [90].

Des taux de chloroquinorésistance supérieurs à 25% ont été enregistrés à Abidjan avec les travaux menés par **KONE M.** [65] et **PENALI et al.** [109], respectivement en 1988 et 1989. A Aboisso, un taux d'échec thérapeutique de *P. falciparum* à la Chloroquine de plus de 50% fut rapporté en 2000 [109]. Face à cette baisse d'activité de la chloroquine sur les isolats de *P. falciparum*, il a été procédé à son remplacement dans le traitement de première intention du paludisme non compliqué ainsi que dans la chimioprophylaxie par l'utilisation étendue des anti-malariques alternatifs, notamment l'association Pyriméthamine-Sulfadoxine.

En pratique, cette recommandation n'était pas observée dans toute sa rigueur et la Chloroquine continuait d'être utilisée au sein de nos populations [38].

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

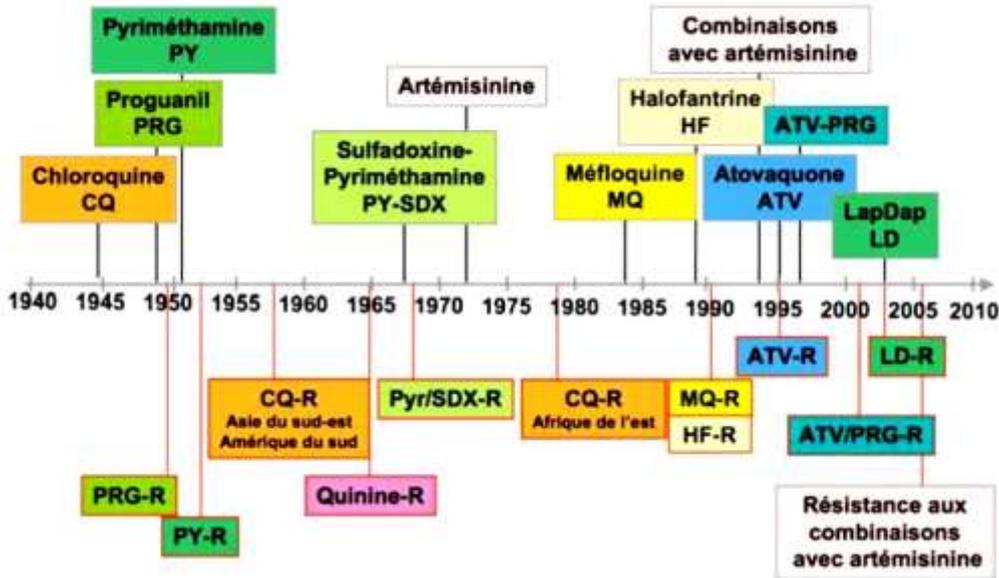


Figure 10: Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de *Plasmodium falciparum* [113].

X-3-Mécanisme de résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques [41;113]

Nonobstant les efforts consentis pour la découverte de nouveaux médicaments antiplasmodiaux et la mise en place effective de combinaisons thérapeutiques antipaludiques, *P. falciparum* s'adapte en permanence et développe des résistances. Cela grâce à sa grande diversité génétique due à un taux élevé de mutations dans son génome et par les masses très importantes de parasites portés par les sujets infestés. Des études récentes basées sur la biologie moléculaire ont montré que des mutations ponctuelles sur certains gènes au niveau de certains chromosomes du génome du parasite sont responsables des modifications physiologiques conduisant à la résistance. Ces gènes sont désignés comme marqueurs moléculaires de la résistance de *P. falciparum*.

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

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

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

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

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

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

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

La mutation Ser108Asn du gène de la DHFR est associée à la résistance de *P. falciparum* aux antifoliques. Les mutations additionnelles Asn51Ile, Cys59Arg ou Ile164Leu augmentent cette résistance, l'association des quatre mutations étant

responsable du niveau le plus élevé de résistance aux antifoliques et à l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine. La triple mutation des codons 108, 51 et 59 est souvent observée en Afrique ou en Asie chez les souches résistantes à la Sulfadoxine-Pyriméthamine. Elle est le meilleur facteur prédictif de la résistance *in vivo* à la Sulfadoxine-Pyriméthamine.

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

•**Gène *P. falciparum* dihydro ptéroate synthétase (*pf dhps*)**

La dihydroptéroatesynthétase (DHPS) est une autre enzyme de la voie des folates qui est inhibée par les sulfones et sulfamides comme la Sulfadoxine et la Dapsone dont elle est la cible moléculaire. Les antifoliques et les sulfamides agissent à deux niveaux de la même voie métabolique, ce qui explique l'effet synergique qu'ils ont en association. Les mutations Ser436Ala, Ser436Phe, Ala437Gly et Lys540Glu du gène *dhps* confèrent une résistance à la Sulfadoxine. La combinaison de la triple mutation *dhfr* Ser108Asn + Asn51Ile + Cys59Arg et de la double mutation *dhps* Ala437Gly + Lys540Glu (quintuple mutation) multiplie le risque de résistance *in vivo* à la Sulfadoxine- Pyriméthamine par 5.

•**Gène *P. falciparum* cytochrome b (*pf cytb*)**

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

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

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

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

Le gène *pfmrp* (chromosome1) code un ABC transporteur de la membrane vacuolaire qui pourrait être un transporteur de glutathion conjugué aux catabolites toxiques de la dégradation de l'hème. Deux mutations His191Tyr et Ser437Ala semblent être associées à une diminution de sensibilité *in vitro* à la Chloroquine, à la Quinine et à l'Amodiaquine. De plus, une autre mutation Lys1466Arg serait impliquée dans la sensibilité à l'association Sulfadoxine- Pyriméthamine. *Pfmrp* serait aussi un transporteur de folates et la forme mutée 1466Arg permettrait un flux plus important des folates intra érythrocytaires, diminuant ainsi la compétition entre les folates et la Pyriméthamine.

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

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

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

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

X-4-Facteurs favorisant la survenue de la chimiorésistance

L'apparition de la chimiorésistance de *P. falciparum* nécessite l'intervention de trois facteurs principaux: le parasite, l'antipaludique et l'hôte humain [14;43]. Des études génétiques effectuées sur les isolats de *P. falciparum* (formes asexuées sanguines) ont montré une mixité de l'infestation par *P. falciparum*: des parasites sensibles coexistant avec des parasites résistants à des degrés différents [42]. Ainsi l'utilisation de faibles doses d'antipaludiques (doses prophylactiques ou infra-thérapeutiques lors d'une automédication notamment), va sélectionner, chez le malade, des parasites asexués résistants. La rapidité de cette sélection est directement proportionnelle à la pression médicamenteuse, au nombre de parasites exposés, au taux de mutation chez les parasites et augmente également avec la longueur de la demi-vie de l'antipaludique utilisé [43]. En zone d'endémie palustre, cette sélection va être suivie ou non de l'apparition de la résistance de *P. falciparum* à l'antipaludique, cela dépendant de l'état de l'immunité antipalustre du sujet vis-à-vis de cette espèce.

X-4-1-Pression médicamenteuse

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

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

-les gamétocytes portant les gènes de la résistance sont plus infectants pour les moustiques. Ils produisent des densités d'oocystes plus élevées chez les moustiques et infectent une plus grande proportion de moustiques que ceux portant des gènes sensibles [43].

X-4-2-Mouvement des populations

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

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

-la migration d'une population non immune dans une zone de haute endémie palustre où circulent les parasites résistants, va permettre l'apparition de la résistance au sein de cette population [43].

X-4-3-Vecteur anophélien

La transmission des parasites chimiorésistants dans la population humaine étant assurée par les anophèles, la propagation de la résistance va augmenter avec la fréquence des contacts homme-anophèles. C'est ainsi qu'en Afrique Centrale, «région où la transmission du paludisme est la plus intense du monde», une prévalence élevée de chloroquinorésistance avait été observée l'année même de son apparition [43;113]. Les anophèles interviennent en plus dans l'augmentation du niveau de chloroquinorésistance.

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

de résistance élevé [43]. Ils interviennent également dans l'apparition de polychimiorésistance, toujours par le phénomène d'hybridation.

X-4-4-Degré d'immunité de la population

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

La composition de cette population varie avec le niveau d'endémie palustre. Dans les zones de forte transmission où l'immunité de prémunition s'acquiert très tôt, elle est représentée par les nourrissons et les jeunes enfants. En zone de faible transmission où l'immunité s'acquiert très lentement, ou pas du tout, la composition de la population concerne entre autre les grands enfants et les adultes [43].

X-5-Méthodes d'évaluation de la chimiorésistance

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 [12].

X-5-1-Test 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 [12;20].

On distingue:

-les tests optiques dont le micro-test OMS et le semi-micro-test de Le Bras

(résultats exprimés en CI50 ou CI90);

-les tests isotopiques dont le micro-test isotopique de Des jardins et le semi- micro-test isotopique de Le Bras et Deloron où les résultats sont donnés en coups par minute (CMP) et l'activité du médicament est exprimé en CI50 ou en CI90;

-les tests colorimétriques notamment le test enzymatique au lactate déshydrogénase (pLDH) de Makler et celui à la protéine riche en histidine 2 (HRP2);

-le test de cytométrie en flux;

-le test de microfluorimétrie (Picogreen, Sybrgreen) [14;20].

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

On peut également tester de cette façon de nombreux médicaments expérimentaux (nouveaux antipaludiques de synthèse ainsi que des extraits de plantes à activité antipaludique issus de la pharmacopée traditionnelle). Toutefois, en partie parce que ces tests *in vitro* ne tiennent pas compte des facteurs de l'hôte, la corrélation entre les résultats des tests *in vitro* et *in vivo* n'est pas systématique et n'est pas bien comprise. De plus, les différents isolats plasmodiaux peuvent s'adapter différemment en culture, ce qui peut modifier les résultats du test. Par exemple, si une souche résistante s'adapte moins bien en culture et meurt donc plus tôt, le résultat est une 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 [14;43;120].

X-5-2-Test de résistance in vivo ou 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 [96] ; [97].

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 28 jours dans les régions à transmission intense et de 42 jours dans celles à faible et moyenne transmission. En cas de suivi de 42 jours, des tests moléculaires devront être réalisés afin de distinguer une recrudescence parasitologique d'une réinfestation. Le seuil de densité parasitaire minimal pour l'inclusion dans un test *in vivo* est habituellement de 2000 trophozoïtes/ μ l de sang en zones de transmission intense et de 1000 trophozoïtes/ μ l en zones de transmission faible à modérée [97].

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

Au terme du délai imparti pour le suivi des patients (28 jours), l'évolution clinique et parasitologique du malade est classée en quatre types de réponses: **Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA)**, **Echec Thérapeutique Précoce (ETP)**, **Echec Thérapeutique Tardif (ETT)** subdivisé en **Echec Clinique Tardif (ECT)** et **Echec Parasitologique Tardif (EPT)** [95].

➤ Classification des réponses thérapeutiques [99]

▪ Echec Thérapeutique Précoce

- signes de danger ou de paludisme grave au jour 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie;
- parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire;

- parasitémie au jour 3 et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$;
- parasitémie au jour 3 $\geq 25\%$ par rapport à la numération du jour 0.

- **Echec Thérapeutique Tardif**

- ✓ *Echec clinique tardif*

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

- ✓ *Echec parasitologique tardif*

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

- **Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate**

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

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

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

- les cas de violation du protocole (automédication d'antipaludiques de synthèse ou à base de plantes durant le suivi) ou de retrait du consentement éclairé par les malades;
- l'influence de la prémunition antipalustre;
- la prise antérieure d'antipaludiques;
- les troubles d'absorption intestinale et les troubles de métabolisation du médicament [97];[125].

X-5-3-Test moléculaire

Ces dernières années, des tests moléculaires ont été mis au point pour détecter les mutations ou amplifications des gènes plasmodiaux associées à la résistance aux antipaludiques comme moyen supplémentaire d'évaluer le degré de pharmacorésistance. Il s'agit de techniques de biologie moléculaire utilisées pour la mise en évidence des mutations génétiques de l'ADN du parasite responsables de la résistance et la technique communément utilisée est la PCR [12]. La technique de PCR permet d'analyser le polymorphisme des gènes identifiés comme pouvant jouer un rôle dans la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques. Cette étude se fait, soit par séquençage, soit par digestion enzymatique, au niveau des sites de restriction d'un fragment d'ADN plasmodial amplifié. Cette amplification se fait à l'aide d'amorces spécifiques en présence d'une polymérase [12;96]. On peut ainsi définir le caractère sauvage ou muté du gène et éventuellement corrélérer la proportion d'isolats mutés au niveau de résistance de *P. falciparum* à un antipaludique donné [12].

X-5-4-Test de biodisponibilité [12]

Le dosage des antipaludiques dans le sang permet de déterminer la dose de médicament réellement résorbée par le sujet et donc un taux plasmatique compatible avec une bonne absorption du médicament. Ce test couplé aux tests *in vivo* permet d'apprécier l'influence des paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques sur la réponse clinique et parasitologique.

L'on peut ainsi mieux évaluer la chimiosensibilité de *P. falciparum* au sein d'une population donnée. La technique de référence la plus sensible et la plus fiable

parmi les méthodes de dosage est la chromatographie liquide de haute performance (CLHP). Toutefois, après la lyse des hématies, un dosage colorimétrique au spectrophotomètre de la concentration de l'antipaludique peut aussi être réalisé. Mais, cette méthode est beaucoup moins sensible et moins spécifique que la CLHP.

Deuxième partie :
ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I :

MATERIEL ET METHODES

I-1 Zone d'étude

I-1-1 Données géographiques

L'étude a été réalisée dans la ville de San Pedro, chef-lieu de région du district du Bas-Sassandra dans le sud-ouest de la Côte d'Ivoire.

Située à environ 350km d'Abidjan la capitale économique, San Pedro est la troisième ville du pays et un de ses quartiers, le Bardot, est considéré comme le plus grand bidonville de toute l'Afrique de l'ouest.

La population de San Pedro était estimée à environ 562 000 habitants selon le recensement général de la population et de l'habitation en 2014.

Le relief relativement plat, avec une juxtaposition de petites collines de faibles hauteurs et une végétation de type hyperombrophile, est traversé par plusieurs cours d'eau: leSassandra, laZozoro et le Cavally. Quant au climat, il est de type tropical humide avec un faciès littoral, caractérisé par quatre saisons, dont une grande saison des pluies (avril à mi-juillet) et une petite (septembre à novembre), une grande saison sèche (décembre à mars) et une petite (mi-juillet à septembre). Cette zone est caractérisée par une pluviométrie moyenne relativement abondante, allant de 1203,6mm à 1392mm de pluie par an, et une température moyenne mensuelle d'environ 26°C.

I-1-2 Environnement, niveau d'assainissement et structures socio-sanitaires

Le site de San Pedro est caractérisé par deux phénomènes environnementaux importants: la présence de nombreuses et vastes zones marécageuses et la présence d'une cordillère de collines séparant la ville du littoral marin.

Compte tenu de la pluviométrie de la région, les inondations sont fréquentes: les lits des lacs, des lagunes et des rivières débordent régulièrement.

La ville est dotée de deux types d'assainissements, l'un relevant de l'initiative publique, l'autre de celle des ménages.

L'assainissement collectif tient pour l'essentiel à la production de réseaux lors des opérations d'ensembles immobiliers et est constitué de canalisations, drainant les eaux usées.

L'assainissement individuel est constitué de fosses septiques et puits perdus individuels notamment dans les quartiers Bardot sud, Sotref et Zimbabwe.

Ainsi, la ville de San Pedro souffre de véritables lacunes d'assainissement.

Le ramassage des ordures ménagères qui doit être assuré par les services techniques de la mairie est quasi-inexistant, occasionné par le mauvais état de la voirie. Les ordures sont alors déversées à même le sol dans les quartiers. Les décharges actuelles ne sont pas aux normes de salubrité et concernant les travaux de constructions de l'incinérateur de déchets du programme de management environnemental, ils n'ont été effectués qu'à 50%.

L'absence de canalisation pour évacuer les eaux usées et pluviales, occasionne une présence permanente de nombreux points d'eau stagnante. Le manque de viabilisation avec les quartiers précaires dont Bardot, le plus grand bidonville de l'Afrique de l'ouest où une forte densité de population s'y concentre avec des habitats inadéquats, forme le nid d'une promiscuité criarde.

Ces différents facteurs additionnés aux conditions de pluviométrie et de température favorisent la prolifération de l'anophèle femelle et partant la transmission permanente du paludisme d'où le choix de cette localité comme lieu de la présente étude.

Les structures publiques de santé de la ville de San Pedro sont composées:

- du centre hospitalier régional (CHR),
- du centre de protection maternelle et infantile (PMI),
- des dispensaires urbains,
- du service de santé scolaire et universitaire (SSSU),
- du district de santé rurale,

- et de l'antenne de l'institut national d'hygiène publique.

Quant aux infrastructures sanitaires privées, il s'agit des:

- cliniques privées,
- infirmeries privées,
- officines privées de pharmacie,
- et grossistes répartiteurs de produits pharmaceutiques.

I-2-Matériel

I-2-1 Période et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude initiée par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) en collaboration avec le Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS), le Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme (CRLP) de l'Institut National de Santé Publique, le Département de parasitologie-mycologie de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

L'étude s'est déroulée de janvier à mai 2016, dans la ville de San Pedro qui constitue un site sentinelle de surveillance de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Côte d'Ivoire. Dans cette ville, les centres de santé retenus pour y réaliser l'enquête ont été le dispensaire urbain et la PMI de Bardot contenus dans la même enceinte.

I-2-2 Population d'étude

Elle était constituée par les patients venus en consultation au niveau des structures sanitaires retenues et présentant des signes cliniques évocateurs de paludisme simple. Après réalisation et lecture d'un frottis sanguin mixte de dépistage (goutte épaisse et frottis), la sélection des sujets a été faite selon les critères suivants:

□ Critères d'inclusion

Etaient admissibles à l'étude, les patients:

- âge compris entre 6 mois et 65 ans;
- présentant un accès palustre fébrile simple à *P. falciparum*, confirmé au laboratoire (Température axillaire > 37,5°C);
- ayant une infestation monospécifique à *P. falciparum*;
- présentant une parasitémie allant de 2000 à 200000 trophozoïtes/ μ l de sang;
- aptés à recevoir un traitement par voie orale;
- résidant dans la zone d'étude depuis au moins 1 mois et acceptant d'y rester pendant toute la durée de l'étude, tout en respectant le calendrier de consultation;
- ayant donné leur consentement éclairé écrit ou après consentement éclairé écrit du représentant légal (dans le cas où le patient est mineur) ;
- assentiment éclairé de tous les participants mineurs âgés de plus de douze ans et moins de 18 ans ;
- consentement au test de grossesse pour toute femme en âge de procréer et d'un parent ou tuteur si l'âge de la jeune fille est inférieur à 18 ans.

□ Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus ou non admissibles à l'étude les patients:

- présentant les signes de paludisme grave;
- ayant des vomissements itératifs et/ou la diarrhée;
- Poids corporel <5kg

- malnutrition sévère définie par un enfant dont le périmètre brachial à mi-hauteur est <115mm
- prise régulière de médicaments, qui risquerait d'interférer avec la pharmacocinétique du médicament antipaludique
- patiente ne pouvant pas ou ne souhaitant pas effectuer le test de grossesse pour les femmes en âge de procréer.
- présentant une affection concomitante fébrile aiguë et/ou une affection chronique grave, cliniquement patente;
- ayant des allergies connues à l'un des médicaments de l'étude;
- ayant reçu des médicaments traditionnels à visée antipaludique dans les 7 jours précédents la consultation médicale;
- présentant un test de grossesse positif ainsi que les femmes allaitantes.

□ Critères de retrait

Au cours du suivi, l'arrêt du traitement de l'étude et/ou le retrait de l'étude devaient être envisagés dans les cas suivants:

- survenue d'évènements indésirables graves;
- violation du protocole dont la prise d'autres antipaludiques en dehors du protocole (automédication);
- retrait du consentement par le patient ou son tuteur légal;
- patient perdu de vue.

Cependant, aucun patient sorti prématurément de l'essai n'était remplacé.

□ Taille de l'échantillon

Sur la base des études antérieures, la proportion d'échec clinique probable avec les CTA étudiées ne serait pas supérieure à 10% pour un intervalle de confiance de 95% et une taille de précision de 10%, un minimum de 50 patients est requis dans chaque groupe de traitement par site. En considérant un taux de perdu de vue de 10%, l'échantillon devrait être ramené à 60, soit un total de 60 patients à recruter.

$$N = \frac{\varepsilon^2 (pq)}{i^2}$$

N : Taille de l'échantillon

ε : Taux de confiance ($\varepsilon = 1,96$)

q : proportion de la population ne présentant pas la caractéristique étudiée ($q = 1 - p$)

i : risque d'erreur ($i = 0,05$)

I-2-3 Matériel technique et réactifs de l'étude

□ Matériel technique et réactifs

La réalisation de cette étude a nécessité:

- un microscope optique binoculaire;
- un sèche-cheveux;
- des lames porte-objets;
- des lancettes stériles;
- des aiguilles de prélèvement stériles;
- du coton hydrophile;
- des gants propres;
- des thermomètres;
- des compteurs manuels de cellules;
- une balance pèse-personne;
- des épicroâniens vacutainerTM;
- un corps vacutainerTM;
- des verres jetables;
- des tubes de prélèvement (tube violet avec anticoagulant „EDTA”, tube rouge ou sec);
- des pipettes Pasteur;
- des tests de grossesse;

- des coffrets de rangement de lames;
- des béciers;
- des éprouvettes graduées;
- un chronomètre;
- une calculatrice;
- du papier Whatman (papierbuvard);
- un garrot;
- un portoir;
- un bac de coloration;
- des stylos et marqueurs;
- des cahiers d'observation des patients;
- des réactifs et produits de nettoyage:
- une solution de Giemsa pure;
- du méthanol pur;
- de l'éthanol à 70°;
- de l'huile à immersion;
- de l'eau de javel;
- du savon liquide.

I-2-4 Médicament de l'étude

La CTA qui a été utilisée durant cette étude provenait du lot de médicaments obtenus dans le cadre du projet paludisme du Fonds Mondial.

Il s'agit de l'association Artéméther-Luméfantrine (AL) qui se présente sous forme de comprimés dosés à 20 mg d'Artéméther et 120 mg de Luméfantrine dont la posologie figure dans le **tableauIV**.

Tableau IV: Schéma posologique de l'association Artemether-Luméfantrine

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

I-3 METHODES

I-3-1 Type d'étude

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

I-3-2 Procédures et paramètres d'évaluation

I-3-2-1 Procédures

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

- un examen clinique,
- un bilan biologique,
- un test de grossesse pour les patientes en âge de procréer,
- une prise des médicaments de l'étude.

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

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

Etait proscrits, tous les médicaments à activité antiplasmodiale (sulfamides, cyclines, quinolones, macrolides) car susceptibles d'influer sur l'évaluation de l'efficacité des médicaments de l'étude.

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

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

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

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

Pour estimer la parasitémie, nous avons utilisé le nombre de leucocytes $X.Z$
= 8000 Leucocytes /mm³ de sang.

La densité parasitaire P a été calculée selon la formule suivante: $P=X.Z/Y$.

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

Quelques gouttes de sang ont été recueillies sur papier Whatman N°3 ou DBS avant la mise en route du traitement. Aussi, d'autres confettis étaient systématiquement réalisés en cas de goutte épaisse positive entre J3 et J42. Ceux-ci permettaient, à l'issue des analyses de PCR, de réaliser le diagnostic

différentiel entre une recrudescence parasitaire et une réinfestation éventuelle, par l'analyse des polymorphismes des gènes *m_{sp1}* et *m_{sp2}*.

Aussi aux J0 et J3, des prélèvements sanguins ont été réalisés sur tubes secs et tubes EDTA pour des examens hématologique (Hb) et biochimiques (ALAT, ASAT, bilirubine totale...).

Tableau V : Planning des visites

Données recherchées	Jours de visites									
	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J21	J28	J35	J42
Consentement éclairé	×									
Antécédents médicaux	×									
Test de grossesse	×									
Examen clinique (T°C)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Examens parasitologiques	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Hématologie et Biochimie	×			×						
Traitement (AL)	×	×	×							
Evènements indésirables	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
PCR à l'inclusion et si GE positive *	×				(×)	(×)	(×)	(×)	(×)	(×)

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

I-3-2-2 Paramètres d'évaluation

I-3-2-2-1 Evaluation de l'efficacité

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

Paramètres primaires d'efficacité

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

Paramètres secondaires d'efficacité

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

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

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

Nous avons également déterminé l'évolution de la température et de la parasitémie moyennes et classé la réponse au traitement suivant les critères de l'OMS 2001.

I-3-2-2-2 Evaluation de la tolérance

Elle a consisté en la détection et l'enregistrement de tout événement clinique indésirable ainsi qu'en la surveillance des paramètres biologiques (hématologique, biochimique) pendant les 42 jours de suivi.

Evènement indésirable

Un événement indésirable se définit comme toute manifestation nocive et non voulue, subie par une personne participant à un essai clinique, qu'elle soit considérée ou non comme liée aux médicaments de l'étude et quelque soit la cause de cette manifestation.

L'évènement indésirable peut soit:

- survenir au cours de l'étude
- être présent au début de l'étude et s'aggraver progressivement.

Tout événement non grave survenant au cours de l'étude, y compris durant les fenêtres d'arrêt thérapeutique (entre J0 et J42) a fait l'objet d'une évaluation de la sévérité, la fréquence, la durée et l'évolution. Des mesures correctrices ont été éventuellement mises en route. Il a été aussi déterminé le degré de relation avec le traitement étudié.

Evènement indésirable grave

L'évènement indésirable grave se définit comme toute manifestation nocive et non voulue, subie par une personne participant à un essai clinique, quelque soit la dose qui:

- entraîne un 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'évènement),
- entraîne l'hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation,
- entraîne une invalidité ou incapacité, permanente ou significative,
- entraîne une anomalie congénitale,

-entraîne tout autre événement médicalement important.

Les principaux paramètres biologiques explorés ont été:

- **paramètres hématologiques**: taux d'hémoglobine
- **paramètres biochimiques**: créatinine, transaminases (ASAT, ALAT), bilirubine totale.

Ainsi la tolérance globale a été appréciée à travers les paramètres cliniques et biologiques indésirables. Elle a été:

- très bonne* si aucun événement indésirable n'a été signalé chez le patient ou constaté par le praticien, aussi bien sur le plan clinique que biologique;
- bonne* en présence de résultats d'analyses biologiques peu perturbés sans manifestations cliniques perceptibles;
- modérée* en présence de résultats d'analyses biologiques anormaux avec une Répercussion au niveau clinique ne nécessitant pas un traitement et cédant seul;
- mauvaise* en présence d'événements indésirables graves nécessitant un arrêt du Médicament de l'étude.

I-3-3 Considérations éthiques

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.

I-3-4 Gestion et analyse des données

Toutes les données obtenues sur le patient étaient confidentielles et soigneusement inscrites dans son cahier d'observation. Ce support a servi de document de base à la saisie informatique des données sur les logiciels SPSS

version 16.0. Epi data version 3.1 de Lauritsen JM et al. et sur Microsoft Excel 2000.

L'analyse descriptive a consisté à décrire les données recueillies sous forme d'effectifs, de pourcentages, de moyennes au moyen de tableaux et de graphiques. Les caractéristiques cliniques et biologiques d'efficacité et de tolérance ont été décrites à l'aide de proportions et moyennes accompagnées d'écarts types.

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

Ainsi l'interprétation statistique utilisant la probabilité p se fera comme suit:

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

-si $p < 0,05$, alors la différence observée est significative.

Une analyse en *intention de traiter* et en *per protocole* a été effectuée.

CHAPITRE II : RESULTATS

I-RESULTATS GLOBAUX

I.1-Indices plasmodique, spécifique et gametocytaire

Durant la période allant de Janvier à Mai 2016, nous avons reçu sur l'ensemble des deux sites d'étude 1788 patients dont 601 ont présenté une goutte épaisse positive. Ce qui nous donne un indice plasmodique de **33,6%**.

P. falciparum a été la seule espèce retrouvée, soit un indice spécifique de **100%**.

Soixante (60) sujets ont été retenus à J0 selon les critères d'inclusion pour participer à l'étude et ont tous été traités par l'association artéméther-luméfantrine.

Au cours de notre étude, il n'y pas eu de porteur de gamétocytes à J0.

La figure 11 présente le schéma global de l'étude.

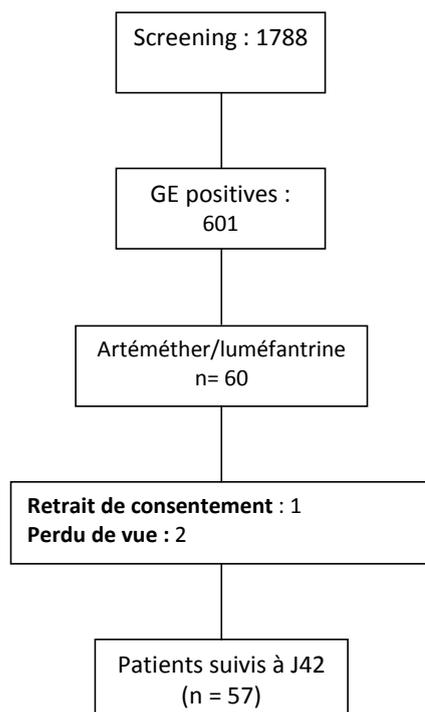


Figure 11 : Profil de l'essai

I.2-Sexe à l'inclusion

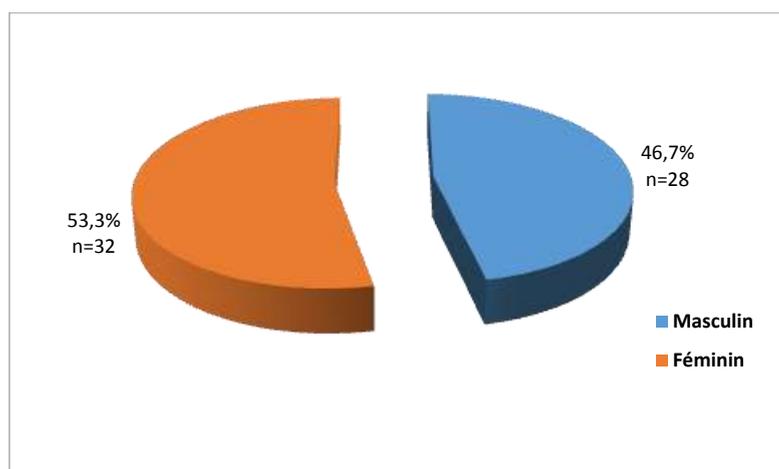


Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe

Au cours de notre étude, un suivi de 60 patients dont 28 de sexe masculin et 32 de sexe féminin a été effectué. Soit un sex-ratio de 0,87.

I.3-Age à l'inclusion

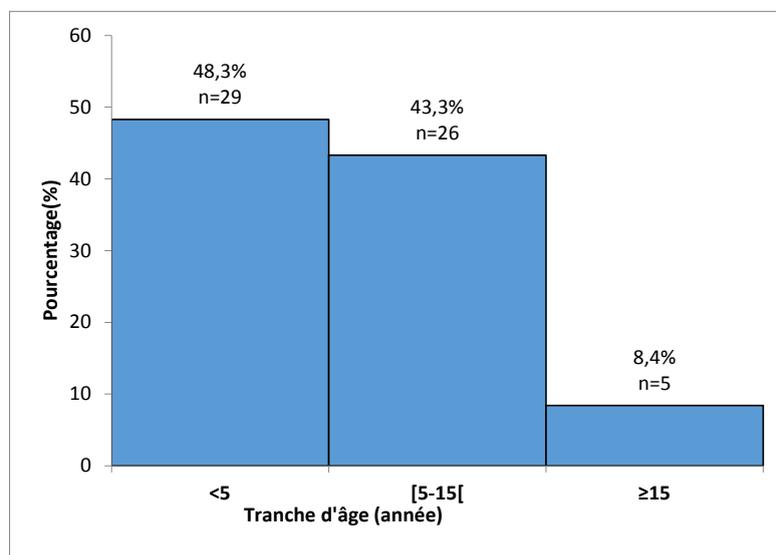


Figure 13 : Répartition des patients selon l'âge

La tranche d'âge la plus touchée est la tranche <5 ans qui abritait 48,3% des sujets inclus. La moyenne d'âge était de 6,8 ans (écart type = 6,9) avec des extrêmes de 1 à 41 ans.

I.4-Température à l'inclusion

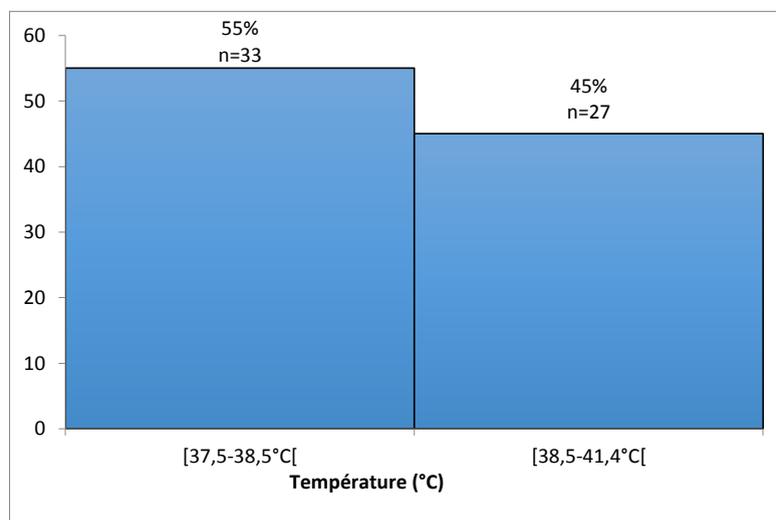


Figure 14 : Répartition des patients selon la température

La température axillaire des patients inclus était comprise entre 37,5°C et 41,4°C avec une température moyenne de 38,44°C (écart type =0,93).

I.5-Parasitémie moyenne à l'inclusion

Commentaire [T1]: Présenté sous forme de graphique

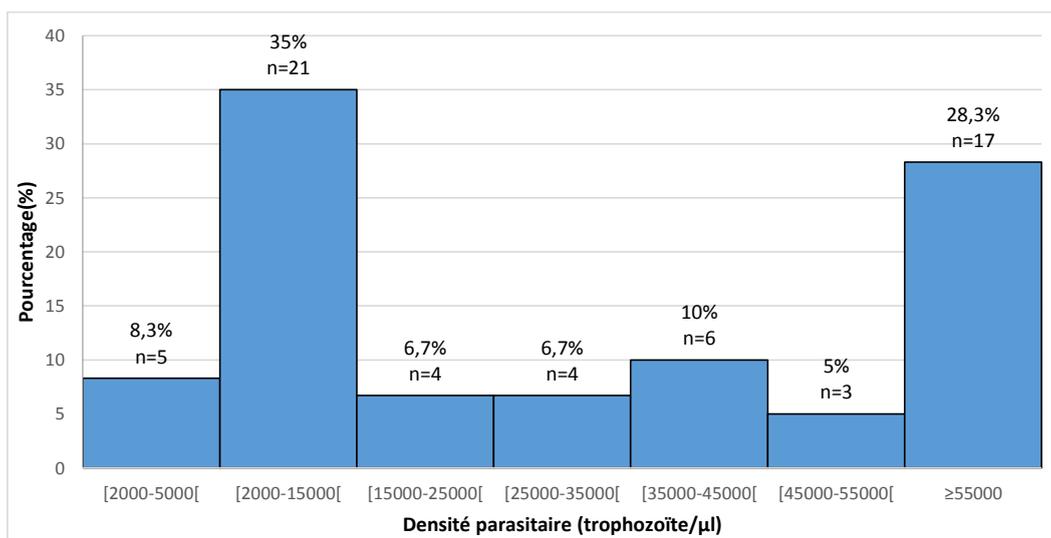


Figure 15 : Répartition des patients selon la densité parasitaire

A l'inclusion 35 % des patients possédaient une parasitémie comprise entre 5000 et 15000 trophozoïtes/ μ l de sang. La parasitémie moyenne était de 50953 trophozoïtes/ μ l de sang (écart type =51471,78). On a noté un maximum de 198902 trophozoïtes / μ l de sang pendant que le minimum était de 2000 trophozoïtes/ μ l de sang.

I.8-Moyenne des paramètres biochimiques et hématologiques à l'inclusion

Tableau VII: paramètres biochimiques et hématologiques

Paramètres biochimiques	Effectif	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Hémoglobine (g/dl) (VN : 12-18 g/dl)	60	5,8	14,3	9,772	1,7108
ASAT (UI/L) (VN : 7-37 UI/L)	56	12,7	88,7	35,868	15,7316
ALAT (UI/L) (VN : 6-40 UI/L)	57	2,8	24,0	10,111	4,3083
Créatinine (mg/l) (VN : 6-13 mg/l)	56	2,3	10,1	4,877	1,6753
BilirubineTotale (mg/l) (VN : 3-10 mg/l)	55	0,6	42,4	8,196	6,4896

Dans l'ensemble, les patients inclus présentaient une anémie et une augmentation de ASAT.

I.9-Proportion des signes cliniques à l'inclusion

Tableau VIII: Répartition selon les signes cliniques

Signes cliniques	Effectif (n=60)	Pourcentage(%)
Fièvre	60	100,0
Céphalées	44	73,3
Asthénie	36	60,0
Anorexie	32	53,3
Douleurs abdominales	24	40,0
Pâleur	23	38,3
Vomissements	22	36,7
Frissons	21	35,0
Nausée	15	25,0
Insomnie	12	20,0
Douleurs articulaires	10	16,7
Vertige	6	10,0
Ictère	6	10,0
Toux	4	6,7
Diarrhée	3	5,0
Rhume	2	3,33

En dehors de la fièvre que présentaient la totalité des patients, l'on retrouvait entre autres comme signes cliniques fréquents les céphalées (73,3%), l'asthénie (60,0%), l'anorexie (53,3%).

Notons que plusieurs signes pouvaient être retrouvés chez un même patient à l'inclusion.

II-EVALUATION DE L'EFFICACITÉ THERAPEUTIQUE

II.1- Evolution de la température moyenne

Commentaire [T2]: Choisi la figure

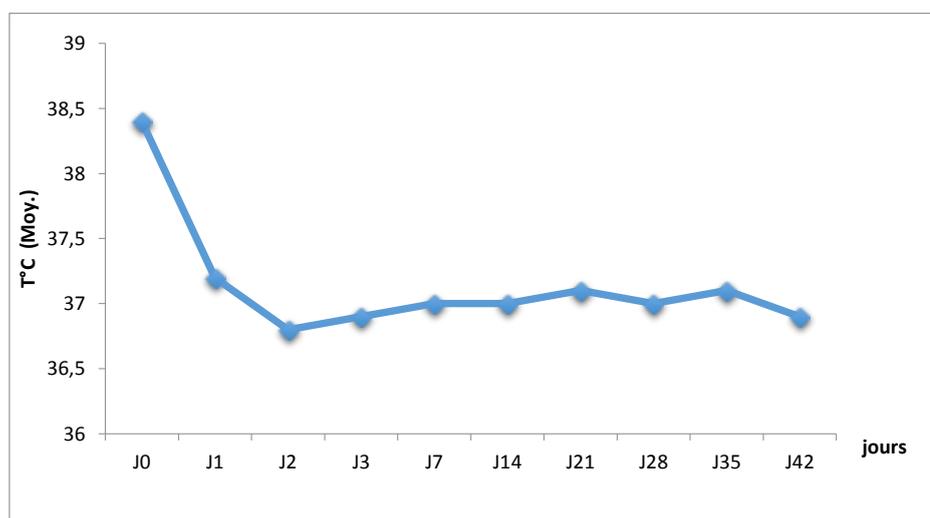


Figure 16 :Evolution de la température moyenne

Commentaire [T3]: Choisi la figure

En moyenne, il est constaté l'apyrexie dès le deuxième jour du traitement. Celle-ci est maintenue jusqu'au J42.

II.2-Clairance thermique

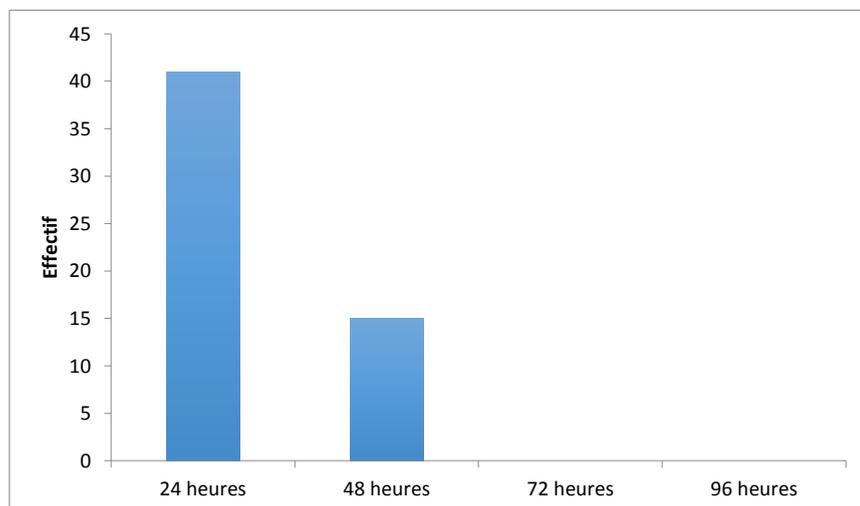


Figure 17 : Répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique

Vingt-quatre heures après l'administration du traitement, 68,3% des sujets ne présentaient plus de fièvre.

Le temps de clairance thermique moyen était de 23,96 (Ecart-type = 7,86) heures.

II.3- Evolution de la densité parasitaire moyenne

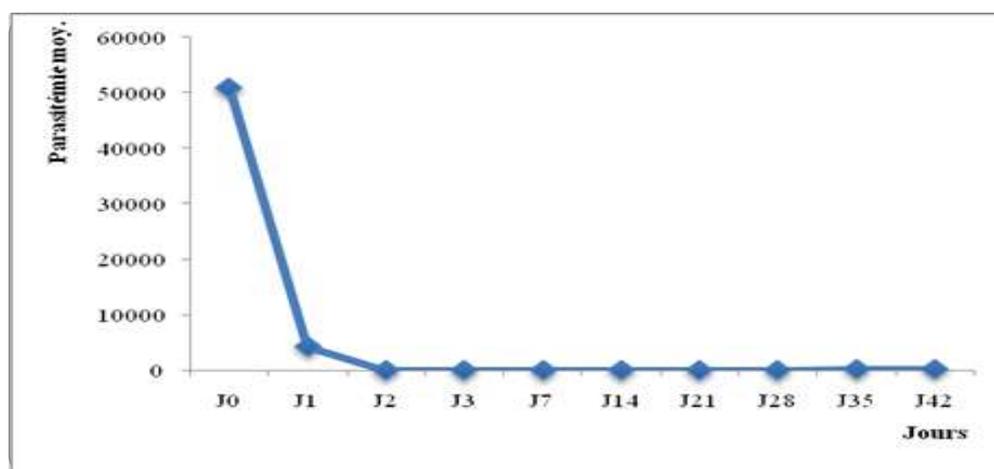


Figure 18 : Evolution de la densité parasitaire moyenne au cours du suivi

La densité parasitaire diminue très rapidement entre J0 (50953 trophozoïtes / μ l) et J2 où elle s'amule.

II.4-Clairance parasitaire

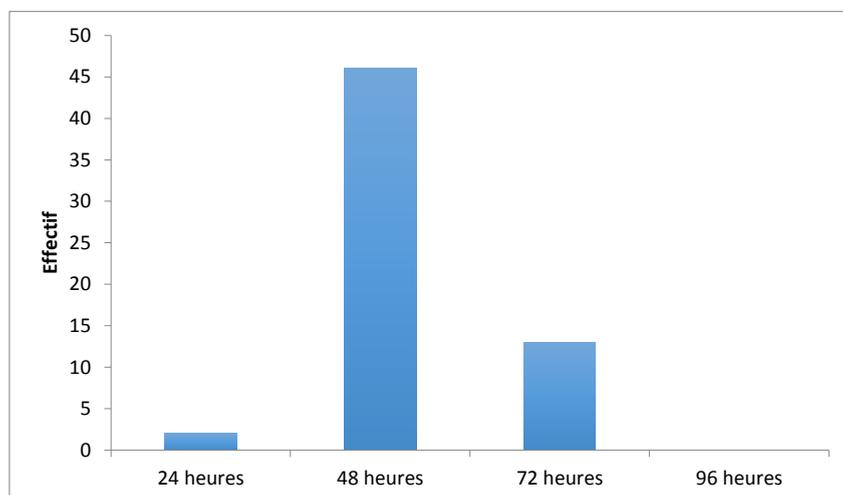


Figure 19 : Distribution de temps de clairance parasitaire

Après l'administration du médicament, nous avons observé une disparition des formes asexuées du parasite chez 76,67% des patients au bout de 48 heures ; le temps de clairance parasitaire moyen (TCP) était de 48 (Ecart-type = 16,15) heures.

II.5- Taux de guérison parasitologique à J28 et J42

Tableau IX: Réponse thérapeutique de l'Artéméter/luméfántrine à J28.

	Analyse en Intention de Traiter (ITT)		Analyse en Per Protocole (PP)	
	N	%	N	%
Patients enrôlés	60	100	60	100
Patients vus à J28	57	95,0	57	95,0
PDV, Violation protocole, RC	3	5	3	5,3
EPT à J28	1	1,7	1	1,7
RCPA à J28	56	93,3	56	98,2
EPT après correction PCR à J28	0	0,0	0	0,0
RCPA après correction PCR à J28	57	95,0	57	100

Sur les 60 patients inclus dans notre étude, nous avons obtenus 56 réponses cliniques et parasitologiques adéquats (93,3%) et 1 cas d'échec parasitologique tardif (1,7%) à J28.

Des analyses de PCR ont été réalisées sur l'échantillon ayant constitué 1 cas d'échec en vue de distinguer s'il s'agit d'un cas de recrudescence ou d'infestation.

Les résultats de PCR ont conclu que les isolats plasmodiaux observés au cours de la rechute à J28 étaient différents de ceux obtenus à J0. Il s'agit donc de réinfestation.

Après 2 patients perdus de vue et 1 retrait de consentement, les patients suivis à J28 étaient au nombre de 57. Les résultats par PCR nous permettent de conclure que la totalité des patients vus à J28 ont eu une RCPA adéquate (100%).

Tableau X : Réponse thérapeutique de l'Artéméther/lumefantrine à J42

	Analyse en Intention de Traiter (ITT)		Analyse en Per Protocole (PP)	
	N	%	N	%
Patients enrôlés	60	100	57	100
Patients vus à J42	57	95,0	57	95,0
PDV, Violation protocole, RC	3	5	3	5,2
EPT à J42	3	5,0	3	5,3
RCPA à J42	54	90,0	54	94,7
EPT après correction PCR à J42	0	0	0	0
RCPA après correction PCR à J42	57	95,0	57	100

Sur les 60 patients inclus dans notre étude, nous avons obtenus 54 réponses cliniques et parasitologiques adéquates (90%) et 3 cas d'échecs parasitologiques tardifs (5%) à J42.

Des analyses de PCR ont été réalisées sur les 3 échantillons ayant constitué des cas d'échecs parasitologiques tardifs à J42 en vue de distinguer les recrudescences des cas de réinfestation.

Les résultats de PCR ont conclu que les isolats plasmodiaux observés au cours des rechutes à J42 étaient différents de ceux obtenus à J0. Il s'agit donc de réinfestations.

III-EVALUATION DE LA TOLÉRANCE

III.1- Tolérance clinique

Au cours de notre étude, l'évènement indésirable isolé était à type de ballonnement abdominal, soit une prévalence de 1,7%.

III.2- Tolérance biologique

Tableau XI : Evolution des taux moyens des paramètres biologiques d'appréciation de la tolérance dans le groupe AL

	J0		J3		J0 – J3	p
	Effec	Moy (Ecart-Type)	Effec	Moy (Ecart-Type)		
Hémoglobine (g/dl)	60	9,8 (1,7)	55	9,0 (1,6)	0,8	0,94279932
ASAT (UI/l)	56	35,9 (15,7)	56	33,7 (13,6)	2,2	0,32636247
ALAT (UI/l)	57	10,1 (4,3)	56	9,1 (5,2)	1,0	0,45223033
Créatinine (mg/l)	56	4,9 (1,7)	56	4,6 (1,8)	0,3	0,94968802
Bilirubine totale (mg/l)	55	8,2 (6,5)	54	2,7 (2,1)	5,5	0,00006390

Remarque: p (test exact de fisher).

Tous les paramètres biologiques n'ont pu être évalués du fait de prélèvement impossible pour certains patients, ou d'échantillons insuffisants en volume pour pouvoir être dosés par l'automate concernant d'autres patients.

Nous avons observé une différence significative de la valeur moyenne de la bilirubine totale ($p=0,00006390$) de J0 à J3.

Par contre, au niveau des valeurs moyennes de l'hémoglobine ($p=0,94279932$), de l'ASAT ($p=0,32636247$), de l'ALAT ($p=0,45223033$), et de la créatinine ($p=0,94968802$), les différences sont statistiquement non significatives de J0 à J3.

Après l'administration du médicament, l'on a observé une diminution des transaminases (ASAT, ALAT), de la créatinine et de la bilirubine.

Tableau XII: Nombre de patients ayant des paramètres perturbés à J3

	Effectif	Pourcentage
	(n)	(%)
Anémie (Hb <11g/dL)	50/55	90,9

Après traitement par l'Artéméther-Luméfantrine, 90,9% des sujets traités ont présenté une anémie.

III.3-Tolérance globale

Tableau XIII : Tolérance globale

Tolérance	Effectif	Pourcentage (%)
Très bonne	18	30
Bonne	38	63,3
Modérée	4	6,7
Total	60	100

L'association Artéméther-Luméfantrine était relativement bien tolérée dans l'ensemble, avec seulement 6,7% des patients qui présentaient une tolérance modérée.

CHAPITRE III : DISCUSSION

I.1-ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIODEMOGRAPHIQUES

I.1.1-Indice plasmodique

Nous avons reçu durant notre étude un total de 1788 patients dont 601 étaient porteurs de plasmodies, soit un indice plasmodique de 33,61%.

Notre résultat est proche de celui de **SARAKA [116]** en 2008 à Abobo qui a obtenu un indice plasmodique de 38,31% .

Néanmoins d'autres auteurs tels que **MIEZAN [83]** à San Pedro en 2012, **GBANGBO et [45]** **OURA [106]** en 2005 à Abobo ont obtenu respectivement un indice plasmodique de 53,2%, 60, 1% et 61, 91%.

L'indice plasmodique obtenu semble être lié au fait que l'étude se soit déroulée en période sèche.

Ailleurs en Afrique, divers indices plasmodiques ont été rapportés:

-**ZONGO *et al.* [135]** en 2005 au Burkina Faso (88%);

-**GERSTL *et al.* [50]** en 2003, au Burundi (31,4 %) et

-**AWAD *et al.* [10]** en 2001 au Soudan (17,5%).

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

I.1.2-Répartition des patients selon le sexe, l'âge

I.1.2.1-Répartition selon le sexe

Le sex-ratio au cours de notre étude était de 0,87. Notre résultat est similaire à ceux de **SARAKA [116]** en 2009, **TRAORE [128]** en 2004 à Abidjan et **AMETCHI [6]** en 2004 à Ayamé qui avaient rapporté des sex-ratios respectifs de 0,75; 0,8 et 0,87.

Par contre, il est différent de ceux d'**EFFO** en 2005 **[42]**, **KOKO** en 2007 **[63]** et **TOUREA.** en 2001 **[126]** qui ont trouvé respectivement des sex-ratios de 1,8 ; 1,9 et 1,7.

Commentaire [T4]: Revoir le plan et utilisé des études plus récentes

Les différents résultats sus mentionnés indiquent que la transmission du paludisme toucherait indifféremment les sujets de sexe masculin que ceux de sexe féminin.

I.1.2.2-Répartition selon l'âge

Au cours de notre étude, la tranche d'âge la plus touchée était celle inférieure à 5 ans, avec une proportion de 48,3%. L'âge moyen était de 6,8 ans (écart type de 6,9).

Notre résultat est différent de ceux de **MIEZAN [83]** en 2014 à San Pedro, et de **OURA [106]** en 2005 à Abobo qui rapportaient une prédominance de la tranche d'âge compris entre 5 et 15 ans avec respectivement 65,3%, et 47,2% des patients.

En outre, pour cette même tranche d'âge, **KINFU *et al.* [62]** en 2009 en Ethiopie rapportaient un pourcentage de 41,1%.

Mais il se rapproche de ceux de **AMETCHI [6]** en 2004 à Ayamé, de **KOKO [63]** en 2005 à Abobo et de **KOUABENAN [67]** en 2007 à TANDA qui ont trouvé que la tranche d'âge de 12 à 35 mois était la plus touchée, avec des taux respectifs de 43,93%, 36% et 44,12%.

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

I.2- ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES

I.2.1-Température à l'inclusion

La température à l'inclusion était comprise entre 37,5⁰C et 41,4⁰C.

Ainsi, La température moyenne initiale de nos patients (38,44⁰C) est comparable à celle de **AMINLIN [7]** en 2014 et **GBANGBO [45]** en 2004, qui décrivent respectivement une température initiale de 39,0⁰C et 38,5⁰C.

I.2.2-Signes cliniques

Notre résultat est similaire à ceux de **SARAKA [116]** et **KOUADIO [68]** qui ont également décrit une prédominance de la fièvre chez 100% de leurs patients. Cependant chez d'autres auteurs tels que **GBANGBO [45]**, la fièvre a plutôt été observée chez 95,7% des sujets.

D'autres signes cliniques s'expriment par un pourcentage élevé tels que les céphalées (73,3%), l'asthénie (60,0%) et l'anorexie (53,3%).

Ces résultats se rapprochent de ceux de **MIEZAN [83]** en 2014, mais notons que l'ordre et la fréquence de ces autres signes cliniques divergent selon les auteurs.

ESHETU *et al.* [44] avaient rapporté des signes cliniques variés à l'admission (fièvre, céphalées, frissons, nausées...). de même, **MAYXAY *et al.* [79]** avaient également signalé des signes cliniques variés (céphalées, frissons, myalgies, asthénie...)

I.2.3-Densité parasitaire

Il s'est avéré lors de l'étude, une densité parasitaire comprise entre 2000 et 198902 trophozoïtes/ μ l de sang. La moyenne étant de 50953 (écart-type=51472) trophozoïtes/ μ l de sang.

Nos résultats se rapprochent de ceux de **MIEZAN [83]** en 2014 et **KOUADIO [68]** en 2006 à Abidjan avec respectivement 57785 trophozoïtes/ μ l de sang et 59202 trophozoïtes/ μ l de sang.

Néanmoins, d'autres auteurs ont rapporté des densités parasitaires plus élevées, notamment **BOSSE [19]** en 2008, avec 68 138 Tpz/ μ l de sang.

L'on note aussi des densités parasitaires plus faibles telles que celles évoquées par **SARAKA [116]** en 2009 (40232 tpz/ μ l de sang), **OURA [106]** en 2005 (13463 tpz/ μ l de sang), **EFFO [42]** en 2005 (6 079 tpz/ μ l de sang).

La densité parasitaire moyenne est relativement élevée, ce qui pourrait s'expliquer du fait de la faible prémunition des enfants contre le paludisme.

Ils ne possèdent plus d'anticorps maternels, et leur prémunition est faible du fait de la fragilité de leur système immunitaire et de l'immaturation de leurs organes [6].

II.3-EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

II.3.1-Evolution de la température moyenne

La température moyenne connaissait une nette régression dès le premier jour de traitement, dans l'ordre de 23,96 heures.

Ce temps obtenu est proche de celui de **OURA [106]** et **KOKO [63]** qui avaient des temps de clairance thermique moyens respectifs de 23,57 heures et 24 heures.

MIEZAN [83] a obtenu en 2014 une baisse moyenne de la température dans l'ordre de 28,41 heures.

L'utilisation des CTA en général, et particulièrement de l'association Artéméthér-Luméfantrine réduit considérablement le temps de clairance thermique en réduisant rapidement la charge parasitaire.

II.3.2-Evolution de la densité parasitaire moyenne

La densité parasitaire moyenne initiale connue une régression importante. Ainsi, dès J2, le taux de régression de la parasitémie était de 76,67% après 48 heures pour atteindre 100% à J3. Celle-ci a été maintenue jusqu'à J28. Ces résultats sont en accord avec ceux de **SARAKA [116]** qui a rapporté une régression de 89,87% après 48 heures.

Par ailleurs, le temps de clairance parasitaire moyen (TCP) de 48 heures, s'avère comparable aux résultats de **LOOAREESUWAN *et al.* [72]** qui au cours de leur étude en Thaïlande avaient rapporté un TCP de 43 heures pour l'association Artéméthér- Luméfantrine.

Néanmoins d'autres auteurs tels que **PAREEK *et al.* [107]** et **ESHETU *et al.* [44]** avaient rapporté un TCP moyen très court de 24h et 23,2h respectivement.

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

II.3.3-Taux de guérison parasitologique à J28 et J42

L'étude réalisée a permis de révéler des taux de guérison de 100% à J28 et à J42 après correction par PCR.

Nos résultats sont proches de ceux de **KORAM *et al.* [66]**, **GUTHMANN *et al.* [54]** ainsi que ceux de **YAVO *et al.* [134]** qui avaient des taux de guérison de 100% à J28 après correction par PCR.

La réalisation d'analyses moléculaires par PCR sur les échantillons ayant constitué des cas d'échec a permis de montrer que les isolats plasmodiaux étaient différents de ceux de l'inclusion. Ce qui permettait de conclure qu'il s'agissait exclusivement de cas de réinfestation parasitaire.

Dans d'autres pays africains, il a été également observé des cas récurrents de réinfestations parasitaires à J28 chez des patients traités par l'association Artéméther-Luméfantrine [3 ; 9]. Cela est probablement dû au temps de demi-vie relativement court de la luméfantrine (4 à 6 jours) qui conférerait un effet prophylactique de courte durée.

II.4-EVALUATION DE LA TOLERANCE

II.4.1-Tolérance clinique

L'administration de l'association Artéméther-Luméfantrine a donné lieu à l'observation d'événements indésirables chez 1,7% des patients. Il s'agissait en effet d'événements mineurs, tel que des troubles digestifs à type de ballonnement.

De même, des auteurs tels que **ALI *et al.* [5]**, **MAYXAY *et al.* [79]** et **ESHETU *et al.* [44]** avaient également rapporté des événements indésirables de faible prévalence et de faible intensité dominés par les manifestations digestives.

II.4.2-Tolérance biologique

Au plan hématologique, nous avons constaté des variations statistiquement significatives du taux d'hémoglobine. En effet, entre J0 à J3, les variations observées montraient une diminution du taux d'hémoglobine.

Des résultats similaires avaient été constatés par **OLLIARO *et al.* [94]** mais aussi **ZWANG *et al.* [136]**. Ces derniers avaient observé une diminution du taux d'hémoglobine après le traitement du paludisme.

En dépit de la bonne efficacité parasitologique, le traitement n'a pas permis une récupération hématologique rapide et complète. Cela peut être dû au temps relativement court qui s'écoule entre les contrôles hématologiques (J0 à J3). La récupération hématologique nécessitant souvent plus de quatre semaines après un accès palustre [102], il serait donc judicieux de réaliser un contrôle hématologique au terme de la période de suivi (J42).

Au plan biochimique, seules les valeurs moyennes de la créatinine et des transaminases (ASAT) ont été significativement affectées après le traitement. En effet les résultats obtenus traduisaient une réduction du taux des transaminases (ASAT et ALAT), de la créatinine et de la bilirubine. Ils sont en accord avec ceux de **SYLLA *et al.* [122]**.

Dans l'ensemble, l'analyse de ces résultats montre l'amélioration progressive des fonctions hépatique et rénale.

II.4.3-Tolérance globale

Au vu de l'étude, la tolérance globale s'est avérée très bonne dans 30 % des cas, bonne dans 63,3% des cas et modérée dans 6,7% des cas.

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

D'autres auteurs tels que **MAYXAY *et al.* [79]** ainsi que **ALI *et al.* [5]** avaient également rapporté une bonne tolérance de l'association Artéméter-Luméfantrine avec toutefois des événements indésirables mineurs ne nécessitant pas l'arrêt prématuré du traitement ou des soins médicaux spécifiques.

CONCLUSION

La résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques constitue un obstacle majeur à une prise en charge efficiente des cas de paludisme. L'émergence de la résistance aux dérivés de l'artémisinine en Asie du Sud-est constitue une menace sérieuse pour les autres zones d'endémie palustre. Des mesures urgentes doivent être prises pour éviter une propagation de cette résistance dans nos pays par la surveillance régulière de l'efficacité des CTA. Le présent travail sponsorisé par le PNLP s'inscrit dans cette stratégie.

L'essai clinique conduit dans la ville de San Pedro a montré, sur un total de 1788 patients, 601 ont présenté une goutte épaisse positive soit un indice plasmodique de 33,6%.

Nous avons obtenu un temps de clairance thermique de **23,96** heures et un temps de clairance parasitaire de **48** heures.

Au terme de notre étude, nous pouvons dire que l'association Artéméther-Luméfantrine demeure très efficace dans la mesure où les résultats obtenus rapportaient un taux de RCPA corrigé par PCR de 100% à J28 et J42.

En outre, l'analyse des résultats hématologiques et biochimiques, associée à celle des événements indésirables observés, a permis au clinicien de conclure que la tolérance de l'association Artéméther-Luméfantrine était globalement bonne.

Ainsi, l'association Artéméther-Luméfantrine demeure d'actualité concernant le protocole de prise en charge du paludisme simple à *P. falciparum* en Côte d'Ivoire. Toutefois, une surveillance périodique de l'efficacité de cette association doit être réalisée.

RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail nous formulons les recommandations suivantes:

- **Aux populations**

- éviter l'automédication.
- acheminer le plutôt possible les enfants dans les établissements sanitaires en cas de fièvre.
- effectuer un usage rationnel des CTA et un respect de l'observance du traitement anti paludique

- **Au personnel de santé**

- respecter les directives de l'autorité de tutelle concernant la prise en charge du paludisme,
- réduire les traitements présomptifs du paludisme qui contribuent à la sélection de souches résistantes de *Plasmodium falciparum*.

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

- assurer la formation continue du personnel de santé vis-à-vis des méthodes de prise en charge du paludisme à travers des séminaires de formation, des conférences, etc.
- poursuivre la surveillance systématique de l'émergence de souches résistantes de *P. falciparum* par des études biannuelles.

- **Aux autorités politiques**

- octroyer des subventions en vue de stimuler la recherche,
- garantir l'accessibilité et la disponibilité de médicaments de qualité dans les établissements sanitaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

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

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

Malar J. 2008; 7: 127

3. AHOULOU B.

Etude CAP des prescripteurs face aux recommandations de l'OMS sur la prescription des CTA dans l'accès palustre en milieu pédiatrique à Abidjan. 117p
Th. Pharm.: Abidjan, 2008, 1238

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

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

Malar J. 2008; 7: 6

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

Amodiaquine-artesunate versus artemether-lumefantrine against uncomplicated malaria in children less than 14 years in ngaoundere, north cameroon: efficacy, safety, and baseline drug resistant mutations in pfcrt, pfmdr1, and pfdhfr genes.

Malar Res Treat. 2013; 2013: 234683

6. AMETCHI K.

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

Th. Méd: Abidjan, 2004, 3665

7. AMINLIN B.

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

Th. Pharm.: Abidjan, 2014, 1688

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

Paludisme et pédiatrie en Afrique subsaharienne.

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

9. AUBRY P.

Paludisme: actualités 2012.

Med Trop. 2012; 1-23.

10. AWAD M., ALKADRU A., BEHRENS R. et al.

Descriptive study on the efficacy and safety of artesunate suppository in combination with other antimalarial in the treatment of severe malaria in Sudan.

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

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

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

Malar J. 2013; 12:8

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

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

Cahiers Santé. 2000; 10 (1): 47-50

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

Parasitologie médicale

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

14. BEAVOGUI A.

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

Th. Med.: Lyon, 2010, 23

15. BEHOUBA T.

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

Th. Pharm.: Abidjan, 2014, 1600

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

Paludisme.

Paris: Edition Spéciale, 1987. P 11-42

17. BEUGRE E.

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

Th. Med.: Abidjan, 2001, 2963

18. BONI N.

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

Th. Med.: Abidjan, 2000, 2632

19. BOSSE-KEHIN D.

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

Th. Pharm.: Abidjan, 2008, 1309

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

Mémento thérapeutique du Paludisme en Afrique. 1ère éd.

Paris: Doin, 2008. 124p

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

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

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

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

Le paludisme.

Paris: Ed. Dopamine, 1993. 40p

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

Paludisme et grossesse.

Cahier Santé. 1993; 3 (4): 289-292

24. BRONNER U. ET SWEDISH

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

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

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

26. BRYSKIER A., LABRO M.

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

27. CANDOLFI E.

Le paludisme transfusionnel, les mesures de prevention.
Transfusion Clinique et biologique. 2005; 12 (2): 107-113

28. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Atlanta

Cycle évolutif du *Plasmodium* (consulté le 13/05/2015)
<<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>>

29. CHAKOUR M.

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

30. CHARMOT G., COULAUD J.

Paludisme.
Cahier Santé. 1993; 3: 211-238

31. CHARMOT G., RHODIHAIN F.

La chimiothérapie à *Plasmodium falciparum* : analyse des facteurs d'apparition et d'extension.
Med Trop. 1982; 42 (4): 417- 426

32. CLARK I., BUDD A., ALLEVA L. et al.

Human malarial disease: a consequence of inflammatory cytokine release.
Malar J. 2006; 5: 85

33. COX F.

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

34. DANIS M.

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

35. DAUBREY-POTEY T., DIE-KACOU H., KAMAGATE M.

Fièvre bilieuse hémoglobinurique au cours du traitement antipaludique à Abidjan: à propos de 41 cas.
Bull Soc Pathol Exot. 2004; 97(5): 325-328

36. DELUOL A., LEVILLAYER H.

Diagnostic du paludisme, hôpital Saint Antoine, Paris. (Consulté le 02/09/2015).
<<http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10811.htm>>

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

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

38. DJAMAN J.

Evaluation de la chimiorésistance de *Plasmodium* à différents antipaludiques (Chloroquine, quinine, sulfadoxine-pyriméthamine) et profil génétique des isolats correspondants dans la région d'Abidjan (Côte d'Ivoire).174p
Th. Med.: Paris, 2003,3158

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

Artemisinine resistance in *Plasmodium falciparum malaria*
N Engl J Med; 361 : 455-467

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

Deux cas d'infection humaine accidentelle par *Plasmodium cynomolgi bastianellii*: étude clinique et sérologique
Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1980, 60, 349-354

41. EBOUMBOU M., BOGREAU H., BRIOLANT S.

Marqueurs moléculaires de résistances de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques.
Med Trop. 2009; 69: 606-612

42. EFFO K.

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'Artésunate 200mg transporté par microsphères chez l'adulte dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* à Abidjan. 119p
Th. Pharm.: Abidjan, 2005, 1046

43. EHOZOU O.

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

44. ESHETU T., ABDO N., BEDRU K.

Open-label trial with artemether-lumefantrine against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria three years after its broad introduction in Jimma Zone, Ethiopia.
Malar J. 2012; (11): 240

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. GENTILINI M.

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

47. GENTILINI M.

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

48. GENTILINI M., DUFLO B.

Maladies parasitaires : paludisme. 4^è éd.
Paris: Flammarion Méd. Sciences, 1986. P 81-144

49. GENTILINI M., NOZAIIS J.P.

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

50. GERSTL S., COHUET S., EDOH K. et al.

Community coverage of an antimalarial combination of artésunate and amodiaquine in Makamba Province, Burundi, nine months after its introduction.
Malar J. 2007; 6: 94

51. GNANGBO U.

Evaluation de la sensibilité in vivo de *Plasmodium falciparum* à de 6 à 59 mois dans la commune d'Adzopé (Côte d'Ivoire protocole OMS 1996). 114p
Th. Pharm.: Abidjan, 2004, 265

52. GOLVAN Y.

Paludisme. 4^è éd
Paris : Flammarion Médecine Science, 1993; P 239-275

53. GUALDE N.

L'épidémie et la démorésilience: la résistance des populations aux épidémies.
Paris: Ed. L'Harmattan, 2011; P 108

54. GUTHMANN J., COHUET S., RIGUTTO C.

High efficacy of two artemisinin-based combination (artesunate + amodiaquine and artemether + lumefantrine) in Caala, central Angola.
Am J Trop Méd Hyg. 2006 75(1): 143-145

55. HANCE P., GARNOTEL E., DE PINA J.

Tests immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, principe et stratégie d'utilisation.
Med Trop. 2005; 65: 389-393

56. HOBBS C., DIXIT S., PENZAK S. et al.

Neither the HIV protease inhibitor Lopinavir-Ritonavir nor the antimicrobial Trimethoprim-Sulfamethoxazol prevent malaria relapse in *Plasmodium cynomolgi* infected non-human primates.
Plos One. 2014; 9(12): e 115506

57. JANSSENS P.

Le procès du paludisme.
Trop Med Hyg. 1974; 77s: 39-46

58. JOSEPH D., KABANYWANYI A., HULSER R. et al.

Exploration of in vivo efficacy of artemether-lumefantrine against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in under fives in Tabora region, Tanzania.
Malar J. 2013; (12): 60

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

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

Malaria journal, 2007, 6: 146

60. KAUFFY C.P.

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

Th. Pharm: Abidjan, 2002, 822

61. KETTLE D.S.

Medical and veterinary entomology. 2^e éd.

Wallingford: CAB International, 1995. 725p

62. KINFU G, GEBRE-SELASSIE S, FIKRIE N.

Therapeutic Efficacy of Artemether- Lumefantrine for the Treatment of Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Northern Ethiopia.. *Malar Res Treat.* 2012 (Consulté le 19/11/2013)

[<www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339116/>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339116/)

63. KOKO A.L.

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

Th. Pharm.: Abidjan, 2008, 1268

64. KONAN Y.J.

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

Th. Pharm: Abidjan, 1998, 494

65. KONE M.

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

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

66. KORAM K., ABUAKU B., DUAH

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

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

67. KOUABENAN A.

Evaluation in vivo de l'efficacité de la chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois à l'hôpital général de Tanda. 145p

Th. Méd.: Abidjan, 2007, 3306

68. KOUADIO E.

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

Th. Pharm.: Abidjan 2006, 1022

69. KOUAKOU K.B.W.

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

Th. Med.: Abidjan 2000, 2404

70. LAROCHE R., HOVETTE P., GODON P.

Neurologie Tropicale.

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

71. LINK L., BART A., VERHAAR N.

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

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

72. LOOAREESUWAN S., WILAIRATANA P., CHOKEJINDACHAI K. A randomized, double-blind, comparative trial of a new oral combination of artemether and benflumetol (CGP 56697) with mefloquine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand.

Am J Trop Med Hyg. 1999 ; 60(2): 238-243

73. LOSET J., KAUR H.

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

PloS One. 2009; 4(9) : 7270

74. LOUKOU D.

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

Th. Pharm: Abidjan, 2000, 463

75. LU F., CULLETON R., ZHANG M. et al.

Emergence of indigenous Artemisin-Resistant *Plasmodium falciparum* in Africa
N Eng J Med. 2017; 376 : 991-993

76. MALARIA: HISTORIQUE

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

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

77. MALVY D., DJOSSOU F., LEBRA M.

Plasmodies-malaria.

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

78. MARTINEZ E., TOBON A., BLAIR S.

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

79. MAYXAY M., KHANTHAVONG M., CHANTHONGTHIP O.

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

Malar J. 2012; (11): 184

80. MEITE M.

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

Th. Pharm.: Abidjan, 2000, 2680

81. MENAN E., YAVO W., OGA A. et al.

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

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

82. MERCEREAU-PUJALON, MENARD D.

Plasmodium vivax et groupe sanguin Duffy: un dogme en évolution

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

83. MIEZAN A.

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

Th.Pharm: Abidjan, 2014, 1561

84. MOHANTY A., RATH B., MOHANTY R.

Randomized control trial of quinine and artésunate in complicated malaria.

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

85. MOUCHET J., ROBERT V., CARVEV

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

Cahier Santé. 1991; 1:227-288

86. NALDJINAN K.R.

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

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

87. NAOMI H.

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

N Eng J Med. February 2017; 1-3

88. NAU A., CORDIER P., POULIQUEN G.

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

Urgences. 2011; 40: 443-453.

89. NDAYIRAGIJE A., NIYUNGEKO D., KARENZO J.

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

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

90. NICOLET I., SIMON F., LE BRAS J.

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

Bull Epidemiol Hebd. 1997; 41: 163

91. NOEDL

Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia.

N Engl J Med 2008; 359:2619-2620

92. NOGBOU A.C.

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

Th. Pharm.: Abidjan, 2002, 718

93. N'GO N.

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

Th. Pharm: Abidjan, 2005, 980

94. OLLIARO P., DJIMDE A., DORSEY G. et al.

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

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

95. OMS. Genève

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

Genève: OMS, 2001. 35p

96. OMS. Genève

Directives pour le traitement du paludisme deuxième édition.

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

<www.who.int/publications/2011>

97. 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

98. OMS. Genève

Le rapport sur le paludisme en Afrique.

Genève : OMS, 2003, 38p

99. OMS. Genève

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

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

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

100. OMS. Genève

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

Genève: OMS, 1985, P 1-4

101. OMS. Genève

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

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

102. OMS. Genève

Journée mondiale de lutte contre le paludisme 2010. La situation en Afrique

Genève: OMS, 2010, 48p (*collection progrès et impacte*) (consulté le 29/03/2016)

<www.rbmwho.int/progressimpactserces/docs.wnd.2010report.fr.pdf.windowsinternetexplorer>

103. OMS. Genève

Rapport sur le paludisme dans le monde 2013.

Genève: OMS, 2013 (consulté le 16/09/2016)

<www.who.int/malaria/publications/word-malaria-report-2013/report/fr>

104. OMS. Genève

Rapport sur le paludisme dans le monde 2015. (consulté le 10/11/2016)

<www.who.int/malaria/publications/worldmalaria-report-2015>

105. OMS. Genève

Rapport sur le paludisme dans le monde 2016 (consulté le 23/03/2017)

www.who.int/malaria/publications/worldmalaria-report-2016

106. OURA A.

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

Th. Pharm.: Abidjan, 2007, 1181

107. PAREEK A., CHANDURKAR N., SRIVASTAV V. et al.

Comparative evaluation of efficacy and safety of artesunate-lumefantrine vs artemether-lumefantrine fixed-dose combination in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria.

Trop Med Int Health. 2013; 18(5):578-587

108. PATHMTHEVY NELSON, GABNHAM P.C.C

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

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

109. PENALI L.K., BAMBA A.

Panorama de la chloroquinorésistance du paludisme en Côte d'Ivoire: de 1987 à 1999 et place de la chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple en Côte d'Ivoire en l'an 2000. In: Symposium Optimal. Abidjan 2000

110. PERIGNON J.L., DRUILHE P.

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

Médecine Thérapeutique Rev Paludisme. 2002; 8(3): 131-139

111. PHYO A.P., NKHOMA S., STEPNIIEWSKA K. et al.

Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand : a longitudinal study.

Lancet. 2012; 379: 1960-1966

112. PLOWE C.V.

The evolution of drug-resistant malaria.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009; 103: S11-S14

113. PRADINES B., DORMOI J., BRIOLANT S.

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

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

114. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME. Abidjan

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

Abidjan: PNL, 2013; P 9-18

115. SANGHO H., DIAWARA A., DIALLO M.

Evaluation de la chloroquino-résistance après deux (2) années d'arrêt de la chimioprophylaxie chez les enfants de 0-9 ans dans un village d'endémie palustre au Mali.

Méd. Trop. 2004 ; 64 : 506-510

116. SARAHA K.S.

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

Th. Pharm.: Abidjan, 2009, 1343

117. SHEKALAGHE SA, BOUSEMA J.T., KUNEI K.K.

Submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocyte carriage is common in an area of low and seasonal transmission in Tanzania.

Trop Med Int Health. 2007; 12: 547-553

118. SIALA E., BEN ABDALLAH R., BOURATBINE A.

Actualités du diagnostic biologique du paludisme.

Revue Tunisienne d'Infectiologie. 2010; 4: 5-9

119. SIMON L. HAY

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

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

120. SISWANTORO H., RUSSELL B., RAELIFF A.

In vivo and *in vitro* efficacy of chloroquine against *Plasmodium malariae* and *P. ovale* in Papua, Indonesia.

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

121. SUBBARAO S.K.

Plasmodium knowlesi: from macaque monkeys to humans in south-east Asia and the risk of its spread in India.

J Parasit Dis. 2011; 35(2): 87-93

122. SYLLA K., ABIOLA A., TINE R.

Monitoring the efficacy and safety of three artemisinin based-combinations therapies in Senegal: results from two years surveillance.

BMC Infect Dis. 2013; 13: 598

123. TA TH., HISAM S., LANZA M. et al.

First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*

Malar J. 2014 Feb 24; (13): 68

124. THE FOUR ARTEMISININ-BASED COMBINATION (4ABC) STUDY GROUP

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

Plos Med. 2011; 8 (11):1-16

125. TINTO H., BOSCO J., TRAORE M.

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

Cahiers d'Etude et de Recherche Francophones/Santé. 2004; 4(2): 69-73

126. TOURE A.

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

Th. Méd: Abidjan, 2001, 2965

127. TOUZE J.E., CHARMOT G.

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

Cahier Santé. 1993; 3 (4): 217-219

128. TRAORE F.

Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association de l'artésunate et de la méfloquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les sujets adultes de plus de 55Kg. 93p

Th. Pharm.: Abidjan, 2004, 979

129. TRUDEL L., COUILLARD M.

Identification morphologique des parasites de la malaria.

Cahier de stage INSPQ. 2005; 22: 1-30

130. TU Y

The discovery of artemisinin and gifts from chinese medicine.

Nature medicine. 2011; 17 (10): 19-22

131. WHO. Geneva

The status of drug-resistant malaria along the Thailand-Myanmar border.

WHO: Global Malaria Programme, 2012. P1-3

132. WHO. Geneva

Severe falciparum malaria.

Trans Roy Soc Med Hyg. 2000; 94: S1-S10

133. WHO. Geneva

The status of drug-resistant malaria along the Thailand-Myanmar border.

Geneva: WHO, 2012. P1-3

134. YAVO W., MENAN E., TOURE O. et al.

Efficacité et tolérance de l'association Artésunate-méfloquine dans le traitement du paludisme simple à Abidjan.

J. sci. pharm. Biol.2009; 10(1): 50-57

135. ZONGO I., DORSEY G., ROUAMBA N. et al.

Amodiaquine, sulfadoxine-pyriméthamine, and combination therapy for uncomplicated falciparum malaria: a randomized controlled trial from Burkina Faso.

Am J Trop Med Hyg. 2005, 73: 826-32

136. ZWANG J., OLLIARO P., BARENNE H. et al.

Efficacy of artesunate-amodiaquine for treating uncomplicated falciparum malaria.

Malar J. 2009; 8:203

ANNEXES

**ANNEXE I: VALEURS NORMALES DE
L'HEMOGRAMME ET BIOCHIMIE (CeDReS)**

Tableau XVIII: Valeurs normales de l'hémogramme

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

Tableau XIX: Valeurs normales biochimie (CeDReS)

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

ANNEXE II: FICHE DE CONSENTEMENT

Le présent formulaire est destiné aux parents ou tuteurs d'enfants âgés de plus de 6 mois et adultes qui viennent en consultation au centre de santé.....et ont été invités à participer à une étude visant à évaluer l'efficacité de pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué.

Nom du coordonnateur : Pr BISSAGNENE Emmanuel

Nom de l'organisation : Services des Maladies Infectieuses, CHU Treichville, Abidjan Côte d'Ivoire

Nom du promoteur : Programme National de Lutte contre le Paludisme / Ministère de la Santé et de la Lutte contre le Sida

Intitulé de la proposition et de la version : Etude de l'efficacité et de la Tolérance des associations Artésunate/amodiaquine et Artéméther/luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans six sites sentinelles en Côte d'Ivoire (Abengourou, Abidjan, Korhogo, Man, San Pedro, Yamoussoukro), V2

Le présent formulaire comporte deux parties :

I. Information générale (ayant pour objet de vous communiquer des informations sur l'étude menée)

II. Certificat de consentement (à signer, si vous acceptez de participer à l'étude)

Il vous sera remis un exemplaire du formulaire intégral de consentement éclairé.

Partie I. Information générale

Je m'appelle.....et je travaille pour..... Nous menons actuellement une étude sur le traitement du paludisme. Le paludisme est une maladie dangereuse, qui peut toutefois être traitée par des médicaments. Le but de l'étude est de confirmer que les médicaments, qui se nomment, Artesunate/amodiaquine et Artemether/lumefantrine sont

toujours efficaces pour soigner le paludisme. Vous recevrez si vous acceptiez de, participer à ce travail l'un de ces médicaments qui sera attribué selon un plan déjà prédéfini.

Nous invitons tous les adultes et les enfants âgés entre 6 mois et 65 ans qui habitent dans la région à participer à cette étude.

Je vais vous donner des informations en vous invitant à accepter que votre enfant participe à l'étude. Avant de prendre votre décision, vous pouvez parler avec toute personne avec laquelle vous vous sentez à l'aise. Certains mots vous paraîtront peut-être difficiles à comprendre. N'hésitez pas à m'interrompre pendant la présentation et je prendrai le temps de vous donner des explications. Si vous avez d'autres questions ultérieurement, vous pourrez me les poser ou demander au docteur chargé de l'étude ou au personnel. Les enfants capables de comprendre (12 ans et plus) devront donner leur assentiment et leur primera.

Votre participation à l'étude est entièrement volontaire. C'est votre choix personnel de faire participer ou non votre enfant. Que vous choisissiez de faire participer ou non votre enfant, il continuera à bénéficier de tous les services du centre de santé et rien ne va changer. Si vous choisissiez de ne pas participer à ce projet, votre enfant recevra le traitement qui est prescrit dans ce centre pour le paludisme : Artésunate/amodiaquine ou Artéméther/luméfantrine. Même si vous donnez votre consentement aujourd'hui vous pouvez décider ultérieurement de changer d'avis et de vous retirer votre enfant.

Votre enfant recevra 3 (AS/AQ) ou 6 (AL) doses de l'un des médicaments sur 3 jours. Ces médicaments sont recommandés par le Ministère de la Santé. Le Ministère organise des études de façon régulière pour vérifier qu'il conserve son efficacité parce que les parasites responsables du paludisme peuvent devenir résistants aux médicaments. Artésunate/amodiaquine est fabriqué par le laboratoire Sanofi sous le nom commercial ASAQ Winthrop® et l'Artéméther/luméfantrine est fabriqué par le laboratoire Ajanta pharma sous le nom Artéfan®. Vous devez savoir que ces médicaments, comme d'autres antipaludiques, peuvent occasionner des effets indésirables tels que : maux de tête, maux de ventre, nausées, vomissements, démangeaisons, vertiges, fatigue, insomnie. Ces effets sont généralement mineurs et se disparaissent rapidement.

Dans le cas où nous constatons que le médicament n'est plus efficace, nous utiliserons un médicament dit « de secours ». Il s'appelle la quinine et est administré sur 7 jours. Vous devez savoir que ce médicament, comme d'autres antipaludiques, peut occasionner des effets indésirables tels que : maux de tête, maux de ventre, nausées, vomissements, démangeaisons, vertiges, fatigue, insomnie, bourdonnements d'oreilles. Ces effets sont généralement mineurs et se disparaissent rapidement.

L'étude durera 42 jours. Pendant cette période, vous devrez venir au centre de santé une heure par jour, pour les 3 premiers jours et 1 fois par semaine pendant 6 semaines suivant le calendrier qui vous sera remis. Au bout de 6 semaines, l'étude sera terminée. A chaque consultation, un médecin vous examinera.

AS/AQ :

Aujourd'hui, un prélèvement de sang sera effectué et vous recevrez la première dose de traitement.

- A la 2^e consultation, vous recevrez la deuxième dose de traitement et un prélèvement de sang.
- A la 3^e consultation, vous recevrez la troisième dose de traitement et un prélèvement sanguin sera effectué.
- Aux 4^e, 5^e, 6^e, 7^e, 8^e, 9^e et 10^e consultations, un prélèvement de sang sera effectué.

AL :

Aujourd'hui, un prélèvement de sang sera effectué et vous recevrez la première dose de traitement et la deuxième 8 h plus tard.

- A la 2^e consultation, vous recevrez un prélèvement de sang et la 3^e dose du traitement, et 4^e dose après 12 h plus tard
- A la 3^e consultation, vous recevrez un prélèvement sanguin et la 5^e dose du traitement et 6^e dose après 12 h plus tard.
- Aux 4^e, 5^e, 6^e, 7^e, 8^e, 9^e et 10^e consultations, un prélèvement de sang sera effectué.

Pour le prélèvement sanguin, un petit peu de sang soit une goutte sera prélevé au bout du doigt. A J0 et à J3 on voudra prélèvera 2 ml dans deux tubes pour faire des analyses de sang. Vous ressentirez peut-être une légère douleur ou

aurez peut-être une légère appréhension lorsque l'on vous piquera le doigt. La douleur devrait disparaître en une journée. Le sang sera recueilli sur une lame et un petit morceau de papier. Les prélèvements sanguins seront utilisés uniquement pour étudier le paludisme dans votre sang. L'examen de certains prélèvements sera réalisé seulement après l'étude mais n'aura pas d'incidence sur la réussite du traitement. Votre sang servira uniquement à cela. Les échantillons de sang seront détruits après l'étude lorsqu'aucune autre vérification de l'information recueillie ne s'avèrera nécessaire.

Si vous ne venez pas aux visites prévues, un membre de l'équipe de recherche se rendra à votre domicile.

Comme indiqué, le médicament peut avoir certains effets indésirables mineurs. Il est aussi possible qu'il provoque des problèmes inattendus ; toutefois, nous vous suivrons étroitement et surveillerons ces effets, s'il y a lieu, ainsi que tout autre problème. Nous vous donnerons un numéro de téléphone où vous pourrez nous joindre si vous remarquez quelque chose d'inhabituel ou si vous avez des préoccupations ou des questions. Vous pourrez également vous rendre au centre de santé à n'importe quel moment et demander à voir le médecin de l'équipe de recherche. Si vous avez des effets secondaires, nous pourrions utiliser un autre médicament, qui sera gratuit et aidera à réduire les symptômes ou les réactions, ou nous pourrions interrompre l'un des médicaments ou plusieurs d'entre eux. Si cela est nécessaire, nous en discuterons ensemble. Vous serez toujours consulté avant de passer à l'étape suivante.

La participation de votre enfant nous aidera à vérifier que le médicament est toujours efficace, ce qui sera utile à la société et aux générations futures. Si vous décidez de participer à l'étude, le paludisme et/ou toutes les maladies liées au paludisme seront traités gratuitement. Vos frais de déplacement seront remboursés à hauteur de 1000Frs CFA et vous recevrez une moustiquaire.

Nous ne communiquerons à personne l'identité des patients participant à l'étude. Les informations que nous recueillons dans le cadre de l'étude resteront confidentielles. Toute information concernant votre enfant sera accompagnée non pas de son nom, mais d'un numéro. Seuls les membres de

l'équipe de recherche sauront quel est ce numéro, et cette information ne sera pas accessible.

Avant que l'étude ne soit rendue publique, nous vous communiquerons les connaissances que nous aurons obtenues. Les informations confidentielles ne seront pas communiquées. Par la suite, nous publierons les résultats et les feront connaître, de façon que toute autre personne intéressée puisse en tirer des enseignements.

La présente proposition a été examinée et approuvée par le Comité national d'Ethique et de Recherche de Côte d'Ivoire. Ce comité a pour tâche de vérifier que les participants à l'étude bénéficient d'une protection. Si vous souhaitez des informations supplémentaires sur le CNER-CI, vous pouvez joindre Dr Penali Louis Kone, Président du CNER-CI au 07 34 07 07 ou l'Iman Sibiri au 09 73 66 81.

Partie II. Certificat de consentement

J'ai été invité à faire participer mon enfant à une étude portant sur un médicament utilisé pour traiter le paludisme.

J'ai lu les informations qui précèdent ou elles m'ont été lues. J'ai eu l'occasion de poser des questions et il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions que j'ai posées. Je consens librement à ce que mon enfant participe à l'étude.

Nom du participant :

Nom du père ou de la mère, ou du tuteur :

Signature du père ou de la mère, ou du tuteur :

Date :

(jour/mois/année)

Signature du témoin : La signature d'un témoin et l'empreinte digitale du père ou de la mère du participant, ou de son tuteur, ne sont nécessaires que si ces derniers ne savent pas lire et écrire. Dans ce cas, le certificat doit être signé par un témoin sachant lire et écrire. Si cela est possible, cette personne devrait être choisie par le père ou la mère du participant, ou son tuteur, et ne devrait avoir aucun lien avec l'équipe de recherche.

J'atteste que le formulaire de consentement a été lu fidèlement au père ou à la mère du participant potentiel, ou à son tuteur, qui ont eu la possibilité de poser des questions. Je confirme qu'ils ont donné leur libre consentement.

Nom du témoin : _____ et empreinte digitale du père ou de la mère/du tuteur :

Signature du témoin :



Date :

(jour/mois/année)

Signature de l'investigateur :

J'ai lu fidèlement le formulaire de consentement au père ou à la mère du participant potentiel, ou à son tuteur, ou atteste que le texte de ce formulaire leur a été lu fidèlement et qu'ils ont eu la possibilité de poser des questions. Je confirme qu'ils ont donné leur libre consentement.

Nom de l'investigateur :

Signature de l'investigateur :

Date :

(jour/mois/année)

Une copie du présent formulaire de consentement éclairé a été remise au père ou à la mère du participant, ou à son tuteur. (Paraphe de l'investigateur principal/de l'assistant).

Un formulaire d'assentiment sera ou ne sera pas complété.

ANNEXE III: FORMULAIRE DE DEPISTAGE

Formulaire de dépistage	
Nom du centre de santé :	Numéro de l'étude :
Localité :	Numéro de dépistage du patient :
District :	Date de la consultation (jour-mois-année) :
Province:	
Données démographiques	
Date de naissance (jour-mois-année) :	ou âge estimatif : en : <input type="checkbox"/> mois ou <input type="checkbox"/> années
Taille (cm) :	Poids (kg) :
Sexe : <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	
Dans le cas d'une personne de sexe féminin, la patiente est-elle enceinte ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Incertain Dans l'affirmative, la patiente n'est pas éligible à l'étude.	
Date des dernières règles (jour-mois-année) :	
Température avant le début du traitement	
Antécédent de fièvre au cours des dernières 24 h ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Température : °C <input type="checkbox"/> Axillaire	
Goutte épaisse et frottis sanguin pour l'estimation de la numération parasitaire de <i>P.falciparum</i>	
Espèces : <input type="checkbox"/> <i>P.falciparum</i> <input type="checkbox"/> <i>P. vivax</i> <input type="checkbox"/> <i>P. ovale</i> <input type="checkbox"/> <i>P. malariae</i>	
Des espèces autres que <i>P.falciparum</i> sont-elles présentes ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (Dans l'affirmative, le patient ne peut participer à l'étude)	
Nombre approximatif de formes asexuées de <i>P.falciparum</i> :	
Présence de 1-100 formes asexuées/3-6 leucocytes ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (Si la réponse est négative, le patient ne peut participer à l'étude)	
Présence de gamétocytes de <i>P. falciparum</i> ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Un prélèvement sanguin a-t-il été recueilli, pour PCR ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Hémoglobine : g/dl	Hématocrite : %
Analyse d'urine (test de grossesse pour les femmes)	
Résultat du test de grossesse : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif (Si les résultats sont positifs, la patiente ne peut participer à l'étude)	
Critères d'inclusion	
<ul style="list-style-type: none"> • patient âgé de [] à [] mois/années ; • infestation monospécifique par <i>P. falciparum</i> confirmée par un étalement de sang positif (c'est-à-dire absence d'infestation mixte) ; • parasitémie de [] à [] formes asexuées par µl ; • température mesurée (selon la méthode de prise de température) ou antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ; • capacité à prendre des médicaments par voie orale ; • possibilité et volonté de respecter le protocole pendant la durée de l'étude et d'observer le calendrier de consultations ; 	

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

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	XX
LISTE DES UNITES	XXI
LISTE DES FIGURES	XXII
LISTE DES TABLEAUX	XXIII
INTRODUCTION	1
Première partie : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME	5
I-DEFINITION.....	6
II-HISTORIQUE.....	6
II-1-Au plan clinique	6
II-2-Au plan parasitologique	6
II-3-Au plan thérapeutique	7
III-EPIDEMIOLOGIE.....	8
III-1-Agent pathogène	8
III-1-2-Spécificités	10
III-1-2-1- <i>Plasmodium falciparum</i>	10
III-1-2-2- <i>Plasmodium vivax</i>	12
III-1-2-3- <i>Plasmodium ovale</i>	15
III-1-2-4- <i>Plasmodium malariae</i>	17
III-1-2-5- <i>Plasmodium knowlesi</i>	19
III-2-AGENTS VECTEURS	22
III-3-CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES	24
III-4-Modes de transmission	27
III-5-Répartition géographique [57;104;118].....	28
IV-IMMUNITE DANS LE PALUDISME	32
V-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME	33
V-1-Paludisme simple ou non compliqué	33
V-2-Paludisme grave ou compliqué	35
VI-DIAGNOSTIC CLINIQUE	36
VI-1-Accès palustre simple ou non compliqué	36
VI-2-Accès palustre grave ou compliqué ou pernicieux	36
VI-3-Autres formes cliniques du paludisme.....	37

VII- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	39
VII-1-Arguments indirects de présomption.....	39
VII-2-Argument direct de certitude.....	40
IX-POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME.....	46
IX-1-Traitement du paludisme.....	46
IX-1-1-En cas de paludisme simple.....	46
IX-1-2-En cas de paludisme grave.....	47
IX-1-3-Traitement du paludisme chez les groupes particuliers.....	48
IX-1-4-En cas des autres formes cliniques du paludisme.....	49
IX-2- Prévention du paludisme.....	49
X-CHIMIORESISTANCE.....	52
X-1-Définition.....	52
X-2-Historique : chronologie d'émergence et de diffusion de la résistance.....	52
X-3-Mécanisme de résistance de <i>Plasmodium falciparum</i> aux antipaludiques.....	54
X-4-Facteurs favorisant la survenue de la propagation de la chimiorésistance.....	58
X-5-Méthodes d'évaluation de la chimiorésistance.....	60
Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE.....	66
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES.....	67
I-1 Zone d'étude.....	68
I-2-Matériel.....	70
I-3 METHODES.....	76
CHAPITRE II : RESULTATS.....	83
I-RESULTATS GLOBAUX.....	84
II-EVALUATION DE L'EFFICACITÉ THERAPEUTIQUE.....	91
III-EVALUATION DE LA TOLÉRANCE.....	97
CHAPITRE III : DISCUSSION.....	99
CONCLUSION.....	106
RECOMMANDATIONS.....	108
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	110
ANNEXES.....	128

RESUME

Justification: Avec l'apparition et l'extension de la chloroquino-résistance, il s'est avéré utile pour l'OMS d'engager des mesures de protection des Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* dans les pays endémiques.

Ainsi depuis 2007, le ministère de la santé et de lutte contre le SIDA de Côte d'Ivoire recommande l'utilisation de l'association Artéméther-Luméfantrine en première intention pour le traitement du paludisme simple. Dans le cadre d'une surveillance de l'efficacité et la tolérance de cette association, une étude prospective a été réalisée dans la ville de San Pedro.

Objectif: Evaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance de l'association Artéméther-Luméfantrine chez des patients âgés d'au moins six mois reçus dans un centre de santé pour accès palustre simple.

Matériel et méthodes: Cette étude prospective s'est déroulée de Janvier à Mai 2016 au dispensaire et à la PMI de Bardot. Elle a concerné 60 patients ayant une goutte épaisse positive et une infestation à *Plasmodium falciparum* seul. Chaque malade a reçu l'AL en raison 4 mg/kg/jour d'Artéméther + 24 mg/kg/jour de Luméfantrine pendant trois jours.

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

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

- Un temps de clairance thermique (TCT) moyen de 23,96 heures;
- Un temps de clairance parasitaire (TCP) moyen de 48 heures;
- 68,33% de patients apyrétiques à J1 et 100% à J2;
- Des taux de guérison à J28 et J42 de 100%;
- Une Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate de 100%;
- Aucunas d'Echec Thérapeutique Parsitologique;
- Aucune perturbation cliniquement significative de l'hémogramme et des paramètres biochimiques;
- 30% de très bonne tolérance et 63,3% de bonne tolérance.

Conclusion: Nos résultats montrent que l'association Artéméther-Luméfantrine administrée deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs à la posologie adaptée au poids, est toujours efficace et en général bien tolérée à San Pedro. Cependant, une surveillance doit être observée pour éviter une extension de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux CTA.

Mots clés : Efficacité – Tolérance – *Plasmodium falciparum* – Artéméther/Luméfantrine – San Pedro (Côte d'Ivoire).