



N°1852/17

Année : 2016 – 2017

THESE

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

Par

KONAN KOUADIO JEAN BENOR

**EVALUATION DE L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE
ET DE LA TOLÉRANCE DE L'ASSOCIATION ARTESUNATE-
AMODIAQUINE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE A
Plasmodium falciparum DANS LA VILLE DE SAN PEDRO EN 2016**

Soutenue publiquement le 04 Août 2017

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur MENAN HERVE , Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Monsieur YAVO WILLIAM , Professeur Titulaire
Assesseurs	: Monsieur ABROGOUA DANHO PASCAL , Professeur Titulaire Monsieur AMIN N'CHO CHRISTOPHE , Maître de Conférences Agrégé

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

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires : Professeur RAMBAUD André

Professeur FOURASTE Isabelle

Professeur BAMBA Moriféré

Professeur YAPO Abbé †

Professeur MALAN Kla Anglade

Professeur KONE Moussa †

Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
MmesAKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. Biochimie et Biologie Moléculaire

M.	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M.	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

2.MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie

M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M.	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
Mmes	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M.	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3.MAITRES ASSISTANTS

M.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Sante Publique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie

CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
MmesDIAKITE Aïssata	Toxicologie
FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M. KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M. KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
MmesKONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M. MANDA Pierre	Toxicologie
N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M. YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4.ASSISTANTS

M. ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
MmesAKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
BLAO-N'GUESSAN Amino Rebecca J.	Hématologie
M. BROU Amani Germain	Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique

	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique

N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme TUO Awa	Pharmacie Galénique
M. YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5.CHARGEES DE RECHERCHE

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé publique

6.ATTACHE DE RECHERCHE

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

M.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2. MAITRES DE CONFERENCES

M.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3. MAITRE-ASSISTANT

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

4. NON UNIVERSITAIRES

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

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

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédéy Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistant
	APETE Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA RE- PRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

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

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
		Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maitre-Assistant
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Maitre-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maitre-Assistant
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maitre-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Assistante
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

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

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé

	GBASSI Komenan Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant

VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant
MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
TANOH-BEDIA Valérie	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,

1. COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistant
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
	ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
	LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
	NGUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
	N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
	TUO Awa	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE,

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche

AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Assistante

ODOH Alida Edwige Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

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

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département par intérim
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Maître-Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire

	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	NGBE Jean Verdier	Assistant

DEDICACES

Je dédie cette thèse...

A MON SEIGNEUR ET SAUVEUR JESUS CHRIST

Que toute la GLOIRE te revienne.

Je te glorifierai tous les jours de ma vie pour ta bonté car dans mes peines comme mes malheurs tu étais là toujours à me reconforter.

Aide-moi toujours à marcher selon tes préceptes car source de richesse

Quand j'observe tout ce parcours, je ne puis dire que c'est par pure grâce car sans toi je ne suis rien.

Je n'ai plus grand-chose à te dire que merci et te dédie cette œuvre qui est ton œuvre bénis la.

Ps 23 : 4 «même si je marche dans un ravin d'ombre et de mort, je ne crains aucun mal, car tu es avec moi ; ton bâton, ton appui, voilà qui me rassure. »

Merci à toi Père de continuer à faire de ma vie un témoignage.

En aucun cas, je ne me détournerai de ta face

A mes parents :
Ma maman MOUSSA AHOUE
et
Mon papa KONAN KOUADIO

Hommes de grande sagesse,
vous êtes pour moi un exemple de courage de persévérance et d'honnêteté dans
l'accomplissement du travail bien fait. Vous m'avez appris le sens de l'honneur, de la
dignité et de la justice. Grand merci pour mon éducation
Que ce travail soit un réconfort pour vous. Puisse Dieu vous garder longtemps encore
parmi nous.

Vous avez été toujours là quand j'ai eu besoin de vous, et vous avez toujours su me
donner les conseils qu'il fallait au moment où il le fallait.

Puisse le bon DIEU vous accorder encore des années de vie afin que vous profitiez
pleinement de la vie et que je puisse vous rendre au centuple tous les sacrifices con-
sentis dans mon ascension.

Merci Maman ! Merci Papa!

**A mon tuteur,
KOUASSI GNAMIEN NOEL**

Comme un père, tu as toujours été là pour moi, dans mes peines et dans mes joies.

*En acceptant de m'héberger tu m'ouvrais les portes de la réussite aux études de
sciences pharmaceutiques et biologiques.*

*A toi je ne cesserai de te dire merci pour tout le soutien, pour l'esprit de solidarité et
pour la confiance que j'ai reçue de ta part. Cela m'a permis d'atteindre ce niveau.*

Que DIEU te donne longue vie afin que je puisse de renvoyer l'ascenseur.

**A mes frères et sœurs
VALENTIN, LUC, JEAN, LANDRY, CLAVER,
EUDES, MODESTE, NADEGE**

Merci pour votre soutien

Recevez ce travail comme la marque de mon amour pour vous.

*Que DIEU nous donne la grâce de rester toujours unis et qu'il bénisse tous vos projets
et ambitions.*

QUE DIEU VOUS BENISSE !!!

A ma chérie

DAGO ANNE MARIE

Merci ma bien-aimée pour ton soutien. Dieu seul te récompensera selon les désirs de ton cœur.

A mes cousins et cousines,

PAULIN, JEAN CHARLES, FRANCIS, NICOLAS, VALENTIN, ALBERT, CHANTAL, ROSINE , STEPHANIE...

*Je vous aime beaucoup et donnez-vous les moyens aussi nobles soient ils afin d'atteindre vos objectifs et n'oubliez pas de mettre DIEU au-devant de tout chose
QUE DIEU VOUS GARDE.*

**A mes oncles, mes tantes,
GLORIS, MAGUERITE, JAQUELINE, YVONNE,
MO LIE,**

Je vous dis merci pour votre affection et recevez ici ma profonde reconnaissance.

**Aux Docteurs,
AKA ESSOI JACQUES
KOUADIO PASCAL
AMANI HERMANN**

Il n'y pas d'occasion plus belle que celle-là pour vous dire merci.

Vous m'avez accepté et permis d'apprendre la vie professionnelle auprès de vous.

*Sachez que vous êtes pour moi un vrai exemple et que DIEU me permette de toujours
mériter la confiance que vous me portez.*

*Et à travers vous dire merci à toute l'équipe que vous dirigez pour l'esprit d'équipe et
de l'amour du travail bien fait.*

**QUE DIEU VOUS BENISSE AVEC TOUTE VOTRE FAMILLE ET QU'IL SE SOU-
VIENNE DE VOUS.**

REMERCIEMENTS

**A mon Maître, mon Directeur de thèse,
Le Professeur YAVO WILLIAM,**

*La valeur n'attend vraiment point le nombre des années,
Vous avez su vous imposer sur cette UFR tant par votre caractère que par votre dé-
vouement au travail,
Travailler avec vous sur cette thèse m'a permis de connaître encore une autre de vos
facettes,
Rigoureux et attentif au moindre détail, vous n'avez fait que confirmer l'estime que
j'avais pour vous.
Merci d'avoir dirigé ces travaux.
J'espère avoir répondu à vos attentes.*

**A tous les enseignants de l'UFR des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques**

Merci à vous de nous avoir transmis vos connaissances.

**AUX DOCTEURS
KONATE ET BEDIA ,**

*N'eût été votre apport tant dans la forme que dans le contenu, ce travail qui est aussi
le vôtre n'aurait pas vu le jour, merci pour votre compréhension et votre disponibilité.*

Que DIEU vous le rende au centuple

Aux pharmaciens,

Dr SOTTY GERVAIS (pharmacie William Ponty)

Dr AKA ESSOI JACQUES (pharmacie Béthel)

Dr KOUADIO PASCAL (pharmacie Alliance Bouaflé)

Dr GASSAUD MARCEL (pharmacie Rue Ministre)

Dr MOURAD OUSSENOU (pharmacie d'Alépé)

Dr KONAN KOUAME (pharmacie du marché Bingerville)

*Merci à vous de m'avoir permis d'apprendre le métier dans vos différentes
Officines de pharmacie. Recevez ma profonde gratitude !*

A TOUT LE PERSONNEL DU DISPNSAIRE URBAIN ET DE LA PMI DE BARDOT:

Merci pour votre collaboration et votre esprit d'équipe.

A mes amis particuliers,

- **KOFFI ALAIN (DEBENOR)**
- **KOUAKOU HYACYNTHIE**
- **OUEDJE ALEXIS**

*Je tiens sincèrement du plus profond de moi-même à vous remercier car vous avez été
un pion essentiel à ma réussite sur cette faculté.*

*Et vous dire que le bien fait n'est jamais perdu. QUE DIEU NOUS DONNE LONGUE
VIE.*

Sachez que vous comptez énormément pour moi.

A mes amis de l'UFR

- **TAPE PACOME**
- **KODOU JUDICAEL**
- **KONE KOLO**
- **BROU DORGELES**
- **YAO BI AYMAR**
- **KOUASSI FRANCK ARTHUR**
- **MBRA VINCENT**
- **GBETE YOLOU**
- **DINDJI FRANCK OLIVIER**
- **KONE IBRAHIM**
- **ATTE YAVO MAX**
- **TRAORE CLEDIOBO ABDOUL**
- **KOHOUN KADER**
- **KOUAHON AUDREY**
- **KOUAKOU FABIENNE**
- **AUBIN LAURIANE**
- **KOUDOU CAROLLE**
- **ZAN LI ROKYA**

Je suis très fier de toujours vous avoir à mes côtés, je vous aime énormément.

Merci d'être toujours disponibles pour moi.

A la 32^{ème} promotion des pharmaciens de Côte d'Ivoire (PHARMA 32), ma promotion

Grand merci à tous les amis de la promotion.

Que DIEU trace pour nous les sillons d'un lendemain meilleur.

**A tous les étudiants de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques,**

Merci pour nos relations qui ont toujours été cordiales.

A L'ADEPHARM, notre association

Qui a contribué aux relationnelles humaines avec à sa tête

M. KONAN YAO ERIC

**Au personnel administratif et technique de l'UFR des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques,**

*Je vous témoigne de ma reconnaissance et de celle de tous les étudiants de cette UFR
pour votre grande contribution à notre formation.*

A tous ceux qui, de près ou de loin, nous ont soutenus,

Recevez nos remerciements.

A NOS MAÎTRES 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 (CeDReS) ;
- Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire ;
- Officier supérieur (Colonel) du Service de Santé des Armées de la RCI ;
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993) ;
- Lauréat du prix PASRES-CSRS des 3 meilleurs chercheurs ivoiriens en 2011 ;
- Membre du Conseil Scientifique de l'Université FHB ;
- Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire ;
- Vice-Président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP ;
- Ex- Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM) ;
- Vice-Président de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP) ;
- Membre de la Société Française de Parasitologie ;
- Membre de la Société Française de Mycologie médicale ;

Cher Maître,

Nous sommes fiers de vous voir rehausser par votre présence notre jury de thèse. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos nombreuses occupations.

Vos solides connaissances, votre ardeur ainsi que votre rigueur au travail sont pour nous objets de respect et d'admiration.

Recevez cher maître l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur YAVO WILLIAM

- Maître de Conférences agrégé de Parasitologie-Mycologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie-Mycologie
- Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Lauréat du Concours d'Internat de 1997),
- Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody
- Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Biochimie clinique et Hématologie)
- Titulaire d'une Maîtrise en Santé Publique
- Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP
- Sous-Directeur de la Formation et de la Recherche de l'INSP
- Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie
- Vice-Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie
- Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France)
- Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie
- Membre du Consortium Plasmodium Diversity Network Africa
- Membre du groupe scientifique d'Appui au Programme National de Lutte contre le Paludisme.

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

Monsieur le Professeur AMIN N'CHO CHRISTOPHE

- Professeur agrégé en Chimie Analytique, Bromatologie à l'Université Félix Houphouët- Boigny
- Chef de service adjoint du laboratoire d'hygiène de l'Institut National d'Hygiène Publique (INHP)
- Docteur en pharmacie diplômé de l'Université de Cocody
- Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université Montpellier 1
- Titulaire DESS contrôle qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques, du DEA en conception, réalisation, valorisation du médicament issu de la pharmacopée africaine option chimie analytique et bromatologie, du CES de biochimie clinique, du CES d'hématologie-biologie, du CES d'immunologie générale et médicale, de la maîtrise professionnalisée option santé publique de l'université Félix Houphouët-Boigny.
- Ancien Interne des Hôpitaux
- Membre de la (SOACHIM) Société Ouest Africaine de Chimie
- Membre de la (SOPHACI) Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire.

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

Pages

LISTE DES ABREVIATIONS	XXXV
LISTE DES UNITES	XXXVI
LISTE DES FIGURES.....	XXXVII
LISTE DES TABLEAUX	XXXVIII
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME.....	6
I-DEFINITION.....	7
II-HISTORIQUE.....	7
III-EPIDEMIOLOGIE.....	9
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
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	67
CHAPITRE 1: MATERIEL ET METHODES.....	68
CHAPITRE 2: RESULTATS.....	84
CHAPITRE 3 : DISCUSSION.....	101
CONCLUSION	111
RECOMMANDATIONS	113
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	115
ANNEXES	134

LISTE DES ABREVIATIONS

AL	: Artémether/Luméfantrine
ASAQ	: Artésunate/Amodiaquine
CeDReS	: Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses
CHR	: Centre Hospitalier Régional
CTA	: Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés de l'Artémisinine
DBS	: Dried Blood Spot
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra Acétique
ET	: Echec Tardif
ECT	: Echec Clinique Tardif
EPT	: Echec 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

Liste des unités

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

<u>LISTE DES FIGURES</u>	pages
Figure 1: <i>Plasmodium falciparum</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	12
Figure 2: <i>Plasmodium vivax</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	15
Figure 3: <i>Plasmodium ovale</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	17
Figure 4: <i>Plasmodium malariae</i> à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse -----	19
Figure 5: <i>Plasmodium knowlesi</i> à divers stades de développement -----	22
Figure 6: Anophèle femelle -----	24
Figure 7: Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> -----	28
Figure 8: Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2015 -----	31
Figure 9: Goutte épaisse (A) et frottis sanguin (B) -----	42
Figure 10: Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de <i>Plasmodium falciparum</i> -----	54
Figure 11: Profil de l'essai -----	85
Figure 12: Répartition des patients suivis selon le sexe -----	86
Figure 13: Répartition des patients suivis selon l'âge -----	87
Figure 14: Répartition des patients suivis selon la température -----	88
Figure 15: Répartition des patients selon la densité parasitaire à l'inclusion -----	89
Figure 16: Evolution de la température moyenne au cours du suivi -----	92
Figure 17: Répartition des patients suivant le temps de la clairance thermique -----	93
Figure 18: Evolution de la densité parasitaire moyenne au cours du suivi -----	94
Figure 19: Répartition des patients suivant le temps de clairance parasitaire -----	95
Figure 20: Tolérance globale -----	100

<u>LISTE DES TABLEAUX</u>		pages
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 non impaludées -----	51
Tableau IV	: Posologie selon le poids de l'association Artésunate / Amodiaquine (ASAQ) -----	76
Tableau V	: Planning des visites -----	79
Tableau VI	: Proportion des patients selon les signes cliniques à l'inclusion -	90
Tableau VII	: Paramètres biologiques à l'inclusion -----	91
Tableau VIII	: Réponse thérapeutique de Artesunate/Amodiaquine à J28 -----	96
Tableau IX	: Réponse thérapeutique de Artesunate/Amodiaquine à J42-----	97
Tableau X	: Fréquence des évènements indésirables observés-----	98
Tableau XI	: Evolution des paramètres biologiques-----	99

INTRODUCTION

Le paludisme est la parasitose tropicale la plus répandue dans le monde. En 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait à environ 212 millions les cas de paludisme parmi lesquels 429000 décès ont été observés. On enregistre chez les enfants de moins de 5 ans, 303000 décès liés au paludisme [103].

Entre 2000 et 2015, les taux de mortalité estimés imputables au paludisme ont diminué de 48% dans le monde et dans la région Afrique. Au niveau mondial, le nombre de décès dus au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans a diminué de 723 000 en 2000 à 303 000 en 2015 . C'est dans la région d'Afrique que cette baisse est la plus prononcée . Cependant, face à ce recul de la mortalité lié à un ralentissement de la transmission, les données de l'OMS sur le paludisme en 2015 n'en demeurent pas moins inquiétantes dans la mesure où cette affection ferait perdre près de 1,5% de croissance économique chaque année à l'Afrique [103].

En Côte d'Ivoire, le paludisme qui représente 43% des motifs de consultation et 62 % des hospitalisations des moins de 5 ans est associé à 11,8 % de mortalité infantile [27]. Sur toute l'étendue du territoire, environ 3,5 millions d'enfants de moins de cinq ans et à peu près 1 million de femmes enceintes sont exposés au paludisme avec des cas graves entraînant la mort dans 7 à 25% des cas. De plus, environ 50% des pertes agricoles et 40% de l'absentéisme scolaire sont imputables au paludisme [34] . 25% des revenus des ménages sont engagés dans la prévention et le traitement du paludisme [27].

Face à ce tableau alarmant, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) préconise que la prise en charge soit désormais effectuée en première intention avec les Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) [33] au détriment des monothérapies (Chloroquine, Amodiaquine, Halofantrine...).

Depuis 2010-2011 les CTA sont gratuitement délivrées dans les centres de santé publiques de Côte d'Ivoire après confirmation biologique.

Malheureusement, l'automédication, la mauvaise observance aux traitements antipaludiques, le recours fréquent à la médecine traditionnelle, les spécificités génétiques des populations ainsi que l'utilisation abusive de ces médicaments antipaludiques du fait des traitements présomptifs sont autant de facteurs qui pourraient entraver le profil de sécurité des CTA dans notre contexte [5]. Cette situation pourrait ainsi être à l'origine de la sélection de souches plasmodiales résistantes vis-à-vis des CTA. Dès lors, l'émergence de ces souches chimiorésistantes de *Plasmodium falciparum* compromettrait véritablement les avancées réalisées dans la lutte contre le paludisme ces dernières années. En effet, la résistance de ce parasite à la grande majorité des antipaludiques usuels a été décrite dans plusieurs régions de l'Afrique [32 ; 110]. Par contre, les dérivés de l'artémisinine avaient, jusqu'ici, échappé à ce phénomène, en raison de leur mode d'action et d'une demi-vie extrêmement courte, de l'ordre de 30 minutes à deux heures [118]. Cependant, de récentes études font état de l'apparition des cas de résistance de *P. falciparum* à ces dérivés de l'artémisinine dans certaines régions d'Asie du sud-est, principalement à la frontière Thaïlande-Cambodge considérée comme un épicycle de la résistance aux médicaments antipaludiques [41; 86 ; 92 ; 93 ;111] . Cette résistance semble amorcer sa course sur notre continent notamment en Guinée Equatoriale où un cas de la resistance de *P.falciparum* aux dérivés de l'artémisinine a été rapporté en 2017. [87].

On suppose que si elle n'est pas contrôlée, cette résistance aux dérivés de l'artémisinine pourrait éventuellement se propager partout dans le monde où le paludisme est endémique.

Cette situation implique une révision régulière des politiques nationales de lutte contre le paludisme en s'appuyant sur les données d'études relatives à l'efficacité des antipaludiques en vue d'un meilleur contrôle de la maladie.

Il est à noter que la plupart des études réalisées en Afrique et dans le monde ces dernières années ont rapporté la bonne efficacité des CTA en général, et de l'association Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) en particulier, pour la prise en charge du paludisme simple [3 ; 80 ; 112 ; 135 ; 137]. Cependant, un premier rapport faisant état d'une baisse de la sensibilité de *P.falciparum* vis-à-vis des CTA en Afrique a été émis [18].

Par ailleurs, l'OMS recommande une surveillance accrue et régulière des CTA et l'évaluation en temps réel de la menace de résistance de *Plasmodium falciparum* à l'artémisinine, dans le but d'identifier rapidement les nouveaux foyers de résistance et fournir les informations pour des activités de prévention [104].

Ainsi, après plusieurs années d'utilisation de ces CTA il était important de se demander si l'association Artesunate-Amodiaquine était toujours efficace et bien tolérée dans la prise en charge du paludisme simple à *P. falciparum* en Côte d'Ivoire. C'est dans le but de répondre à cette interrogation que nous avons effectué une étude expérimentale à San Pedro, un des six sites sentinelles de la surveillance de la chimiorésistance de *P.falciparum* en Côte d'Ivoire.

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

Les objectifs spécifiques visaient à :

- déterminer les proportions d'échecs thérapeutiques et de réponses adéquates avec l'association Artesunate-Amodiaquine;
- estimer les temps de clairance thermique et parasitaire au cours du suivi;
- déterminer la tolérance clinique et biologique de l'association Artesunate-Amodiaquine .

Notre travail sera présenté en deux grandes parties. La première sera consacrée à la revue de la littérature sur le paludisme, tandis que la seconde partie présentera la méthodologie, les résultats de notre étude, la discussion qui en découle ainsi que la conclusion et les recommandations.

PREMIERE PARTIE :

REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME

I- DEFINITION

Endémie parasitaire, le paludisme (du latin palus= marais) ou malaria (de l'italien malaria = mauvais air) est une érythrocytopathie fébrile due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqure de moustiques femelles infestées du genre *Anopheles* [36].

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 [35].

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 [75].

Avicenne et **Avenzoar** décrivent la splénomégalie palustre et envisagent, après les Romains, le rôle du moustique dans la transmission palustre [50].

II-2-Au plan parasitologique[25;47;48]

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

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

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

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

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

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

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

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

En 1948, **Shortt** et **Garnham** décrivent l'étape intra-hépatique du développement du parasite dans l'organisme humain [49].

Une cinquième espèce (*Plasmodium knowlesi*) est décrite depuis peu en Asie du Sud-est [23].

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 » [47]. En 1820, les pharmaciens **Pierre Joseph Pelletier** et **Bienaimé Caventou** isolent et identifient chimiquement l'alcaloïde actif du quinquina : la Quinine [48].

En 1891, **Erlich** et **Guttman** observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène [22].

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. [15] 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 Shanghaï, 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 [15].

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 [21;107].

III-1-1-Classification

La position systématique du genre *Plasmodium* dans la classification des protozoaires est la suivante [47] :

- Règne ----- ANIMAL
- Embranchement ----- PROTOZOA
- Classe ----- SPOROZOA
- Sous-classe ----- COCCIDIA
- Ordre ----- EUCOCCIDIIDA
- Sous-ordre ----- HAEMOSPORINA
- Famille ----- PLASMODIIDAE
- Genre ----- PLASMODIUM

Cinq espèces sont pathogènes chez l'Homme [21]:

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

Cependant un cas de contamination accidentelle par *Plasmodium cynomolgi* parasite d'origine simienne, a été rapporté en Malaisie [107].

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) [50]. Ses critères diagnostiques (**figure 1**) sont les suivants:

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

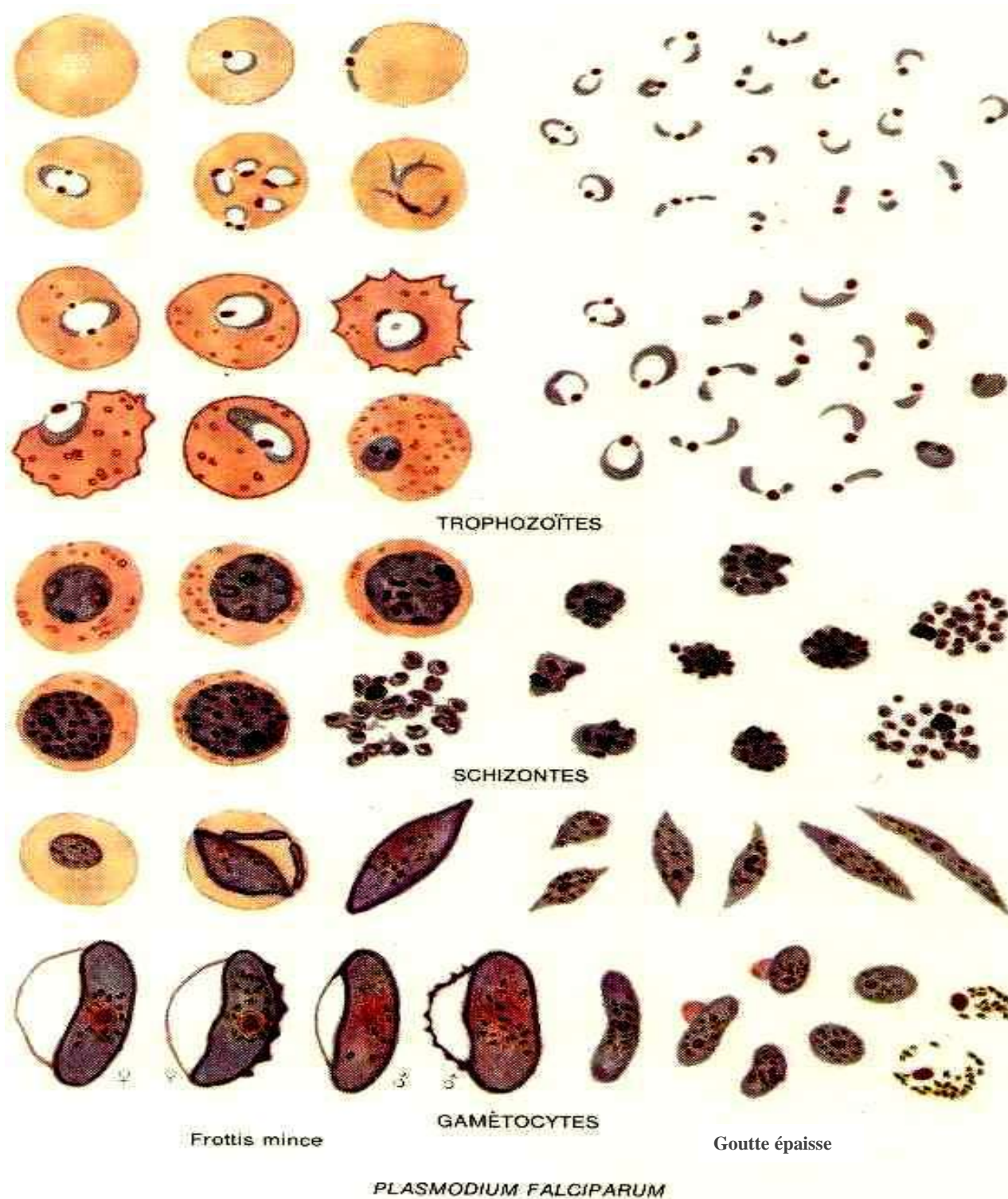


Figure 1: *Plasmodium falciparum* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [101]

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^e degré de latitude nord au 25^e degré de latitude sud.

Son cycle exo-érythrocytaire dure 15 jours en moyenne et peut atteindre 9 mois. Ce parasite évolue avec des rechutes à distance dues à la présence des hypnozoïtes hépatiques. La schizogonie endo-érythrocytaire dure 48 heures. Sa longévité est de 3 à 4 ans [50].

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 [28];

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



Figure 2: *Plasmodium vivax* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [101]

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 [50].

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

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

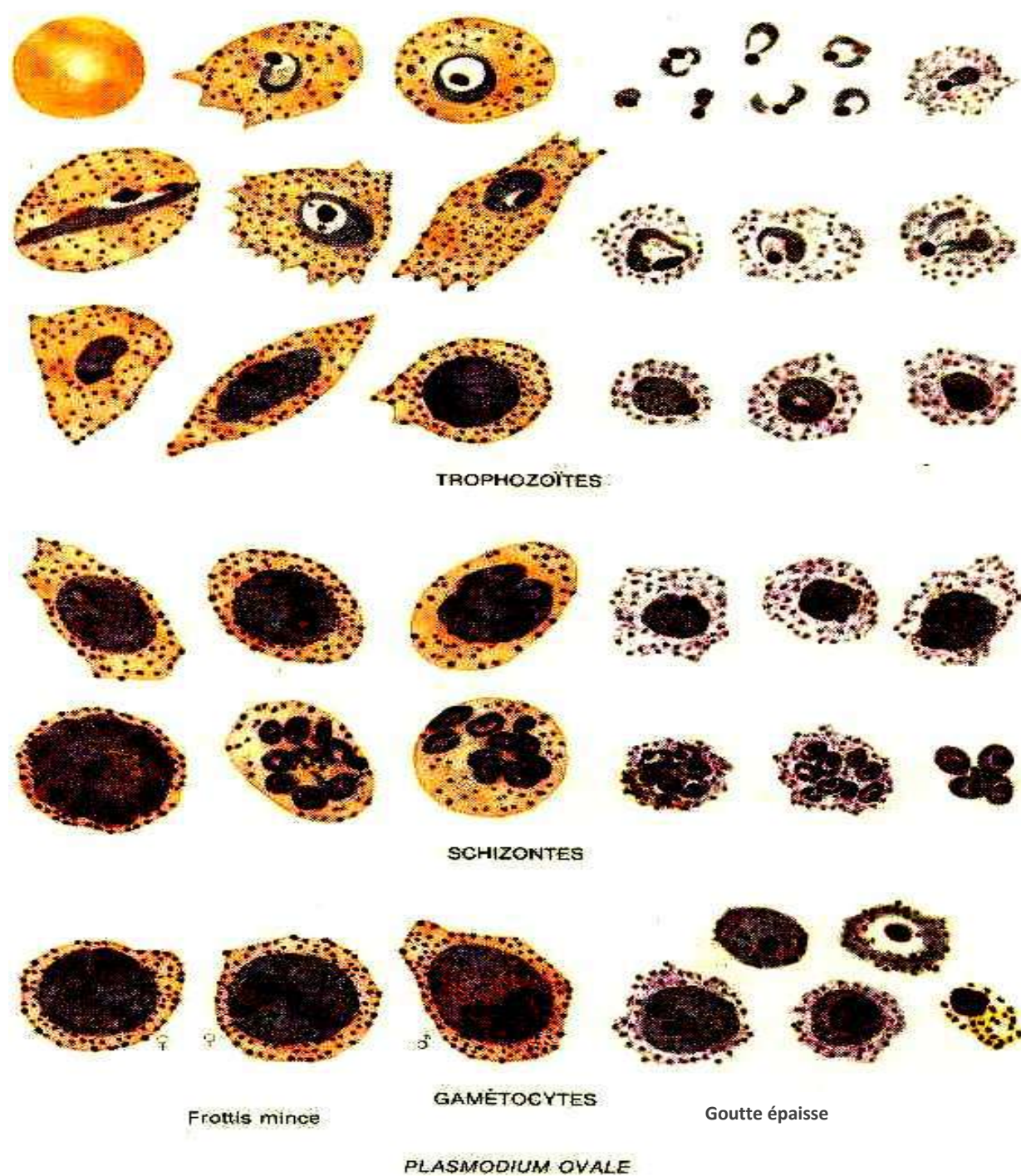


Figure 3: *Plasmodium ovale* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [101]

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 parasitiques 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 [50]. Cette espèce est rencontrée dans les zones tempérées et tropicales.

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

- les hématies parasitées sont en général de vieilles hématies : elles sont de petite taille et de forme normale;
- le trophozoïte est annulaire et peut paraître ovale avec un pigment malarique précoce;
- les formes en bande longitudinale caractérisent cette espèce, et on parle de trophozoïte en bande équatoriale;
- le schizonte mature peut avoir une forme typique en marguerite grâce à ses noyaux au nombre de 6 à 8 disposés à la périphérie avec un pigment malarique au centre;
- les gamétocytes sont petits, ronds, parsemés de pigment malarique et ne remplissent pas l'hématie [28].

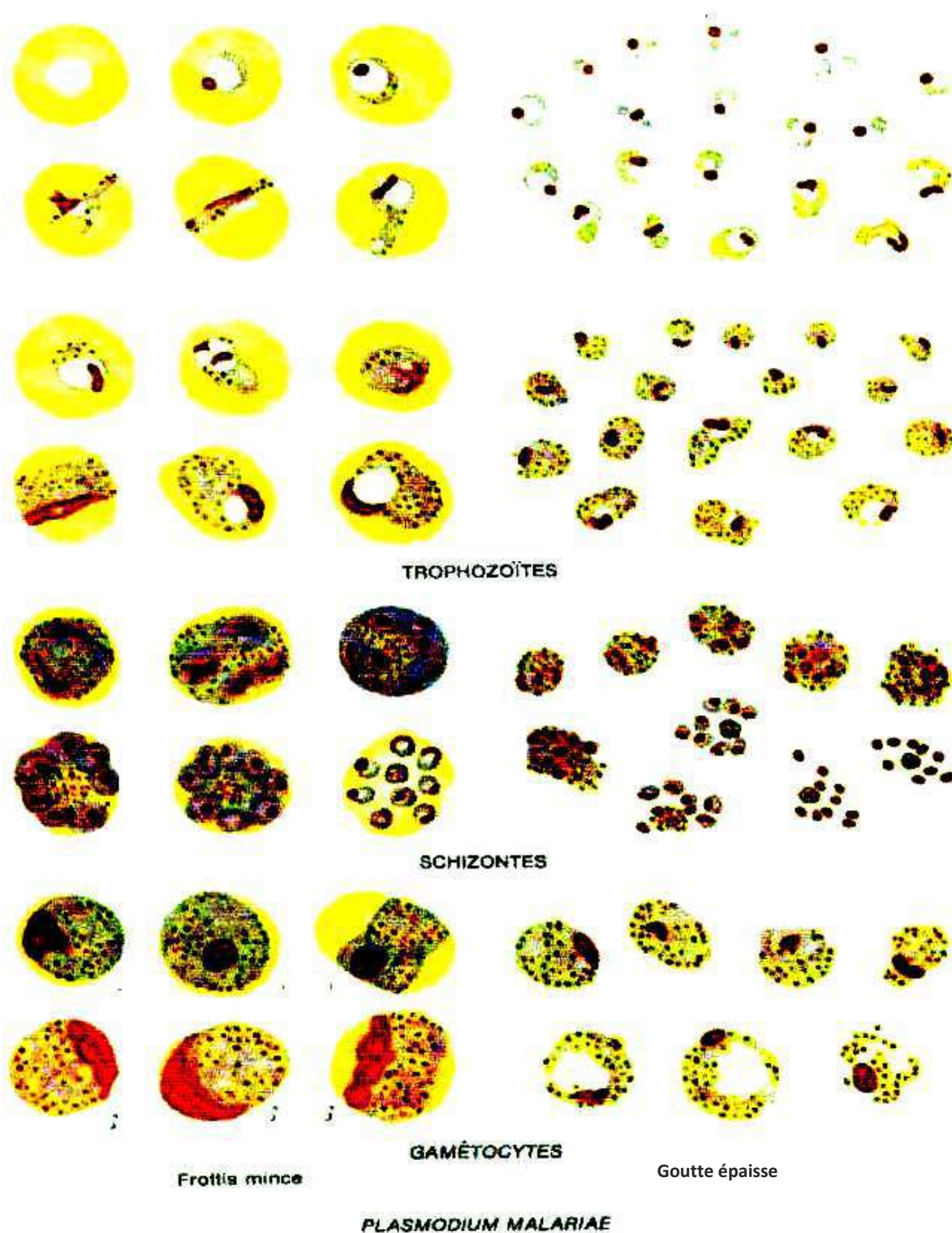


Figure 4: *Plasmodium malariae* à différents stades, en frottis mince et en goutte épaisse [101]

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 [76;123].

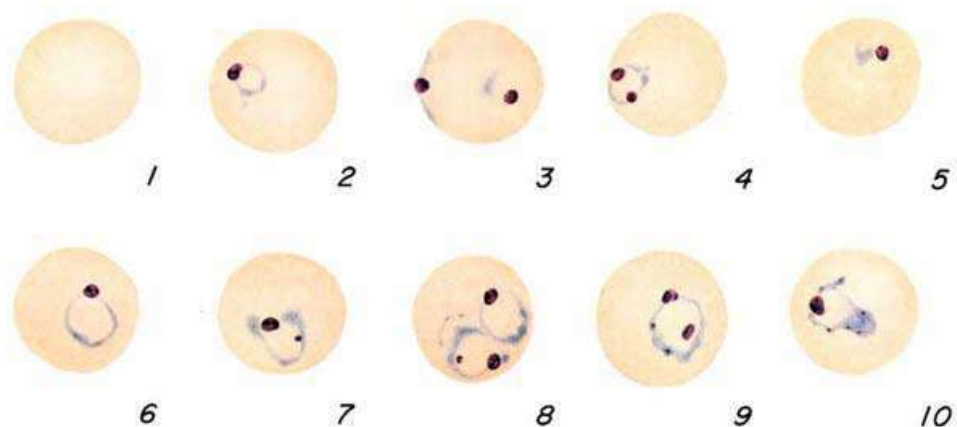
Les critères de diagnostic :

- 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 [123].

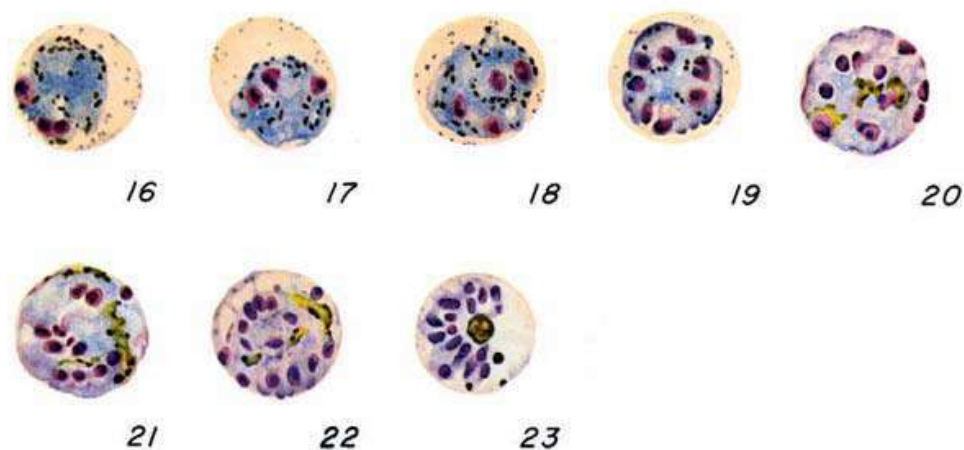
En pratique, le diagnostic microscopique conventionnel de *P. knowlesi* reste très limité. Les jeunes trophozoïtes sont morphologiquement similaires à ceux de *P. falciparum*, et tous les autres stades de développement sont semblables à ceux de *P. malariae*; ce qui a occasionné des erreurs diagnostiques notamment dans les régions endémiques où coexistent *P. knowlesi* et les autres espèces [10;123].

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 [10]; 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) [72].



Trophozoïtes de *P. knowlesi*



Schizontes de *P. knowlesi*



Gamétocytes de *P. knowlesi*

Figure 5: *Plasmodium knowlesi* à divers stades de développement [76]

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 [85]:

- 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 [50].



Figure 6: Anophèle femelle [99]

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 [63].

Les œufs sont déposés à la surface de l'eau, et l'éclosion a lieu, en général, au bout de 36 à 48 heures. Les larves vivent dans les eaux calmes. Le stade nymphal dure souvent moins de 48 heures. Les stades aquatiques œufs, larves, nymphes précèdent l'émergence des adultes ou imagos [29].

III-3-CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES [50;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.

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

➤ Schizogonie exo-érythrocytaire

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

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

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

➤ **Schizogonie endo-érythrocytaire**

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

Au stade de schizonte mature, l'hématie parasitée va éclater et libérer les mérozoïtes et le pigment malarique. L'hémozoïne se comporte comme une substance pyrogène, si bien que l'éclatement des rosaces est 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'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. L'oocyste mûr qui devient sporocyste, éclate pour libérer des centaines de sporozoïtes qui migrent et s'accumulent dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle. A l'occasion d'un nouveau repas sanguin, l'anophèle va injecter dans la plaie de la piqure les sporozoïtes, et le cycle reprend [50;55].

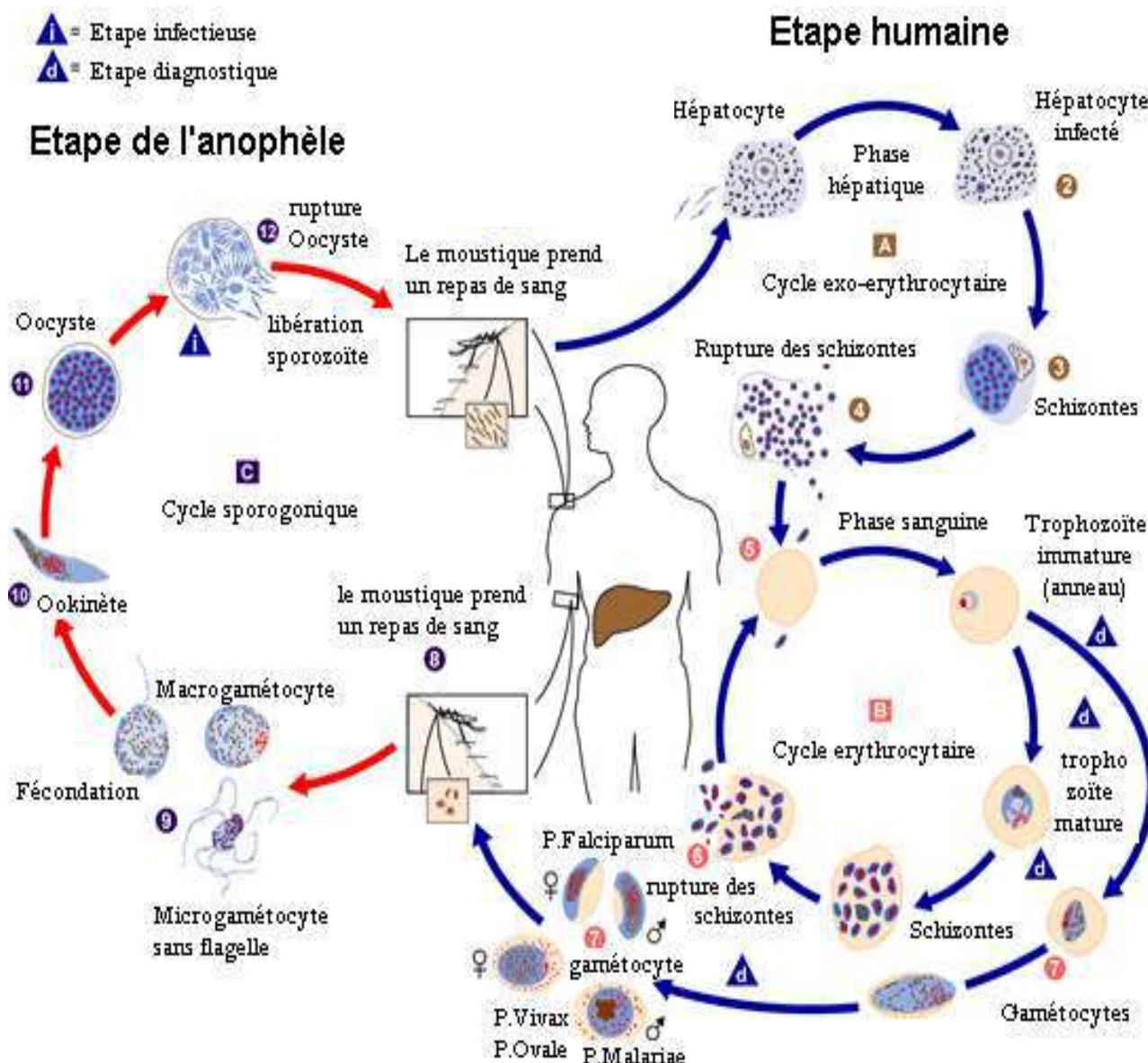


Figure 7: Cycle évolutif du *Plasmodium* [26]

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;
- le paludisme congénital ou transplacentaire: il s'agit d'une infestation parasitaire transmise de la mère au fœtus, *in utero*, par voie transplacentaire [76;85].

III-5-Répartition géographique [59;103;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* résistantes à la chloro-

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

III-5-4-En Asie

Le paludisme sévit intensément avec comme espèces prédominantes :

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

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

III-5-5-En Afrique

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

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

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

III-5-6-En Côte d'Ivoire [27]

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 [27].

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

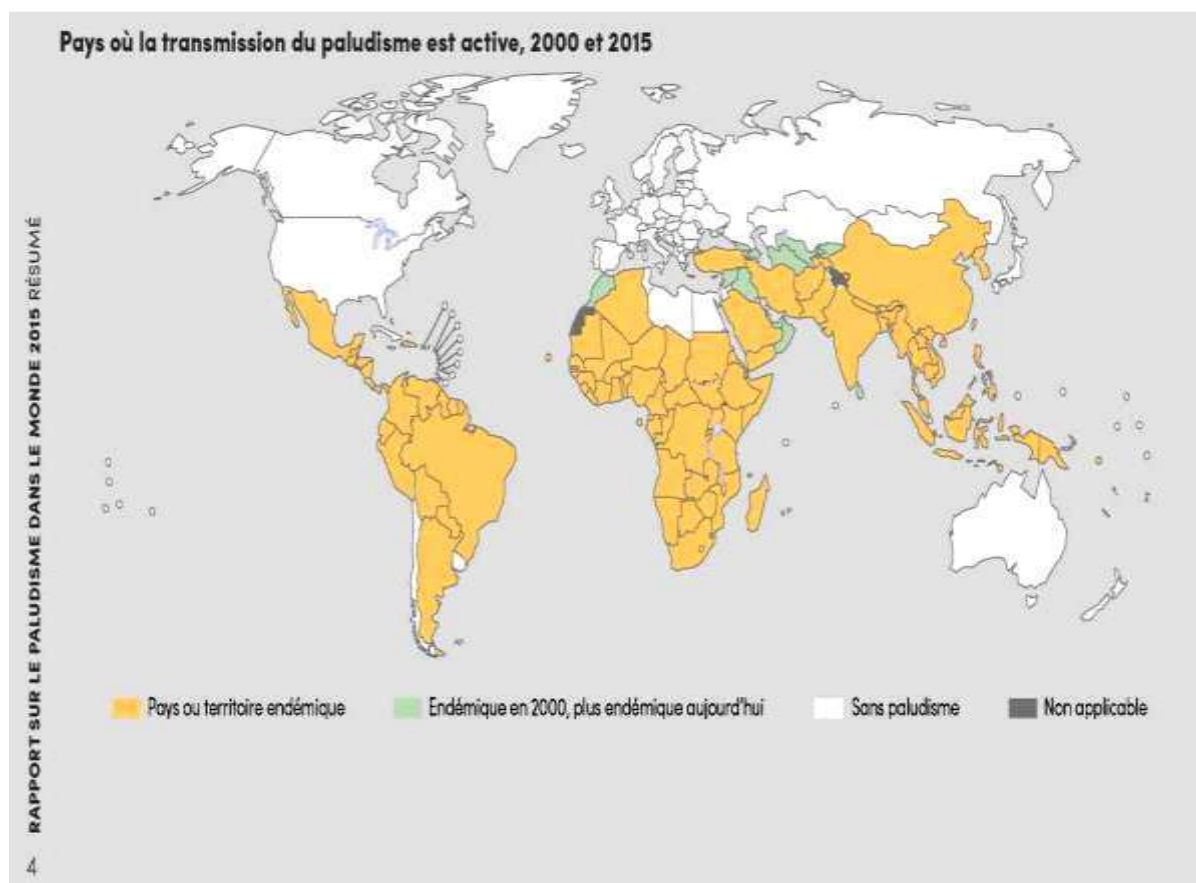


Figure 8: Zones de transmission du paludisme dans le monde en 2015
(OMS, RAPPORT 2015) [104]

IV- IMMUNITE DANS LE PALUDISME

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

Deux types d'immunité sont observés dans le paludisme : l'immunité naturelle ou innée et l'immunité acquise [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;20].

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

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

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

sition antigénique de sa membrane, en se réfugiant dans certaines cellules ou en dérégulant le système immunitaire de l'hôte [20;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 [53].

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 (hémotoïne) 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 [109]. 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 [109]. Les cytokines de type Th1 (TNF- α , IFN- γ) favorisent l'insuffisance médullaire, la dysérythropoïèse et l'érythrophagocytose, tandis que les cytokines de type Th2 (IL-10 et IL-12) semblent prévenir le développement des anémies palustres graves [31;109].

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) [71].

V-2-Paludisme grave ou compliqué

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

L'augmentation de NO dans certaines régions critiques du cerveau pourrait rendre compte de manifestations neurologiques réversibles. Le coma observé dans certaines formes graves du paludisme, globalement diagnostiquées comme 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 [109]. 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 [71]. 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 [109].

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 [88]. 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 [131].

Les critères définissant le paludisme grave sont:

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

12. collapsus circulatoire (TAS < 50 mmHg avant 5 ans, TAS < 80 mmHg après 5 ans);
13. hémorragie (digestive, saignements spontanés);
14. hémoglobinurie massive;
15. œdème pulmonaire [133].

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 [76]. 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 .

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

Les symptômes sont limités à une anémie, une asthénie, fièvre modérée et une splénomégalie. La sérologie donne un titre en anticorps très élevé (IgG) [88]. 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* [36;88].

VI-3-2-Fièvre bilieuse hémoglobinurique

La fièvre bilieuse hémoglobinurique, également appelée “blackwater-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 [24;37]. 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 [37].

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 [37].

La parasitémie est faible ou nulle. Le mécanisme de l'insuffisance rénale est une nécrose tubulaire [24].

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 [24].

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 [36; 39 ;47]

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 [29]

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

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

VII-2-1-La goutte épaisse (GE) [1;131]

▪ 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 (3-5µl) 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 pailasse.

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

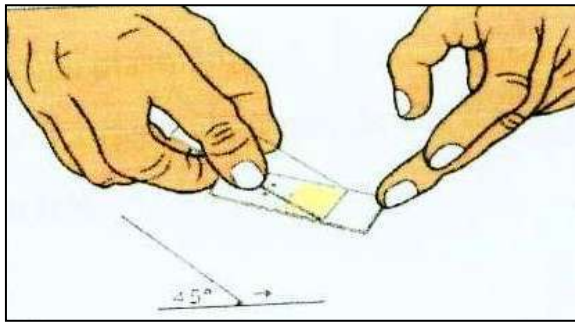
VII-2-2-Le frottis sanguin (FS)

▪ Principe

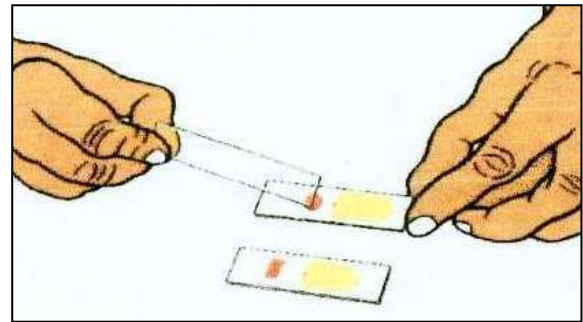
Cet examen permet la recherche de parasites dans un étalement en couche mince d'une goutte de sang après coloration. Il permet d'identifier l'espèce plasmodiale.

▪ Technique

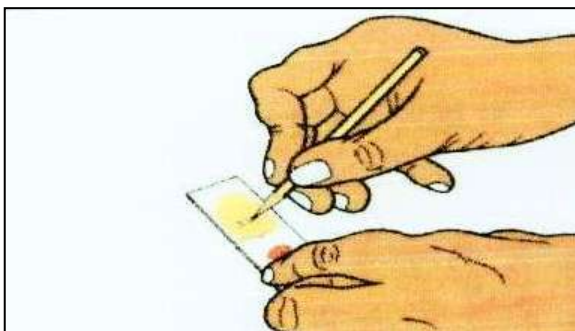
- Il consiste à déposer une petite goutte de sang ($1\mu\text{L}$) sur une lame porte-objet dégraissée, ce sang provenant de la pulpe du doigt ou d'une ponction veineuse.
- Placer de façon inclinée (45°) une deuxième lame au contact de la goutte de sang et laisser le sang s'étaler dans le dièdre ainsi 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 $1/10^{\text{ème}}$ pendant 10 minutes environ.
- Enfin, le tout est rincé puis séché.
- La lecture se fait au grossissement $\times 100$ (à l'immersion).
- Sur un bon frottis mince, les hématies sont étalées en une seule couche et séparées les unes des autres.



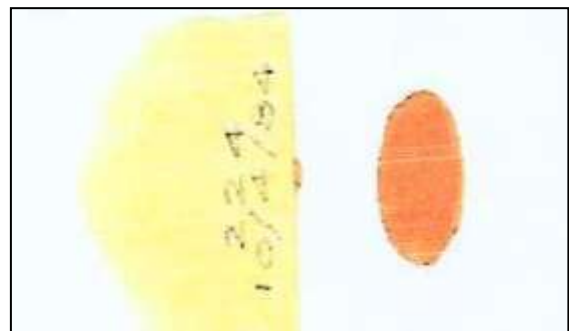
a) Etalement de la goutte de sang pour le FS



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) [39]

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 [38]

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 gaméticides [97].

Tableau I: Médicaments antipaludiques [97]

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

IX- POLITIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME

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

Les nouvelles directives nationales de prise en charge du paludisme, version révisée, datent de Mai 2013 [33].

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

IX-1-2-En cas de paludisme grave

IX-1-2-1- Traitement initial

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

-**Artésunate injectable** sera administrée à la posologie de 2,4mg/kg en intraveineuse ou en intramusculaire à **H₀, H₁₂, H₂₄, H₄₂, H₇₂**

-**Artémether injectable** sera administré à la posologie de :

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

Chez l'adulte : 160 mg en IM le 1^{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 Au bout de 12h	Relais alternatif au bout de 24 h
Artésunate IV directe	AS+AQ	AL ou quinine orale
Artémether IM	AL	AS + AQ ou quinine orale
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 5 kg de poids corporel

Les meilleurs choix thérapeutiques recommandés sont :

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

-**Artésunate injectable** sera administrée à la dose de 2,4 mg/kg en intramusculaire à 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** 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

▪ Chimio prophylaxie

➤ Chimio prophylaxie chez la femme enceinte

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

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

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

Lors de l'administration de la SP chez la femme enceinte sous prophylaxie antianémique avec Acide Folique + Fer, il est recommandé de suspendre le traitement antianémique et le 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 [97]

Traitements préventifs	Posologie	
	Adultes	Enfants
Proguanil+Atovaquone	Au moins 24heures avant +séjour+une semaine après : 1 comprimé/jour Envisageable pendant la grossesse si nécessaire	Au moins 24heures avant +séjour+une semaine après: -Enfant de 11 à 40 kg: 1comprimé/10kg/Jour
Méfloquine	10 jours avant + séjour + 3semaine après: Adulte et grand enfant avec un poids supérieur à 45 kg: Méfloquine 250mg: 1comprimé/semaine	10 jours avant + séjour + 3 semaines après: Enfant dont le poids est compris entre 15 et 45kg: 5mg/kg/semaine
Doxycycline	Pendant le séjour + 4 semaines après: 100mg/jour 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 [111].

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 [111].

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

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

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

orientale dans les années 1970, puisse répandre dans toute l'Afrique dans les années 1990 [110]. De même, la résistance à la Pyriméthamine a été détectée à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge dans les années 1960 et s'est ensuite propagée à d'autres régions d'Asie et à l'Afrique. Les autres molécules antipaludiques ne sont pas épargnées y compris les dernières nées: les dérivés de l'Artémisinine dont des résistances ont été observées déjà en Asie du sud-est avec pour point de départ la région ouest du Cambodge, le long de la frontière avec la Thaïlande, où les premiers cas confirmés furent observés en 2006 [111;134].

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.** [66] et **PENALI et al.** [108], 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 [108]. 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 [40].

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

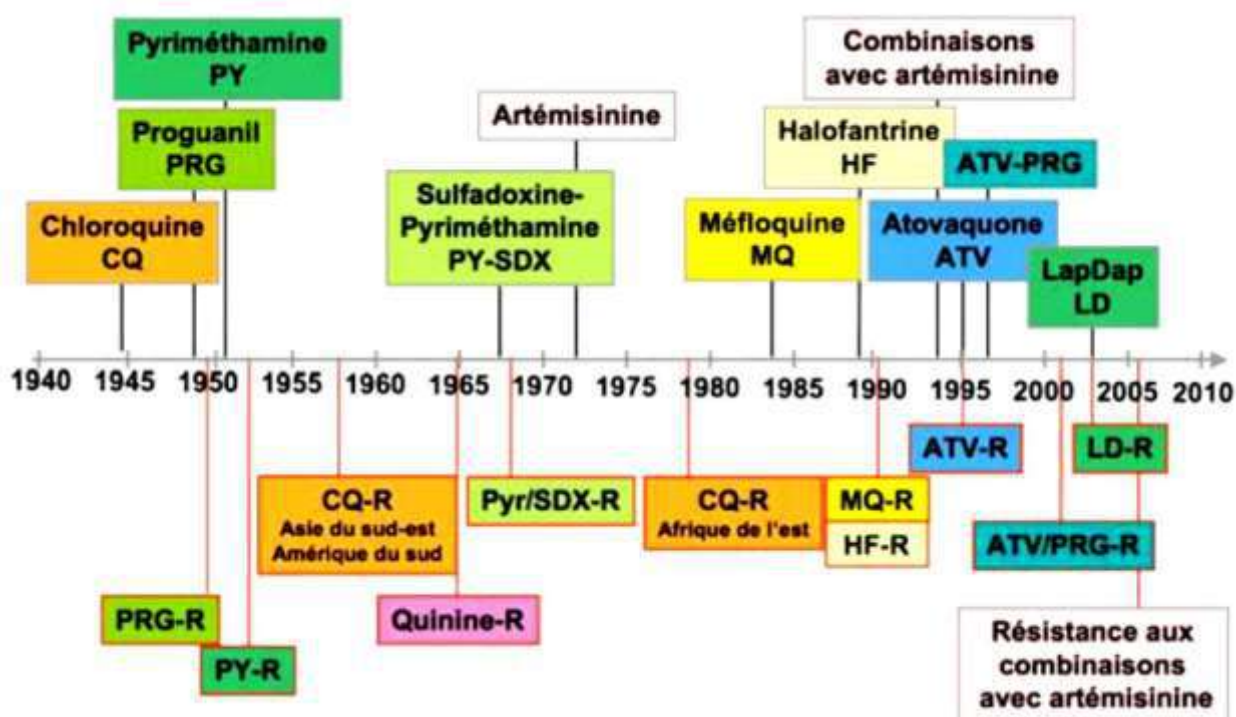


Figure 10: Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de *Plasmodium falciparum* [111].

X-3-Mécanisme de résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques [43;111]

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

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

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

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

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

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

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

L'augmentation du nombre de copies du gène *pfmdr1* (de 1 à 2 copies ou plus) a été associée à la résistance aux endoperoxydes (dérivés de l'Artémisinine; évidence *in vitro*) et aux arylaminoalcools comme la Mefloquine, l'Halofantrine ou la 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 antifoliniques comme la Pyriméthamine et le cycloguanil dont elle est la cible moléculaire.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1466Arg permettrait un flux plus important des folates intra érythrocytaires, diminuant ainsi la compétition entre les folates et la Pyriméthamine.

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

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

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

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

X-4-Facteurs favorisant la survenue de la propagation de la chimiorésistance

L'apparition de la chimiorésistance de *P. falciparum* nécessite l'intervention de trois facteurs principaux: le parasite, l'antipaludique et l'hôte humain [13;45]. 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 [43]. Ainsi l'utilisation de faibles doses d'antipaludiques (doses prophylac-

tiques 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 [45]. 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 pharmacorésistants. 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 [45].

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 [45].

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 [45]. 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 [45]. 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* chi-

miorésistants, 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 [45].

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 chimio sensibilité *in vitro*, les tests moléculaires d'étude des gènes impliqués dans la résistance et les tests de biodisponibilité par dosage des antipaludiques dans le sang du malade [12].

X-5-1-Test de chimiosensibilité in vitro

Le principe des tests de chimio sensibilité *in vitro* (paludogramme) consiste à mesurer la réponse du *Plasmodium* en culture en présence de concentrations croissantes de médicaments antipaludiques en dehors des contextes pathologiques et immunologiques de l'organisme hôte [12;19].

On distingue:

- les tests optiques dont le micro-test OMS et le semi-micro-test de Le Bras (résultats exprimés en CI50 ou CI90);
- les tests isotopiques dont le micro-test isotopique de Des jardins et les emi- 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) [13;19].

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

On peut également tester de cette façon de nombreux médicaments expérimentaux (nouveaux antipaludiques de synthèse ainsi que des extraits de plantes à activité antipaludique issus de la pharmacopée traditionnelle). Toutefois, en partie parce que ces tests *in vitro* ne tiennent pas compte des facteurs de l'hôte, la corrélation entre les résultats des tests *in vitro* et *in vivo* n'est pas systématique et n'est pas bien comprise. De plus, les différents isolats plasmodiaux peuvent s'adapter différemment en culture, ce qui peut modifier les résultats du test. Par exemple, si une souche résistante s'adapte moins bien en culture et meurt donc plus tôt, le résultat est une sur estimation de sa sensibilité. Les promédicaments, tels que le Proguanil, qui doivent être convertis en métabolites actifs chez l'hôte humain ne peuvent être testés, et il est impossible d'évaluer *in vitro* la sensibilité de *P. ovale* et *P. malariae* à cause des difficultés rencontrées pour cultiver ces espèces [13;45;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 [97] ; [98].

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 [98].

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)** [96].

➤ Classification des réponses thérapeutiques [100]

▪ 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 [98] ; [128].

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;97]. On peut ainsi définir le caractère sauvage ou muté du gène et éventuellement corréler la proportion d'isolats mutés au niveau de résistance de *P. falciparum* à un antipaludique donné [12].

X-5-4-Test de 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.

DEUXIEME PARTIE : **ETUDE EXPERIMENTALE**

CHAPITRE 1: 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 350 km 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 (plateau), avec une juxtaposition de petites collines de faibles hauteurs et une végétation de type hyper ombrophile, est traversé par plusieurs cours d'eau: le Sassandra, la Zozoro 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 1203,6 mm à 1392 mm 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, ou une histoire fébrile dans les 24 h précédant la consultation (Température axillaire $>37,5^{\circ}\text{C}$) ;
- ayant une infestation mono spécifique à *P. falciparum*;
- présentant une parasitémie allant de 2000 à 200000 trophozoites/ μl de sang ;
- 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;
- aptes à recevoir un traitement par voie orale ;
- 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'ont pas été inclus dans 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 et la pharmacodynamique 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 ou/et une affection chronique grave, cliniquement patente;
- ayant des allergies connues à l'un des médicaments de l'étude;
- ayant reçu des médicaments antipaludiques 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'événements indésirables graves;
- réponse thérapeutique non satisfaisante;
- 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 55 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.

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

❖ Appareillage

- un microscope optique binoculaire ;
- Hémocure pour doser le taux d'hémoglobine
- un sèche-cheveux ;
- un compteur manuel de cellules
- un pèse-personne ;
- deux thermomètres à mercure ;
- des tests de grossesse ;

❖ Réactifs

- du méthanol ;
- une solution de Giemsa pure ;
- l'huile à immersion ;
- l'eau minérale et des gobelets jetables ;
- l'eau de javel ;
- l'alcool à 70° ;

❖ Autres

- des lancettes stériles ;
- des lames porte-objets ;

- des aiguilles à ailettes relais de prélèvement (23G).
- des tubes de prélèvement (tubes secs et tubes à EDTA)
- de coton hydrophile ;
- une éprouvette graduée de 50 ml
- des coffrets de rangement des lames ;
- des rouleaux de papier essuie-tout ;
- des gants;
- papier buvard ;
- des bacs à dilution
- Cuvette de Diaspect pour l'hémocure
- Une petite boîte à pharmacie contenant les médicaments concomitants.
- des disséquants ;
- des tubes de prélèvement d'urines ;
- des cartes DBS pour les confettis ;
- une pipette pasteur ;
- scotch.
- un cahier de table ;
- Un cahier de pailleasse
- Un cahier étudiant pour les enregistrements des cas
- Deux paquets de feuilles rame
- des cartons d'archives ;
- Des stylos à bille
- Des marqueurs à bout fin
- Des paires de ciseaux
- Un marqueur permanent.

I-2-4 Médicament de l'étude

Pour notre étude, nous avons utilisé comme formulation l'association Artésunate/amodiaquine dont la posologie se trouve dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV : Posologie selon le poids de l'association Artésunate/amodiaquine (ASAQ)

Tranche d'Age et poids	Jour 0	Jour 1	Jour 2
	Dose artésunate Dose amodiaquine	Dose artésunate Dose amodiaquine	Dose artésunate Dose amodiaquine
5 à 11 mois ≥ 4,5kg à < 9 kg	25 mg 67,5 mg	25 mg 67,5 mg	25 mg 67,5 mg
1 à 5 ans ≥9kg to <18kg	50 mg 135 mg	50 mg 135 mg	50 mg 135 mg
6 à 13 ans ≥18kg to <36kg	100 mg 270 mg	100 mg 270 mg	100 mg 270 mg
14 ans et plus ≥ 36kg	200 mg 540 mg	200 mg 540 mg	200 mg 540 mg

I-3 METHODES

I-3-1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective à visée expérimentale, non comparative, conçue pour évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance de l'association Artésunate-Amodiaquine 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 en cours du suivi. Etaient exclus, tous les patients utilisant des 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 J7 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 *msp1* et *msp2*.

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

Tableau V : Planning des visites

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

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

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 qui, quelque soit la dose :

- entraîne 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. 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 le cahier d'observation. Ce support a servi de document de base à la saisie informatique des données 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.

L'analyse des données a été faite en per protocol dans l'ensemble. Mais pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique nous avons procédé à la fois à une analyse en intention de traiter (ITT) et en per protocol (PP).

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.

CHAPITRE 2: RESULTATS

I-RESULTATS GLOBAUX

I-1 –INDICES PLASMODIQUE, SPECIFIQUE ET GAMETOCYTAIRE

Sur l'ensemble des deux sites d'étude nous avons reçu de janvier à mai 2016 , 1788 patients dont 601 ont présenté une goutte épaisse positive d'où un indice plasmodique de **33,6%**.

Plasmodium falciparum était la seule espèce plasmodiale retrouvée, soit un indice spécifique de **100%** .

Finalement, 60 patients sur les 601 étaient retenus à J0 après satisfaction des critères d'inclusion pour participer à l'étude.

Nous n'avons pas enregistré de porteurs de gamétocytes à J0.

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

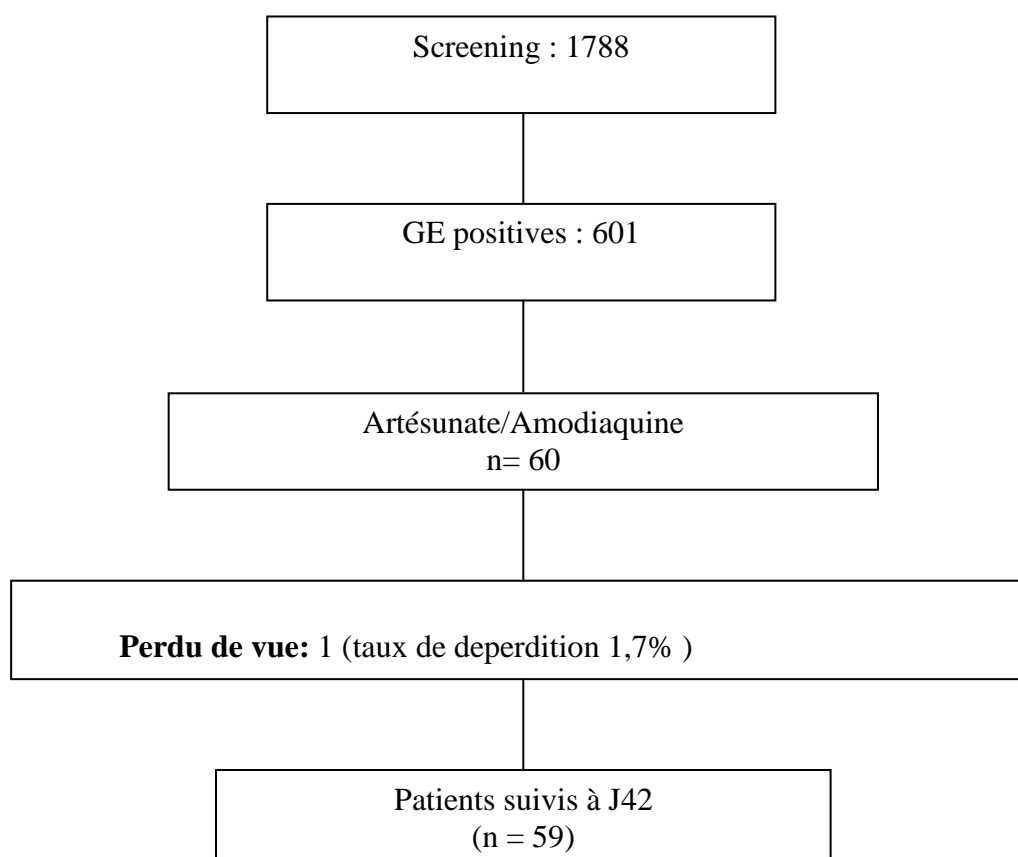


Figure 11: Profil de l'essai

I-2- LE SEXE A L'INCLUSION

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

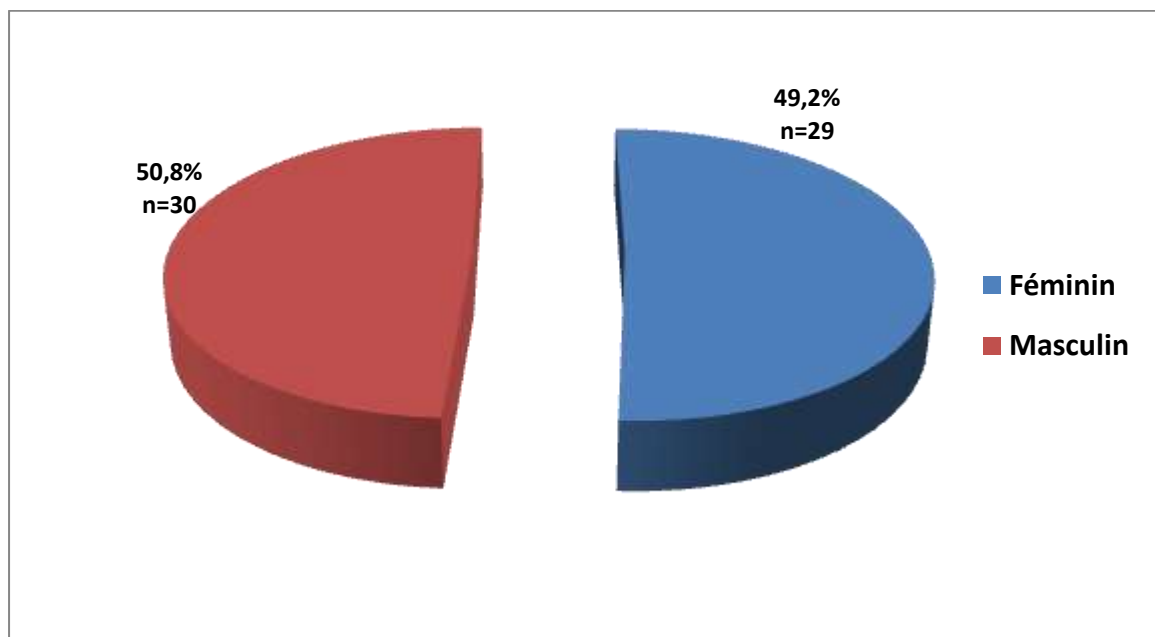


Figure 12 : Répartition des patients suivis selon le sexe

Nous avons obtenu 50,8 % de sujets de sexe masculin et 49,2% pour le sexe féminin, soit un sex- ratio (masculin /féminin) d'environ 1 (sex ratio=1,03).

I-3- L'AGE A L'INCLUSION

La **Figure 13** ci-dessous montre la répartition des patients suivis selon l'âge.

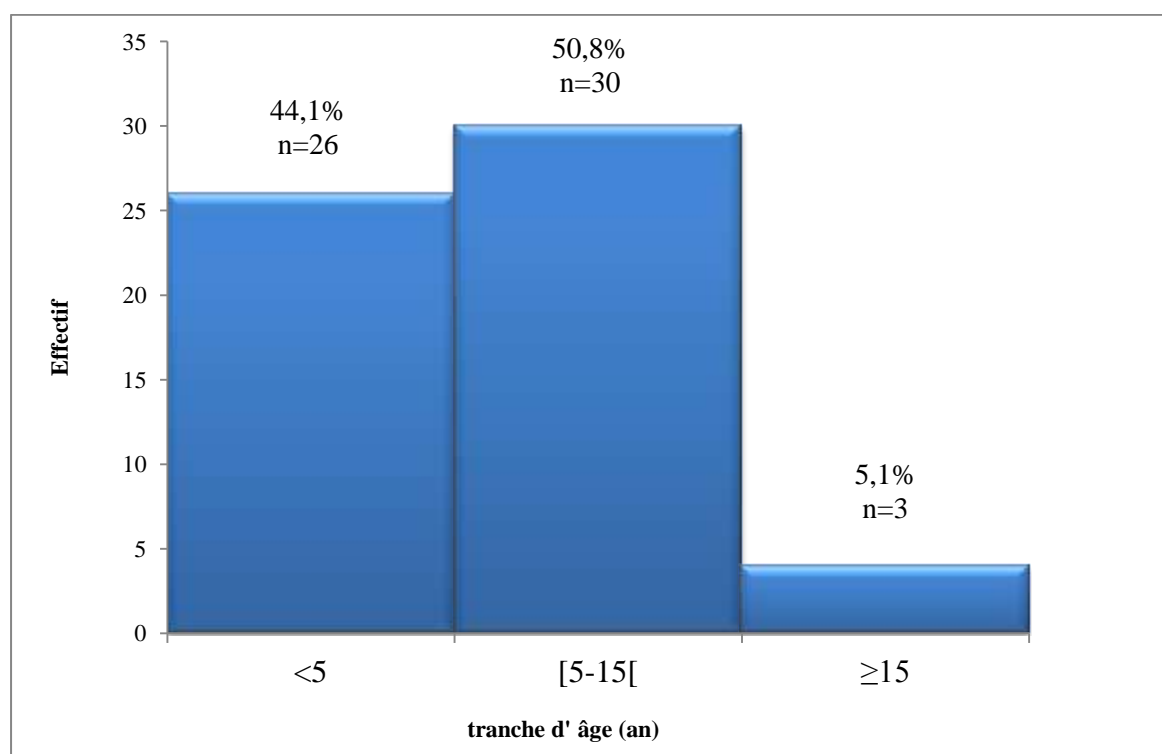


Figure 13 : Répartition des patients suivis selon les tranches d'âge

La tranche d'âge de 5 à 15 ans était la plus importante avec 50,8 % des patients inclus). L'âge moyen était de 6,9 ans (écart type 7,51) ans avec des extrêmes de 1 an et 41 ans.

I- 4- LA TEMPERATURE AXILLAIRE A L'INCLUSION

L'histogramme (**Figure 14**) présente la répartition des sujets inclus selon la température à l'inclusion.

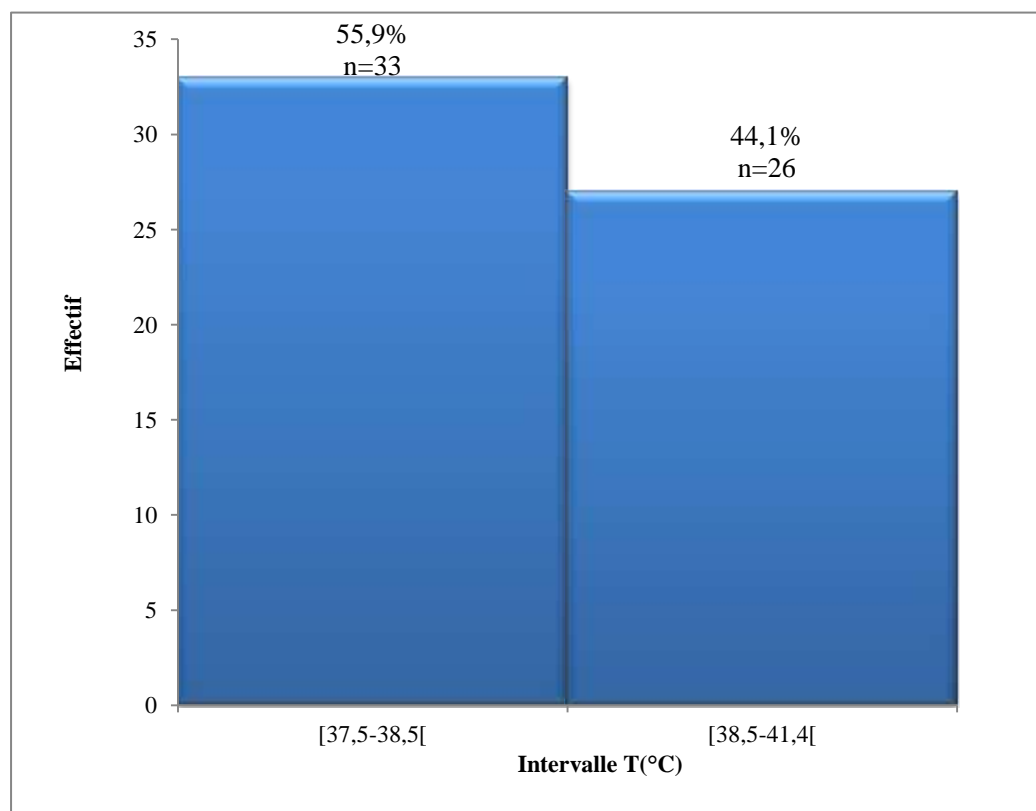


Figure 14 : Répartition des patients suivis selon la température

La température axillaire des patients inclus était comprise entre 37,5°C et 41,4°C avec une température moyenne de 38,51°C (écart type 1,02°C) .

I-5-DENSITE PARASITAIRE DES PATIENTS A L'INCLUSION

La répartition des patients inclus selon la densité parasitaire à l'inclusion est présentée par la **Figure 15**

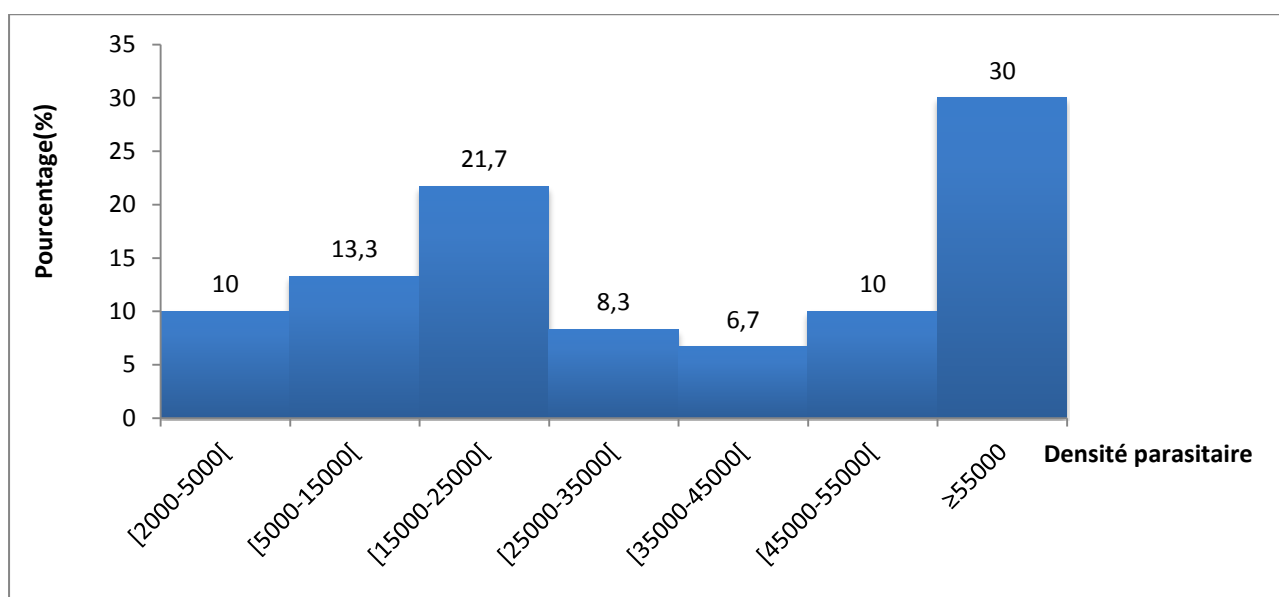


Figure 15 : Répartition des patients selon la parasitémie à l'inclusion

A l'inclusion 30% des patients possédaient une parasitémie supérieure à 55 000 trophozoites/μl .

La parasitémie moyenne était de 47783,63 trophozoites/ul de sang (écart type 47270,05).

On a noté un maximum de 198581 trophozoites/ μl pendant que le minimum était de 2007trophozoites/ μl de sang.

I-6- SIGNES CLINIQUES A L'INCLUSION

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

Tableau VI : Proportion des patients selon les signes cliniques à l'inclusion

Signes cliniques	Effectif (n=59)	Pourcentage (%)
Fièvre	59	100,0
Céphalées	42	71,18
Asthénie	40	66,79
Anorexie	39	66,10
Vomissements	31	52,54
Pâleur	21	35,59
Nausée	17	28,81
Frissons	17	28,81
Douleurs abdominales	17	28,81
Insomnie	14	23,72
Douleurs articulaires	12	20,33
Vertiges	7	11,86
Ictère	7	11,86
Toux	3	5,08
Diarrhée	2	3,38

La fièvre a été observée chez tous les patients inclus (100%). A coté de la fièvre il y avait d'autres signes cliniques importants comme les céphalées (71,18%), l'asthénie (66,79%) et l'anorexie (66,10%). Plusieurs signes pouvaient être retrouvés chez un même patient à l'inclusion.

I-7-PARAMETRES BIOLOGIQUES A L'INCLUSION**Tableau VII : Paramètres biologiques à l'inclusion**

Paramètres	Mini-	Maximum	Moyenne	Ecart type
Biochimiques	mum			
Hémoglobine (g/dl)	5,9	13,2	9,780	1,6750
VN : 12-18 g/dl				
ASAT (UI/L)	17,2	127,9	41,379	24,8123
VN : 7-37 UI/L				
ALAT (UI/L)	2,1	36,5	10,878	6,6740
VN : 6-40 UI/L				
Créatinine (mg/L)	2,8	10,5	5,073	1,8072
VN : 6-13 UI/L				
Bilirubine Totale	1,4	32,4	9,999	6,4143
(mg/L)				
VN :3-10 mg/L				

En moyenne les patients inclus présentaient une anémie et une augmentation des ASAT.

II- EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

II-1-EVOLUTION DE LA TEMPERATURE MOYENNE

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

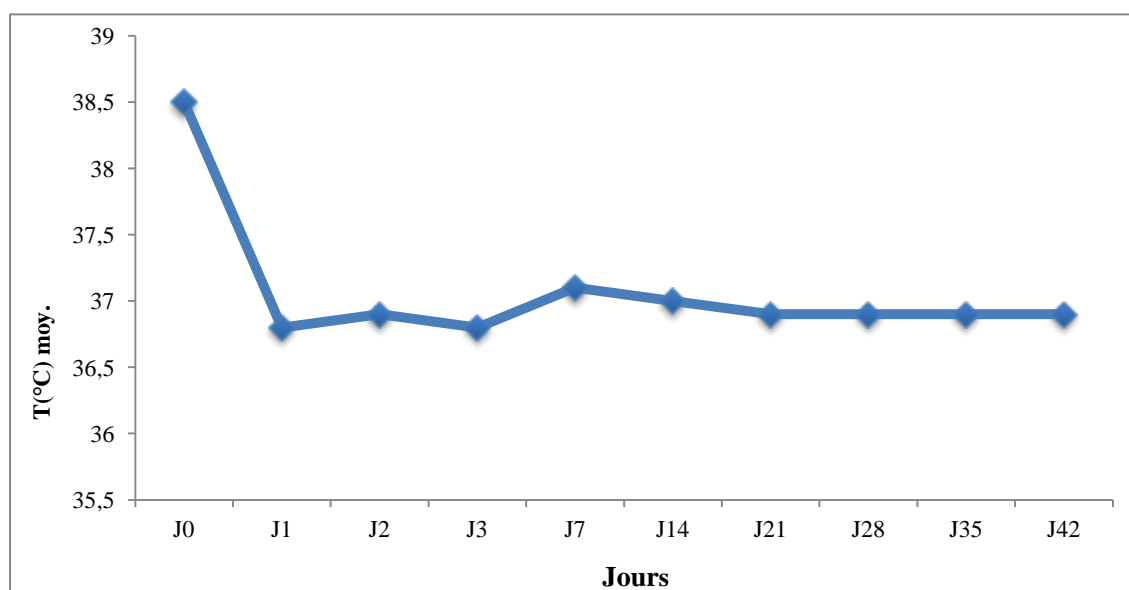


Figure 16 : Evolution de la température moyenne au cours du suivi

L'apyrexie a été obtenue dès le 2^e jour et maintenue jusqu'à J 42.

II-2- LA CLAIRANCE THERMIQUE

La répartition des sujets suivant le temps de clairance thermique est représentée par le diagramme à bande ci-après (**Figure 17**).

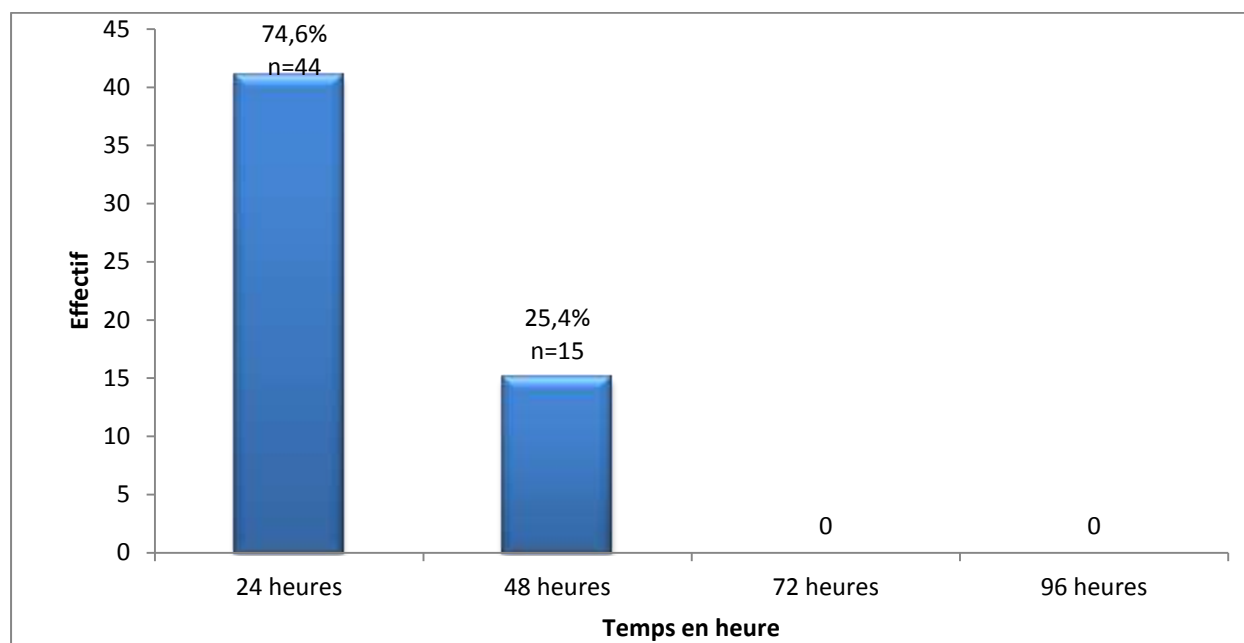


Figure 17: Répartition des patients suivant le temps de clairance thermique

La plupart des sujets suivis avaient un temps de clairance thermique inférieur ou égal à 24 heures .

Le temps de claire thermique moyen est de **30,10 heures**.

II-3-EVOLUTION DE LA DENSITE PARASITAIRE

La **Figure 17** montre l'évolution de la densité parasitaire moyenne au cours du suivi

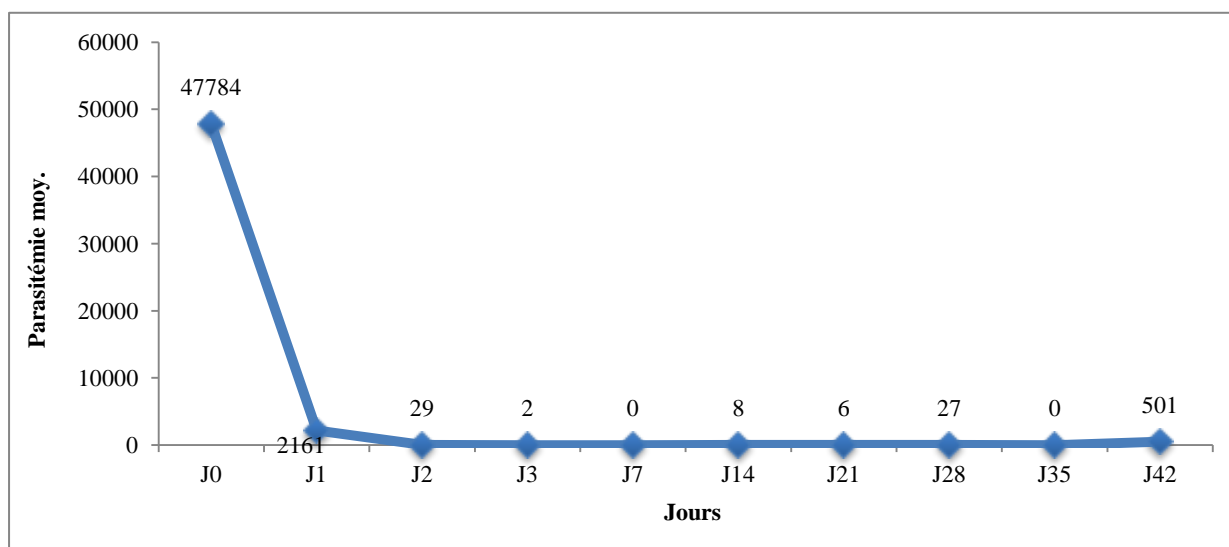


Figure 18 : Evolution de la densité parasitaire moyenne au cours du suivi

La densité parasitaire a diminué rapidement entre J0 et J1 pour s'annuler à J7. Mais nous avons observé une réapparition des parasites chez quelques patients à J14 (1 patient), à J21 (1 patient), à J28 (2 patients) et à J42 (4 patients).

II-4- LA CLAIRANCE PARASITAIRE

La répartition des sujets suivant le temps de clairance parasitaire est représentée par la **Figure 19**.

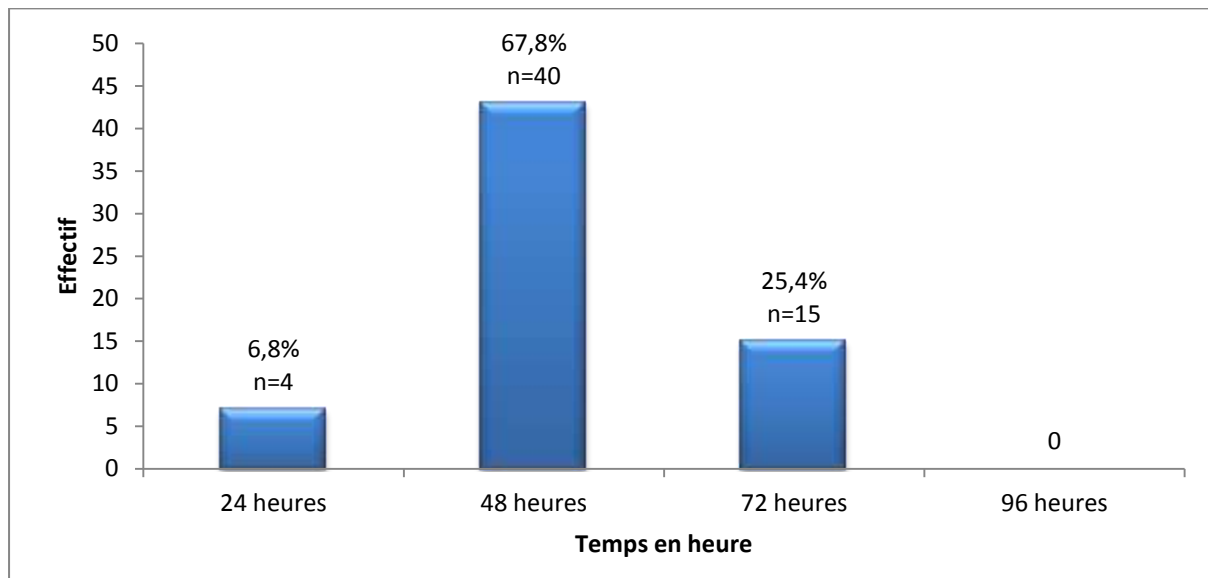


Figure 19 : Repartition des patients suivant le temps de clairance parasitaire

La majorité des patients suivis avaient un temps de clairance parasitaire inférieur ou égal à 48heures.

Le temps de clairance parasitaire est de **52,47 heures**.

II-5-TAUX DE GUERISON PARASITOLOGIQUE A J28 ET J 42

Les taux de guérison parasitologique à J28 et J42 sont indiqués dans les **Tableaux** ci-dessous. Nous avons procédé à la fois à une analyse en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP).

Tableau VIII: Réponse thérapeutique de l'Artésunate/amodiaquine à J28

	Analyse en Inten- tion de Traiter (ITT)		Analyse en Per Protocole (PP)	
	N ₁ =60	%	N ₂ =59	%
ET à J28	4	6,6	4	6,8
RCPA à J28	55	91,7	55	93,2
ET après correction PCR à J28	0	0,0	0	0,0
RCPA après correction PCR à J28	59	98,3	59	100

Sur les 60 patients inclus dans notre étude nous avons obtenu 55 réponses clinique et parasitologique adéquates (91,7 %) et 4 cas d'échec tardif (6,6%) à J28.

Des analyses de PCR ont été réalisés sur les échantillons ayant constitué des cas d'échec 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 J28 étaient différents de ceux obtenus à J0. Il s'agit donc de réinfestations.

Après 1 patient perdu de vue, les patients suivis à J28 étaient de 59.

Les résultats de PCR nous permettent de conclure que la totalité des patients vus à J28 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate (100%).

Tableau IX: Réponse thérapeutique de l'Artésunate/amodiaquine à J42

	Analyse en Inten- tion de Traiter (ITT)		Analyse en Per Protocole (PP)	
	N ₁ =60	%	N ₂ =59	%
ET à J42	6	10,0	6	10,2
RCPA à J42	53	88,3	53	89,8
ET après correction PCR à J42	0	0	0	0
RCPA après correction PCR à J42	59	98,3	59	100

Sur les 60 patients inclus dans notre étude nous avons obtenu 53 réponses clinique et parasitologique adéquates (88,3 %) et 6 cas d'échec tardifs (10%) à J42.

Des analyses de PCR ont été réalisées sur les échantillons ayant constitué des cas d'échec 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.

Après 1 patient perdu de vue, les patients suivis à J42 étaient de 59.

Les résultats de PCR nous permettent de conclure que la totalité des patients vus à J42 ont eu une réponse clinique et parasitologique adéquate (100%).

III- EVALUATION DE LA TOLERANCE

III- 1-TOLERANCE CLINIQUE

Le tableau ci-dessous présente les événements indésirables observés.

Tableau X_: Fréquence des évènements indésirables observés.

Evénements indésirables	Fréquence	Pourcentage (%)
Asthénie	7	11,9
Somnolence	6	10,2
Prurit	2	3,3
Vertiges	1	1,7
Anorexie	1	1,7
Total	17	28,8

Au cours de l'étude, 28,8% des patients suivis ont présenté des événements indésirables parmi lesquels l'asthénie et la somnolence étaient les plus représentées avec des proportions respectives de 11,9% et 10,2%.

III- 2-TOLERANCE BIOLOGIQUE

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

Tableau XI : Evolution des paramètres biologiques

	J0		J3		J0 – J3	p
	effectif	Moy (ET)	Effectif	Moy (ET)		
Hémoglobine (g/dl)	59	9,8 (1,7)	59	9,0 (1,6)	0,8	0,98362
ASAT (UI/l)	59	41,4 (24,8)	59	31,1 (17,4)	10,3	< 0,001
ALAT (UI/l)	59	10,9 (6,7)	59	10,5 (9,8)	0,4	0,01204
Créatinine (mg/l)	59	5,1 (1,8)	59	5,0 (1,6)	0,1	0,99454
Bilirubine totale (mg/l)	59	10,0 (6,4)	59	2,6 (1,3)	7,4	< 0,001

Test exact de Fischer

Nous avons observé une différence statistiquement significative entre J0 et J3 des valeurs de ASAT, ALAT et Bilirubine totale. Ces paramètres ont connu une diminution après les 3 jours de traitement par ASAQ. Il s'agit d'une diminution dans le sens de la normalisation.

III-3-TOLERANCE GLOBALE

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

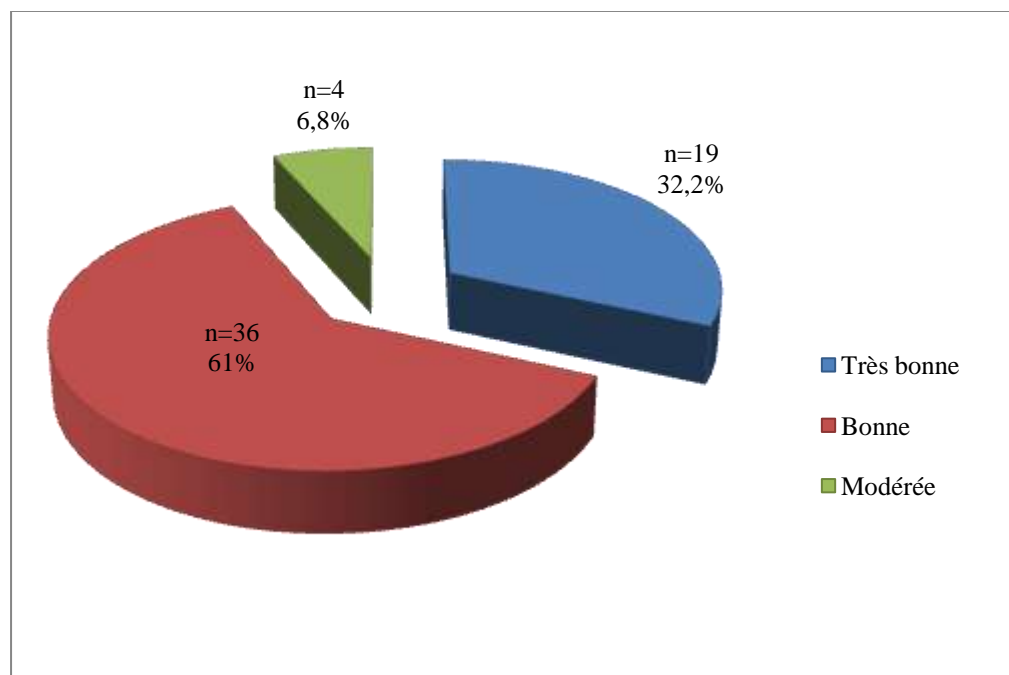


Figure 20: Tolérance globale

La tolérance globale estimée par le praticien a été très bonne dans 32,2% des cas, bonne dans 61% des cas, et modérée dans 6,8% des cas.

CHAPITRE 3 : DISCUSSION

I-ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIODEMOGRAPHIQUES

I-1-INDICE PLASMODIQUE, INDICE GAMETOCYTAIRE

I-1-1-INDICE PLASMODIQUE

Au cours de notre étude nous avons reçu 1788 patients dont 601 étaient porteurs de plasmodies, soit un indice plasmodique de 33,61%.

Ce résultat est proche de celui de **KOUADIO [69]** en 2006 à Koumassi qui a trouvé un indice plasmodique de 38,31% .

SARAKA [116] en 2008 à Abobo et **TRAORE [132]** à Abobo en 2004 ont obtenu respectivement 46,82% et 43,6% .

D'autres auteurs ont trouvé des indices plasmodiques plus élevés . C'est le cas de **OURA [106]** en 2005 à Abobo , **GNANGBO [51]** en 2005 à Adzopé et **IRIE [58]** à Akoupé en 2004 qui ont signalé respectivement des indices plasmodiques de 61,81% , 60,1% et 80,2%.

Ailleurs en Afrique d'autres indices ont été rapportés :

- **AWAD et al. [9]** en 2001 au Soudan (17,5%) et
- **ZONGO et al. [137]** en 2005 au Burkina Faso (88%) .

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

I-1-2-INDICE GAMETOCYTAIRE

Aucun de nos patients n'était porteur de gamétocyte, soit un taux de portage gamétocytaire de 0%.

AMINLIN [7] avait obtenu un indice gametocytaire de 1,4%.

SARAKA [116] quant à lui a publié 1,26% .

D'autres auteurs ont rapporté des taux de portage gamétocytaire plus élevés notamment **NDAYIRAGIJE et al. [89]** au Burundi (18,43%) et **GUTHMANN et al. [54]** en Angola (7,30%).

Notre résultat relativement bas traduirait un faible potentiel de contamination de la population d'étude vis-à-vis des anophèles femelles, ce qui semble être en contradiction avec notre indice plasmodique. Ainsi, ce résultat pourrait s'expliquer d'une part par la faible taille de l'échantillon et d'autre part par les limites de détection de la microscopie. En effet, de récentes études ont montré une différence de facteur 3-6 entre les prévalences microscopique et submicroscopique des gamétocytes [101 ;113].

I-2- REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE ET L'AGE

I-2-1- REPARTITION SELON LE SEXE

Nous avons obtenu un sex ratio de 1,03.

Ce résultat est proche de ceux de **NOGBOU [94]** et de **KOUADIO [69]** qui ont relevé des sex-ratio respectifs de 1,14 et 1,15. **AMINLIN [7]** en 2012 à Abengourou a rapporté un sex ratio de 1,04.

Des auteurs comme **EFFO [44]** en 2005 et **MIEZAN [83]** en 2012 à San Pédro ont rapporté des sex ratio respectifs de 1,8 et 1,33 en faveur du sexe masculin.

Par contre, **GNANGBO [51]** et **SARAKA [116]** ont trouvé respectivement 0,7 et 0,75 donc une prédominance du sexe féminin.

Ces différents résultats confirment que le paludisme touche aussi bien les hommes que les femmes.

I-2-2- REPARTITION SELON L'AGE

La tranche d'âge de 5 à 15 ans était la plus touchée par le paludisme (50,8%) . Nous avons obtenu un âge moyen de 6,9 ans (écart type = 7,51) et des extrêmes de 1 an et 41 ans.

Ce résultat se rapproche de ceux de **AMINLIN** [7] et **OURA** [106] qui rapportaient la prédominance de la tranche d'âge de 5 à 15 ans respectivement avec 65,3% et 47,2%.

II-ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES

II- 1- SIGNES CLINIQUES A L'INCLUSION

La fièvre était le signe clinique majoritairement observé (100%) car constituait l'un des critères d'inclusion. Nous avons observé des céphalées (70%) , l'asthénie (66,7%) et l'anorexie (65%).

Concernant la fièvre notre résultat est comparable à ceux de **KOUADIO** [69] (fièvre 100%) et **MIEZAN** [83] (100%).

Par contre, l'ordre et la fréquence des autres signes cliniques diffèrent d'une étude à l'autre. Ainsi **MAYXAY ET al.** [77] rapportaient des signes cliniques variés à l'admission (céphalées, frissons, myalgies, asthénie...) tandis que **AMINLIN** [7] notait (fièvre, anorexie, céphalées, frissons...)

Le paludisme reste en zone tropicale la première cause de fièvre et d'hospitalisation.

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

La température axillaire des patients inclus était comprise entre 37 ,5 °C et 41, 4 °C avec une température moyenne de 38, 51 °C (écart type= 1 ,02).

Notre résultat est comparable à ceux de **GNANGBO [51]** et **KOUAKOU [70]** qui ont obtenu des températures moyennes respectives de 38,5°C et 38,6°C.

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

A l'inclusion, la parasitémie moyenne était de 47783,63 tpz/ul de sang (écart type = 47270,05 tpz/ul de sang).

Nos résultats sont proches de ceux de **SARAKA [116]** qui rapportait une parasitémie moyenne de 40232 tpz/ul de sang.

Cette valeur est plus élevée que celles publiées par **EFFO [44]** (6079 tpz/ul), **GNANGBO [51]** (17386 tpz/ul) et **GAYE ET al. [46]** (22000 tpz/ul).

D'autres auteurs ont trouvé des parasitémies moyennes encore plus élevées :

-**KOUADIO [69]** à Abidjan 59202 tpz/ul

-**AMINLIN [7]** à Abengourou 78200 tpz/ul

Nous constatons que la parasitemie moyenne varie d'une étude à une autre. Cela pourrait être dû à la période pendant laquelle l'étude a été réalisée, ainsi qu'à l'intensité de la transmission palustre. En effet notre étude s'est déroulée en saison pluvieuse et en zone forestière. **SARAKA** a également fait ses travaux en saison de pluie à Abobo qui est un quartier populaire avec la présence de nombreux gîtes larvaires d'anophèles du fait d'un défaut d'assainissement; ce qui n'est pas le cas de **EFFO** qui a mené son étude à Cocody et en saison sèche.

II-4-PARAMETRES BIOLOGIQUES A L'INCLUSION

Les patients inclus présentaient généralement une anémie et une hyperactivité de ASAT.

Les résultats de plusieurs auteurs se rapprochent des nôtres. Notamment **ZWANG et al. [138]** , **SYLLA et al. [125]** et **MIEZAN [83]** qui ont rapporté une anémie et des perturbations des transaminases.

Ces différents résultats confirment le fait que le paludisme peut être à l'origine de troubles hématologiques et biologiques.

III-EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

III-1-EFFICACITE CLINIQUE

Le temps de clairance thermique moyen était de 30,10 heures.

Ce résultat est proche de celui de **AMINLIN** [7] à Abengourou qui a publié 24 heures .

MENAN et al. [81] rapportaient que la majorité des sujets sous ASAQ avaient un temps de clairance thermique inférieur ou égal à 24 heures.

Ce temps est proche de celui de **BARENNE** et *al.* [11] en 2004 qui enregistraient au Burkina Faso 28,56 heures. Quant à **IBRAHIUM et al. [57]**, ils affirmaient que tous les enfants étaient apyrétiques le 3^e jour de suivi lors d'une étude menée au Soudan.

L'usage de cette association réduit le temps de clairance thermique de façon considérable. En effet, **EFFO** [44] en 2005, en utilisant l'artésunate en monothérapie, a enregistré un temps de clairance thermique de 54,32 heures.

YAVO et al. [135] ont rapporté un temps de clairance thermique de 34,2 heures avec l'association Artésunate-Mefloquine.

En somme , l'association artésunate/amodiaquine améliore considérablement la régression de la fièvre.

III-2-EFFICACITE PARASITAIRE

Le temps de clairance parasitaire moyen était de 52,47 heures.

Ce résultat est proche de celui de **AMINLIN** [7] à Abengourou (48heures).

MENAN et al. [81] ont également rapporté un temps de clairance parasitaire de 48 heures.

SOWUMNI et *al.* [121] en 2005, au cours d'une étude comparative de l'artésunate/amodiaquine versus chloroquine/pyriméthamine/sulfadoxine au NIGERIA, ont trouvé un temps de clairance parasitaire proche à la nôtre, 40h08mn.

YAVO et *al.* [135] ont publié un temps de clairance parasitaire de 34 ,5 heures pour la combinaison Artésunate-Mefloquine.

Par contre, **BARENNE** et *al.* [11] en 2004, avec l'association artésunate/amodiaquine au Burkina Faso, ont trouvé un temps de clairance de 27h12 mn.

Cette réduction rapide de la charge parasitaire traduit l'excellente propriété antiplasmodiale des dérivés de l'artémisinine liée à leur action schizontocide .

III-3- TAUX DE GUERISON A J28 ET J42

Nous avons eu des cas de rechutes. Mais après correction par la PCR , il s'agissait de ré-infestations. Ainsi le taux de guérison de nos patients suivis était de 100% à J28 comme à J42.

Notre résultat est proche de ceux de **AMINLIN** [7] qui ont trouvé 100% à J14 et 97,9% à J28 à Abengourou ainsi que **KOKO** [64] à Abobo en 2008 qui a enregistré un taux de 100% à J28. **MENAN** et *al.* [81] ont enregistré un taux de guérison de 99,3% à J28 avec ASAQ.

SWARTHOUT et *al.* [124] en 2006 ont trouvé, lors d'une étude en République Démocratique du Congo, un taux de guérison à J28 après correction à la PCR de 93,3% de l'association artésunate /amodiaquine. Cette étude a permis de montrer que toutes les combinaisons ne sont pas aussi efficaces que celle de l'artésunate/amodiaquine. En effet c'est le cas de l'association artésunate/sulfadoxine/pyriméthamine dont le taux de guérison à J28 était de 80,3%. Ces recherches menées chez les enfants de 6 à 59 mois ont contribué au chan-

gement dans ce pays de thérapeutique au profit de l'association artésunate/amodiaquine.

De même, **ADJUIK** et **al.** [2] en 2002 rapportaient, lors d'études comparatives Artésunate /Amodiaquine versus Amodiaquine menées au Kenya et au Gabon, des taux respectifs de guérison pour l'association Artésunate/ Amodiaquine aux jours 14 et 28 de 91% et 68% au Kenya, de 93% et 85% au Gabon. Ces données de l'étude comparative de l'association artésunate/amodiaquine versus amodiaquine ont démontré l'efficacité de la combinaison artésunate/amodiaquine.

SOWUNMI et **al.** [121] en 2005 rapportaient eux aussi un taux de guérison de 100 % à J14 et J28 au NIGERIA. De même, **KORAM** et **al.** [67] en 2005 observaient un taux de guérison de 100 % à J28 après correction à la PCR lors d'une étude menée sur les enfants de 6 à 59 mois en 2003.

Par contre, **TOURE** et **al.** [130] ont trouvé dans leur étude une efficacité à J28 de 100 % pour Arco® (Artémisinine–Naphthoquine) et 98,4 % pour Coartem® (Artémether-Luméfantrine).

Tous ces résultats démontrent que les CTA (Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine) demeurent actuellement les seules alternatives pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

BARENNEs et **al.** [11] en 2004 ont montré en plus que la combinaison de l'artésunate aux antipaludiques existants améliore non seulement le taux de guérison, mais aussi retarde l'apparition de résistance.

IV-EVALUATION DE LA TOLERANCE.

IV-1-TOLERANCE CLINIQUE

L'administration de l'association artésunate/amodiaquine a donné lieu à l'observation d'événements indésirables chez **28,8%** des patients, prédominés par la somnolence (10,2%) et l'asthénie (11,9%).

MIEZAN [83], au cours de son étude à San-Pedro en 2012, avait observé l'apparition d'événements indésirables chez 18,5% des patients traités. Il s'agissait d'événements mineurs dominés par des troubles digestifs (douleurs abdominales, constipation, vomissements et nausées) et l'asthénie.

KOKO [64] en 2007 à Abidjan a obtenu des résultats similaires.

ADJUIK et al. [2] en 2002 a relevé chez 1,35 % des patients des effets secondaires à titre de vomissement.

YAVO et al. [135], lors d'une étude la combinaison Artésunate-Mefloquine, n'ont noté aucun effet indésirable grave. La rémission des vertiges et insomnies a été obtenue sans traitement spécifique.

MENAN et al. [81], dans une étude comparée entre ASAQ et AL ont observé des effets secondaires chez 121 patients sur un total de 151 dans le bras ASAQ (80,1%) contre 54 patients sur 149 pour le bras AL (36,2%).

Ailleurs sur le continent, **SOWUNMI et al. [121]** en 2005 au Nigeria et **IBRAHIUM et al. [57]** en 2007, au Soudan, ont eux aussi noté l'apparition d'effets secondaires graves sous forme de nausée, de vomissement, de douleur abdominale et de vertige. Cependant, ces effets secondaires graves n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Ces résultats montrent que les évènements indésirables observés sont de faible intensité et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

IV-2-TOLERANCE BIOLOGIQUE

Nous observons une différence statistiquement significative entre J0 et J3 des valeurs de ASAT, ALAT et bilirubine totale. Ces paramètres ont connu une diminution après les 3 jours de traitement par ASAQ. Il s'agit d'une diminution dans le sens de la normalisation.

AMINLIN [7] rapportait que l'usage d'ASAQ sur 3 jours a entraîné une légère perturbation significative des paramètres biologiques dans les limites de la normale.

Par ailleurs **KOKO** [64] à Abidjan et **SOWUNMI** et *al.* [121] au Nigeria n'ont pas noté de perturbations biologiques.

YAVO et *al.* [135], lors d'une étude la combinaison Artésunate-Mefloquine , n'ont observé de variation significative des paramètres biologiques entre J1 et J4 à l'exception des plaquettes et bilirubine totale qui ont connu une évolution vers les valeurs normales.

MENAN et *al* [81] ont noté des variations non significatives des transaminases (ASAT et ALAT) et la créatinine. Seule la bilirubine a connu une diminution significative entre le début du traitement par ASAQ et le quatrième jour .

Malgré la bonne efficacité parasitologique, le traitement n'a pas normalisé le taux d'hémoglobine à J3. 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 4 semaines après un accès palustre [114], il serait donc judicieux de réaliser un contrôle au terme de la période de suivi (J42).

IV-TOLERANCE GLOBALE

La tolérance globale estimée par le praticien a été très bonne dans 32,2% des cas, bonne dans 61% des cas, et modérée dans 6,8 % des cas.

ADJUIK et *al* [2]en 2002, **KOKO** [64]en 2007, **STAEDKE** et [122]en 2004, **AMINLIN** [7] en 2012 au cours de leurs études, ont trouvé également une bonne tolérance de cette association. Les événements défavorables étaient rares.

CONCLUSION

La découverte et l'introduction en thérapeutique de l'artémisinine et de ses dérivés en tant qu'antipaludiques doués de puissantes propriétés schizontocides a révolutionné la prise en charge du paludisme dans le monde.

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.

L'essai clinique conduit dans la ville de San Pedro a montré une très bonne efficacité et une bonne tolérance de l'association artésunate/amodiaquine (ASAQ) utilisée en première intention dans notre pays.

Les RCPA à J28 et J42 étaient de 100%. La clairance thermique moyenne était de 30,10 heures et la clairance parasitaire moyenne de 52,47 heures. Des événements indésirables ont été signalés, mais n'ont pas entraîné une interruption du traitement. En outre, les données sur l'efficacité et la tolérance montrent que l'association ASAQ est encore efficace et bien tolérée.

Au vu de tous ces résultats, nous pouvons confirmer que l'association ASAQ peut être maintenue dans le schéma thérapeutique du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* en Côte d'Ivoire. Cependant une surveillance régulière de son efficacité doit être réalisée.

RECOMMANDATIONS

Nous formulons quelques recommandations, à l'issue de cette étude, pour une meilleure prise en charge du paludisme.

□ **Aux populations**

- Eviter l'automédication.
- Accompagner sans délai les enfants dans les établissements sanitaires en cas de fièvre,
- Respecter la prescription médicale.

□ **Au personnel de santé**

- Respecter les directives de l'autorité de tutelle concernant la prise en charge du paludisme ,

□ **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.
- Surveiller systématiquement par des études sur le territoire l'émergence de souches résistantes des *Plasmodium*.

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- ADJUIK et al.

Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children: a randomised, multicentre trial.

Lancet. 2002 ; 359(9315):1372.

3-ADJUIK et al.

Artesunate combinations for treatment of malaria: meta analysis.

Lancet 2004, 363:9-17.

4-AJAYI 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-ALLABI et al.

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

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

6-AMETCHI K.

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

Th. Méd: Abidjan, 2004, 3665

7- AMINLIN B.

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

Th. Pharm.: Abidjan, 2014, 1688

8-ASSI ADOU et al.

Paludisme et pédiatrie en Afrique subsaharienne.

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

9-AWAD 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

10- BARDER et al.

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

11-BARENNE et al

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

Trop Med. Int Heath. 2004 ; 9(4): 4344

12- BASKO et al.

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

Cahiers Santé. 2000; 10 (1): 47-50

13-BEAVOGUI et al.

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

Th. Med.: Lyon, 2010, 23

14- 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

15- BERGAL et al.

Paludisme.

Paris: Edition Spéciale, 1987. P 11-42

16- 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

17- BONI N.

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

Th. Med.: Abidjan, 2000, 2632

18-BORMANN et al

Declining Responsiveness of *Plasmodium falciparum* Infections to Artemisinin-Based Combination Treatments on the Kenyan Coast.

PLoS One. 2011; 6 (11): e26005.

19- BOUCHAUD et al.

Mémento thérapeutique du Paludisme en Afrique. 1ère éd.

Paris: Doin, 2008. 124p

20- BOUDIN et al.

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

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

21-BOUREE et al.

Le paludisme.

Paris: Ed. Dopamine, 1993. 40p

22- BRICAIRE et al.

Paludisme et grossesse.

Cahier Santé. 1993; 3 (4): 289-292

23-BRONNER et al.

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

24- BRUNEEL et al.

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

25-BRYSKIER et al.

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

26-CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Atlanta

Cycle évolutif du *Plasmodium* (consulté le 13/03/2017)
<<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>>

27- CHADI FAKIH

Le Paludisme en Cote d'Ivoire : état des lieux et stratégies de lutte.
Th. Pharm : Bordeaux , 2014, 15

28-CHAKOUR M.

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

29- CHARMOT et al.

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

30-CHARMOT et al.

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

31-CLARK et al.

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

32-CONFERENCE PANAFRICAINE SUR LE PALUDISME.

Naïrobi. 3.1988. Nairobi. Paludisme : une résistance > 85%.

Nairobi : CPP, 1988.

33-COTE D'IVOIRE. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE.

Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte D'Ivoire. Abidjan. Directives de prise en charge du paludisme.

Abidjan: PNLP, 2005. P 1-3.

34-COTE D'IVOIRE. MINISTERE DE LA SANTE ET DE L'HYGIENE PUBLIQUE.

Programme National de Lutte contre le Paludisme. Abidjan :Rapport d'activités 2004. Abidjan : PNLP, 2004

35-COX F.

History of human parasitology.

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

36- DANIS M.

Symptomatologie. In: Danis M, Mouchet J Paludisme

Paris: Ellipses. 1991; P 87-99

37-DAUBREY-POTÉY et al.

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

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

38- DELUOL et al

Diagnostic du paludisme, hôpital Saint Antoine, Paris. (Consulté le 02/02/2017).

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

39-DIAGNOSTIC DU PALUDISME (Consulté le 30/01/17)

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

40-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

41-DONDORP et al.:

Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria.
N Engl J Med 2009, 361:455–467.

42-DRUILHEI 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

43- EBOUMBOU et al.

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

Med Trop. 2009; 69: 606-612

44-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

45-EHOUZOU 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

46-GAYE GAYE et al.

Emergence du paludisme chloroquino- résistant à Dakar (Sénégal).
Ann Soc Belg. Méd. Trop. 1990; 70 :33 37

47-GENTILINI M.

Maladies parasitaires: Paludisme.5è éd., 2è tir actualisé.

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

48-GENTILINI M.

Généralités. In : Danis M, Mouchet J Paludisme

Paris : Ellipses, 1991: P 13-16

49-GENTILINI et al.

Maladies parasitaires : paludisme. 4è éd.

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

50-GENTILINI et al.

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

Paris: Ellipses. 1991; P 17-21

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. 4è 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 et al.

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 et al.

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

Med Trop. 2005; 65: 389-393

56-HOBBS 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-IBRAHIUM et al.

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

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

58-IRIE BI TRA B.

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 Akoupé (protocole O.M.S de 14 jours).

Th. Méd. : Abidjan ; 2004,3872, 139p

59-JANSSENS P.

Le procès du paludisme.

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

60-JOSEPH 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

61-KABANYWANYI 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

62- KAUFFY C.P.

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

Th. Pharm: Abidjan, 2002, 822

63- KETTLE D.S.

Medical and veterinary entomology. 2è éd.

Wallingford: CAB International, 1995. 725p

64-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

65-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

66-KONE M.

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

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

67-KORAM et al.

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

68-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

69-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

70- KOUAKOU K.B.W.

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

Th. Med.: Abidjan 2000, 2404

71-LAROCHE et al.

Neurologie Tropicale.

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

72-LINK L et al.

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

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

73-LOSET et al.

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- MALARIA: HISTORIQUE

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

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

76- MALVY et al.

Plasmodies-malaria.

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

77-MAYXAY et al.

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

Malar J. 2012; (11): 184

78- 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

79- MENAN et al.

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

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

80-MENAN et al.

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

Malar J. 2011; 10:185

81-MENAN et al.

Rapport 2012 sur l'efficacité et tolérance de ASAQ et AL (Abengourou-San Pedro-Yamoussoukro)

J. Sci. pharm. biol., Vol.10, n°1-2009, pp-60-67

82- MERCEREAU-PUJALON et al.

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 Artémether- Luméfantrine chez les patients souffrant du paludisme simple à San Pedro. 131p

Th.Pharm: Abidjan, 2014, 1561

84-MOHANTY et al.

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

85- MOUCHET et al.

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

Cahier Santé. 1991; 1:227-288

86-NA-BANGCHANG et al

Declining in efficacy of a three-day combination regimen of mefloquine-artesunate in multidrug resistance area along the Thai-Myanmar Border.

Malar J. 2010; 12:273

87- NAOMI H.

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

88- NAU A et al.

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

89- NDAYIRAGIJE et al.

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-NICOULET et al.

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-NOEDL et al.

Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia.
N Engl J Med. 2008; 359: 2619-2620.

93-NOEDL et al.

Artemisinin-resistant malaria in Asia.
N Engl J Med. 2009; 12: 540–541.

94- 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

95- 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

96- OMS. Genève

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

Genève: OMS, 2001. 35p

97- OMS. Genève

Directives pour le traitement du paludisme deuxième édition.

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

<www.who.int/publications/2011>

98-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

99-OMS. Genève

Le rapport sur le paludisme en Afrique.

Genève : OMS, 2003, 38p

100- 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>

101- OMS. Genève

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

Genève: OMS, 1985, P 1-4

102-OMS. Genève

Rapport sur le paludisme dans le monde 2013.

Genève: OMS, 2013 (consulté le 16/05/2017)

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

103-OMS. Genève

Rapport sur le paludisme dans le monde 2016. (consulté le 10/05/2017)

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

104-OMS. Genève.

Maîtrise de la résistance à l'artémisinine.

(Consulté le 24/12/2016)

<www.who.int/malaria/areas/drug_resistance/containement/fr/>

105-OMS. Genève.

L'OMS déclare la guerre au paludisme.

Obs de la Santé en Afrique. 2000; 1: 12-13

106-OURA A.

Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association sulfa-lène/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-PATHMTHEVY et al.

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

108-PENALI et al.

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

109- PERIGNON et al.

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

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

110- PLOWE C.V.

The evolution of drug-resistant malaria.

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

111-PRADINES et al.

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

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

9; 103 (suppl 1): S11-S14.

112-PREMJI ZG.

Coartem: the journey to the clinic.

Malar J. 2009;12:8

113-PRICE et al.

Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility.

Lancet. 1996; 12 :1654–1658.

114-PRICE et al.

Factors contributing to anemia after uncomplicated falciparum malaria.

Am J Trop Med Hyg. 2001; 65(5):614-622.

115-SANGHO et al.

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-SARAKA 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 et al.

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 et al.

Actualités du diagnostic biologique du paludisme.

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

119-SIMON et al.

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

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

120-SISWANTORO et al.

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

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

121-SOWUMNI et al.

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

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

122-STAEDKE et al.

Combination treatments for uncomplicated *falciparum malaria* in Kampala, Uganda: randomised clinical trial.

2004 Nov 27-Dec 3; 364 (9449):1950-7.

123-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

124-SWARTHOUT et al.

Artesunate + Amodiaquine and Artesunate + sulphadoxine–pyrimethamine for treatment of uncomplicated malaria in democratic republic of Congo: a clinical trial with determination of sulphadoxine and pyrimethamine-resistant haplotypes.

*Trop.Med.Int.Health.*2006; 11:1511.

125-SYLLA et al.

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

BMC Infect Dis. 2013; **13**: 598

126-TA et al.

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

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

127-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

128- TINTO et al.

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

129- 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

130-TOURE et al.

A comparative, randomized clinical trial of artemisinin/naphthoquine twice daily one day versus artemether/lumefantrine six doses regimen in children and adults with uncomplicated falciparum malaria in Côte d'Ivoire.

Malar J 8:148

131- TOUZE et al.

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

Cahier Santé. 1993; 3 (4): 217-219

132-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

133- WHO. Geneva

Severe falciparum malaria.

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

134-WHO. Geneva

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

Geneva: WHO, 2012. P1-3

135-YAVO et al.

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

J. sci. pharm. biol., Vol.10, n°1 - 2009, pp.50-57

136-YAVO et al.

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

Malar J. 2011; 10:198

137-ZONGO 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

138-ZWANG 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 XVII: Valeurs normales de l'hémoglobine

HEMOGLOBINE	Valeurs normales (g/dl)
Chez l'homme	13-18 g/dl
Chez la femme	12-16 g/dl
Chez l'enfant	14-20 g/dl

Tableau XVIII: Valeurs normales biochimie (CeDReS)

PARAMETRES	Valeurs normales	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	< 10 mg/l	< 17 µmol/l
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 prélève-

ments 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 ; 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

	Pages
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XXXV
LISTE DES UNITES	XXXVI
LISTE DES FIGURES.....	XXXVII
LISTE DES TABLEAUX	XXXVIII
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE PALUDISME	6
I-DEFINITION	7
II-HISTORIQUE.....	7
II-1-Au plan clinique.....	7
II-2-Au plan parasitologique.....	7
II-3-Au plan thérapeutique.....	8
III-EPIDEMIOLOGIE	9
III-1-Agent pathogène.....	9
III-1-2-Spécificités	11
III-1-2-1- <i>Plasmodium falciparum</i>	11
III-1-2-2- <i>Plasmodium vivax</i>	13
III-1-2-3- <i>Plasmodium ovale</i>	16
III-1-2-4- <i>Plasmodium malariae</i>	18
III-1-2-5- <i>Plasmodium knowlesi</i>	20
III-2-AGENTS VECTEURS	23
III-3-CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES.....	25
III-4-Modes de transmission	28
III-5-Répartition géographique	29
IV-IMMUNITE DANS LE PALUDISME	32
V-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME	33
V-1-Paludisme simple ou non compliqué.....	33
IV-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.....	61
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	67
CHAPITRE 1: MATERIEL ET METHODES	68
I-1 Zone d'étude.....	69
I-2-Matériel	71
I-3 METHODES.....	77
CHAPITRE 2: RESULTATS	84
I-RESULTATS GLOBAUX.....	85
II- EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE	92
II-3-EVOLUTION DE LA DENSITE PARASITAIRE	94
II-5-TAUX DE GUERISON PARASITOLOGIQUE A J28 ET J 42.....	96
III- EVALUATION DE LA TOLERANCE.....	98
III-3-TOLERANCE GLOBALE.....	100
CHAPITRE 3 : DISCUSSION	101
CONCLUSION.....	111
RECOMMANDATIONS	113
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	115
ANNEXES.....	134

