

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL



N° 2005/19

Année : 2018 – 2019

THESE

Présentée En vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Monsieur EHOUMAN EHUI JEAN-ANTOINE

**MÉTA-ANALYSE DES CAS D'ÉCHECS OBSERVÉS LORS
DES ÉTUDES D'ÉVALUATION DES COMBINAISON
THÉRAPEUTIQUE A BASE DE DÉRIVÉS D'ARTÉMISININE
(CTA) ARTÉMÉTHER+LUMÉFANTRINE (AL) ET
ARTÉSUNATE+AMODIAQUINE (ASAQ) EN
CÔTE D'IVOIRE DE 2009-2016**

Soutenue publiquement le02 Mai 2019.....

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Madame SAWADOGO DUNI, Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Monsieur MENAN EBY IGNACE HERVE, Professeur Titulaire
Assesseurs	: Madame SANGARE-TIGORI BEATRICE, Maître de Conférences Agrégé
	: Madame BARRO-KIKI PULCHERIE, 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 Ag IRIE-N'GUESSAN Amenan

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag DEMBELE Bamory

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

Mmes AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.

Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien

Toxicologie

GBASSI K. Gildas

Chimie, Physique Générale

INWOLEY Kokou André

Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba

Pharmacognosie

M. KOUADIO Kouakou Luc

Hydrologie, Santé Publique

Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle

Pharmacologie

MM. MALAN Kla Anglade

Chimie Analytique, 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
MM.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
Mme	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismaël	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M.	DJOHAN Vincent	Parasitologie – Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	MANDA Pierre	Toxicologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM.	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM.	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	Santé Publique
M.	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie-Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM.	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M.	KOAME Denis Rodrigue	Immunologie
Mme	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM.	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie

4- ASSISTANTS

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique

	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique et Thérapeutique
	COULIBALY Songuigama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
	DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie Clinique et Thérapeutique
Mmes.	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM.	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie Clinique et Thérapeutique
	KOFFI Kouamé	Santé Publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mmes	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM.	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 C.	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	TANOAH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie Hospitalière
Mme	TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Santé Publique - Biostatistiques
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique

Mmes TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM. YAO Jean Simon N'Ghorand	Chimie Générale
YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
YEHE Desiree Mariette	Chimie Générale
ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes 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 OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feue POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

MM.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM.	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 DÉPARTEMENTS
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'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
	APETE-TAHOU Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	ZABA Flore Sandrine	Assistante

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

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	YAYO Sagou Eric	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Assistante
	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 de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé

	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusèbe	Maître-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maître-Assistante
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maître-Assistante
	BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S.	Maître-Assistante
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Maître-Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Maître-Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Maître-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KAMAGATE Tairatou	Assistant
	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
	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KPAIBE Sawa André Philippe	Maître-Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Assistante
	TRE Eric Serge	Assistant
	YAO Adjoa Marcelle	Assistante
	YAO Jean Simon N'Ghorand	Assistant
	YEHE Desiree Mariette	Assistante

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	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
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
	KASSI Kondo Fulgence	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	VANGA-BOSSON Henriette	Maître-Assistante
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOI-BEDIA Valérie	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, 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-Assistante
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
	ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
	LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche

N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
TUO-KOUASSI Awa	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeur	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	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

Professeur	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal .	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	EFFO Kouakou Etienne	Maître-Assistant
	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	DOFFOU Oriadje Elisée	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

TIADE-TRA BI Marie Laure

Assistante

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	DIAKITE Aïssata	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	MANDA Pierre	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI Béatrice	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	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
	KOUAME Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant

DÉDICACES

*« BÉNIS LE SEIGNEUR, Ô MON ÂME, BÉNIS SON
NOM TRÈS SAINT, TOUT MON ÊTRE !*

*BÉNIS LE SEIGNEUR, Ô MON ÂME, N'OUBLIE AUCUN
DE SES BIENFAITS ! »*

PSAUME 102,1-2

*Toutes les lettres ne sauraient trouver
les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la
gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que...
Je dédie cette thèse...*

A MON SEIGNEUR ET MON DIEU

Merci Seigneur pour cette grâce que tu me fais d'être au service de mes frères afin de leur communiquer un peu de toi.

Tu es celui qui au début de ce chemin m'a ouvert à la grâce de la foi sans laquelle le cap du tronc commun n'aurait pu être franchi.

Tu es celui grâce à qui les difficultés inhérentes à cette formation ont pu être franchies.

Donne-moi d'œuvrer, dans mon travail, pour la plus grande gloire de ton nom !

Merci à toi père pour la joie qui envahit mon cœur en ce jour

A toi gloire, louange, puissance et magnificence aux siècles des siècles

Amen !

A JÉSUS-CHRIST LE RESSUSCITE

A tes côtés, mon assurance est totale.

Donne-moi de toujours rester chrétien et d'être au service des autres pour la plus grande Gloire de ton Nom.

A MA MERE, LA TRES SAINTE VIERGE MARIE

« Faites tout ce qu'il vous dira ! »

Toi maman qui sais voir les besoins de tes enfants, les porter à ton fils tout en restant discrète. Tu es celle qui m'a toujours protégé et obtenu les grâces dont j'avais besoin pour franchir chaque étape de cette formation.

Merci d'être ma mère pour toujours ! Reçois aujourd'hui mon hommage et toute ma reconnaissance !

A MON PERE KOUAME EHOUMAN JEAN

Je ne pouvais espérer meilleur appui et meilleur soutien que ce dont tu m'as gratifié toute ma vie.

Ce travail est le fruit de tous tes sacrifices consentis à mon égard, et je ne peux que te le dédier.

Que la paix, la joie et l'amour du Seigneur soient sur toi !

A MA MERE KOUAME NEE ESSAN MALAN BRA YVONNE

Merci de m'avoir donné la vie et la joie, merci pour ta présence et ton soutien. Ton courage et ta détermination ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Merci pour tous les conseils que tu m'as prodigué !

Que l'auguste mère de Dieu te comble toujours de son affection !

A MES FRERES ET SOEURS, RACHEL, MARCELINE, FLORENCE, INGRID, MARIE-FRANCE, MARTHE, BRUNO.

Merci à tous pour votre amour et votre soutien, puisse le Seigneur nous garder toujours unis dans son amour !

A FEUE MA SŒUR EHOUMAN AYE ESTELLE JULIE

Tu as été pour moi une source de motivation, un exemple dans le travail et un modèle de vie. Je te dédie tout spécialement ce travail pour tous ces moments passés ensemble et en reconnaissance pour tout ce que tu m'as transmis.

A TOUS MES ONCLES, TANTES, COUSINS, COUSINES, NEVEUX ET NIECES

Merci pour vos prières et vos soutiens. Que le Seigneur vous le rende au centuple !

A MA BINOME ET AMIE FRY SANDRINE EMMA

Merci pour le soutien que tu m'as apporté et continue de m'apporter de bien de manière. Les mots à eux seuls ne sauraient exprimer toute ma reconnaissance et mon affection.

Puisse le Seigneur te combler de succès, de joie et de bonheur.

À MON GROUPE D'ÉTUDE

Silue Ezéchiél, Kouame Francoise, Kouame Cyrielle, Kouame-Akpegni Audrey, Kouadio Elodie, Kouakou Anatole, Komenan Marie Faustine, Guene Aminata. Merci pour ces moments de partage.

Que le Seigneur vous accorde santé, prospérité et bonheur.

À MES AMIS DE LA PHARMA 3.5 (35ème) PROMOTION DE L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES,

Je vous dédie ce travail en souvenir des bons moments passés ensemble.

Que Dieu vous bénisse.

À TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE JE N'AI PU CITER

Que ce travail soit pour vous un vrai motif de fierté.

REMERCIEMENTS

**A MON MAITRE, MON DIRECTEUR DE THESE, LE
PROFESSEUR MENAN EBY I. HERVE**

Vous êtes pour moi un exemple de rigueur et d'efficacité sans pareil.

Un chrétien pratiquant engagé et intègre.

Vous nous avez accordé de travailler avec vous sur cette thèse, grand merci.

Merci pour tout.

J'espère avoir répondu à vos attentes.

Que Dieu vous bénisse et vous comble de ses bienfaits.

**A Dr TANOH-BEDIA VALERIE, ASSISTANTE AU
DEPARTEMENT DE PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE**

Pour votre précieuse contribution à la réalisation de ce travail.

Que Dieu vous bénisse et vous comble de ses bienfaits.

**A Dr KRAIDI-MESSOU MARIE, TITULAIRE DE LA
PHARMACIE YRIS D'ABOBO**

Docteur, vous m'avez accueilli comme stagiaire au départ mais j'ai fini par être l'un de vos enfants. Merci pour vos conseils et soutien.

Que Dieu vous bénisse.

AUX DOCTEURS,

KADJO TOKHOUT EVRAD PHARMACIE DE LA PAIX ;

COULIBALY MOUNIRATOU PHARMACIE TEHOVA ;

KONIN BOUAFFON PIERRE PHARMACIE DE LA CITE SIR ;

DAH OLGA MOUSSOKORO PHARMACIE DU MARCHE D'ANYAMA.

Merci infiniment pour l'expérience acquise auprès de vous.

Que Dieu vous bénisse.

AU PERE AYIBE DJANGO MARC ALAIN

Merci révérend Père pour votre soutien spirituel et vos conseils qui toujours m'apportent réconfort et assurance.

Que Jésus bénisse votre sacerdoce.

AUX FRERES DE LA CSS (CONGRÉGATION DES SACRÉS STIGMATES DE NOTRE SEIGNEUR JÉSUS-CHRIST)

*Flavio, Ambroise, Justin, Jean, Anselme, Pierre, Paul, Marcel, Félix,
Marius, Honoré, Dieudonné, Barthélemy, Hugues, Valentin, Régis,
Charles, Parfait, Aimé, Bonaventure....*

Jésus est notre solution !

**A TOUS LES ENSEIGNANTS DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES,**

Merci à vous de m'avoir transmis votre savoir durant toutes ces années.

**AU PERSONNEL ADMINISTRATIF ET TECHNIQUE DE L'UFR
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES,**

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

A MON ÂINÉ DR KOUACOU MAURICE GABIN

Merci de nous avoir aidés à passer le cap du tronc commun par ton expérience et par tes enseignements. Puisse le Seigneur faire de toi un excellent chirurgien et un très bon enseignant.

A MON ÂINÉ ET FRERE DR KPATA SERGE

Grand merci à toi pour tes conseils, ta disponibilité. Puisse le Seigneur faire de toi un très bon médecin.

A MES GRANDS-FRERES ET CONSEILLERS,

Dr MIEZOU EVRAD, Dr ABO JEAN MARIE, Dr KEI KIAN,

Dr KASSI DAMIEN, Dr CAMARA EMILE

Je vous ai observés, et j'ai beaucoup appris. Recevez mes remerciements du fond du cœur pour vos conseils et pour l'exemple que vous avez été pour moi.

A MES AMIS ET FRERES

Dr Kouakou Raymond, Dr Boussou Koffi, Soumahoro Jean-Claude, Effoussou Bertrand, Sorho Charlène, Akinde Julie, Bamba Aminata, Berthé Massara, Amangoua Anita, Assi Dorine...

Merci pour votre aide et votre amitié.

A MES AMIS ET CONFRERES

Kouakou Donald, Kouakou Elvis, Kouakou Maxime, Konan Franck, Konan Armand, Kassi Joris, Koulia charles, Moro Victorien, Lobile Yannice, Fofana Marus, Kouame Mathurin, Diomandé Gouamo, Djobi Djo Raoul, Morou Marus, Gohogbeu Alain, Acheffon Janequin, Adjobi Charity, Yavo Myriam, Koffi Paule, Aka Léandre, Elloko Sophie, Adoté Florida, Konan Claire, Gueu Yasmine, Amani Marie Ange, Sobro Larissa, Kotchi Carole...

Merci pour notre amitié. Je suis très fier de vous avoir à mes côtés.

Que Dieu bénisse nos projets !

**A TOUT LE PERSONNEL DE LA PHARMACIE DU MARCHE
D'ANYAMA, DE LA PHARMACIE DE LA CITE SIR, DE LA
PHARMACIE YRIS, DE LA PHARMACIE TEHOVA ET LA
PHARMACIE DE LA PAIX**

Merci pour votre collaboration.

Que DIEU vous bénisse !

**A TOUS LES ETUDIANTS DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

Chers camarades, tous mes vœux de plein succès dans vos entreprises.

**A LA CCEP (COMMUNAUTE CATHOLIQUE DES ETUDIANTS
EN PHARMACIE)**

Fier d'avoir été membre de cette famille.

Merci pour votre soutien.

A TOUS CES ANONYMES

Vous avez été les bras de notre Dieu plein d'amour et de miséricorde, il ne vous oubliera pas, car lorsque vous avez fait du bien à l'un de ses frères, c'est à lui que vous l'avez fait.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

À NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

Madame le Professeur SAWADOGO DUNI

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

Chère Maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse et ce, malgré vos nombreuses occupations.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

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

Que Dieu vous bénisse.

À NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur MENAN EBY I. HERVE

- ✓ *Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;*
- ✓ *Chef du Département de Parasitologie-Mycologie-Zoologie-Biologie Animale ;*
- ✓ *Docteur en Pharmacie, diplômé de l'Université de Cocody ;*
- ✓ *Docteur en Parasitologie et Mycologie de l'Université de Montpellier I ;*
- ✓ *Directeur du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les maladies opportunistes (CeDReS) ;*
- ✓ *Ancien interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993) ;*
- ✓ *Lauréat du prix PASRES-CSRS des trois meilleurs chercheurs ivoiriens 2011 ;*
- ✓ *Vice-président de la Société Africaine de Parasitologie ;*
- ✓ *Vice-président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP ;*
- ✓ *Ex président de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie.*

Cher Maître,

Malgré vos nombreuses obligations, vous nous avez fait le grand honneur d'accepter, sans aucune hésitation, de conduire ce travail.

L'encadrement de tout instant dont nous avons bénéficié de votre part nous a permis de mener ce travail à son terme.

Ce travail, je l'espère aura répondu à vos exigences de scientifique averti.

Veuillez trouver ici, cher Maître, toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

Que Dieu vous garde encore longtemps.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le Professeur SANGARE-TIGORI BEATRICE

- ✓ *Professeur en Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny) ;*
- ✓ *Docteur en pharmacie ;*
- ✓ *Titulaire d'un Doctorat (PhD) en Toxicologie ;*
- ✓ *Experte en Toxicologie et Produits Pharmaceutiques près les Tribunaux de Côte d'Ivoire ;*
- ✓ *Pharmacien analyste au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP) ;*
- ✓ *Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de Valorisation de la Pharmacopée Africaine (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny) ;*
- ✓ *Titulaire du DESS de Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny) ;*
- ✓ *Membre de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI) ;*
- ✓ *Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX) ;*
- ✓ *Membre de la Société Française de Toxicologie (SFI) ;*
- ✓ *Présidente du conseil central 3 de l'Ordre National des Pharmaciens de Côte d'Ivoire.*

Chère Maître,

Votre humilité et surtout votre sens élevé de la perfection nous ont guidé dans le choix de votre personne.

Nous vous remercions sincèrement pour votre disponibilité et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de participer à ce jury.

Que Dieu vous bénisse.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le Professeur BARRO-KIKI PULCHERIE

- ✓ *Maître de conférences Agrégé de Parasitologie Mycologie au Département de parasitologie-Mycologie-Zoologie-Biologie Animale de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Félix Houphouët-Boigny ;*
- ✓ *Docteur en Pharmacie diplômé de L'Université de Cocody ;*
- ✓ *Docteur en Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny ;*
- ✓ *Biologiste des hôpitaux, titulaire de plusieurs CES, d'un DEA de biologie humaine tropicale ;*
- ✓ *Chef-adjoint du laboratoire de Biologie et de Recherche Médicale à l'Institut National de Santé Publique, Adjamé ;*
- ✓ *Responsable de l'Unité de Parasitologie Mycologie au Laboratoire de Biologie et de Recherche Médicale à l'Institut National de Santé Publique, Adjamé ;*
- ✓ *Ancienne Interne des hôpitaux d'Abidjan ;*
- ✓ *Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie ;*
- ✓ *Membre de la société Ivoirienne de Parasitologie.*

Chère Maître,

Nous vous remercions sincèrement pour votre disponibilité et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de participer à ce jury.

Que Dieu vous bénisse.

SOMMAIRE

	Page
<u>LISTE DES ABRÉVIATIONS</u>	XXXIV
<u>LISTE DES TABLEAUX</u>	XXXV
<u>LISTE DES FIGURES</u>	XXXVI
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE</u>	4
<u>DEUXIEME PARTIE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE</u>	60
<u>CHAPITRE I : MATÉRIEL ET MÉTHODES</u>	61
<u>CHAPITRE II : RÉSULTATS</u>	67
<u>CHAPITRE III : DISCUSSION</u>	94
<u>CONCLUSION</u>	102
<u>RECOMMANDATIONS</u>	105
<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	107

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AL	: Artéméter+Luméfantrine
ASAQ	: Artésunate+Amodiaquine
CTA	: Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés de l'Artémisinine
DHFR	: Dihydrofolate réductase
DHPS	: Dihydroptéroate synthétase
ECT	: Echec Clinique Tardif
EPT	: Echec Parasitologique Tardif
ETP	: Echec Thérapeutique Précoce
ETT	: Echec Thérapeutique Tardif
FS	: Frottis Sanguin
GE	: Goutte Epaisse
GPARC	: Global Plan for Artemisinin Resistance Containment
INF	: Interferon
ITT	: Intention de traiter
Tpz/μL	: Trophozoïtes par microlitre
MSHP	: Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique
MSLS	: Ministère de la Santé et de la Lutte contre le Sida
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
PP	: per-protocole
QBC	: Quantitative Buffy Coat
RCPA	: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate
TDR	: Tests de Diagnostic Rapide
TNF	: Tumor Necrosis Factor

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Médicaments antipaludiques	42
Tableau II: Classification des réponses au traitement	58
Tableau III: Comparaison des deux groupes thérapeutiques à l'inclusion	70
Tableau IV: Réponse thérapeutique à J14 et J28 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2012 avant correction par PCR.	76
Tableau V: Réponse thérapeutique à J14 et J28 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2012 après correction par PCR	77
Tableau VI: Réponse thérapeutique à J14 et J28 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2012 avant correction par PCR.	78
Tableau VII: Réponse thérapeutique à J14 et J28 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2012 après correction par PCR.	80
Tableau VIII : Réponse thérapeutique à J28 et J42 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2013-2016 avant correction par PCR.	82
Tableau IX : Réponse thérapeutique à J28 et J42 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2013-2016 après correction par PCR.	83
Tableau X : Réponse thérapeutique à J28 et J42 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2013-2016 avant correction par PCR	84
Tableau XI : Réponse thérapeutique à J28 et J42 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2013-2016 après correction par PCR.	86
Tableau XII : Réponse thérapeutique à J28 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2016 avant correction par PCR.	88
Tableau XIII : Réponse thérapeutique à J28 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2016 avant correction par PCR.	89
Tableau XIV : Réponse thérapeutique à J28 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2016 après correction par PCR.	91
Tableau XV : Réponse thérapeutique à J28 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2016 après correction par PCR.	92

LISTE DES FIGURES

Figure 1: <i>Plasmodium</i> à divers stades, aspects sur frottis minces.....	14
Figure 2: <i>Plasmodium knowlesi</i> à divers stades de développement	16
Figure 3: Cycle évolutif de <i>Plasmodium</i>	20
Figure 4: <i>Anophèle</i> femelle prenant son repas sanguin	22
Figure 5: Carte de la population exposée au risque de paludisme par pays en 2019.....	26
Figure 6 : Confection pratique du frottis sanguin et de la goutte épaisse	38
Figure 7: Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de <i>Plasmodium falciparum</i>	46
Figure 8: Diagramme de flux des patients de l'étude de 2009-2012 avec groupe de randomisation	68
Figure 9: Diagramme de flux des patients de l'étude de 2013-2016 avec groupe de randomisation.	69
Figure 10: Evolution de la température moyenne par groupe thérapeutique.	72
Figure 11: Evolution de la température moyenne par groupe thérapeutique.	73
Figure 12: Evolution de la densité parasitaire moyenne par groupe thérapeutique.	74
Figure 13: Evolution de la densité parasitaire moyenne par groupe thérapeutique.	75
Figure 14: Estimation de survie de Kaplan-Meier non corrigée par PCR pour la période de 2009-2012.....	79
Figure 15: Estimation de survie de Kaplan-Meier corrigée par PCR pour la période de 2009-2012.....	81
Figure 16: Estimation de survie de Kaplan-Meier non corrigée par PCR pour la période de 2013-2016.....	85
Figure 17: Estimation de survie de Kaplan-Meier corrigée par PCR pour la période de 2013-2016.....	87
Figure 18: Estimation de survie de Kaplan-Meier non corrigée par PCR pour la période de 2000-2016.....	90
Figure 19: Estimation de survie de Kaplan-Meier corrigée par PCR pour la période de 2009-2016.....	93

INTRODUCTION

Endémie parasitaire majeure, le paludisme est la parasitose tropicale la plus répandue dans le monde. Il constitue un réel problème de santé publique de par son ampleur et sa gravité dans les pays tropicaux et principalement en Afrique sub-saharienne. En 2018, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait à environ 219 millions de cas de paludisme dont 92% se sont produits dans la zone Afrique de l'OMS, avec un nombre de décès estimé à 435 000 [53].

En Côte d'Ivoire, comme dans la plupart des pays africains, le paludisme est un véritable problème de santé publique. La lutte contre cette parasitose passe nécessairement par la prise en charge rapide et correcte des cas de paludisme et la promotion des méthodes de prévention individuelles et collectives.

Les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine (CTA) sont utilisées depuis 2005 en Côte d'Ivoire dans la prise en charge thérapeutique du paludisme simple selon les recommandations de l'OMS. L'arrêté ministériel N° 024/CAB/MSHP pris le 12 Janvier 2007 a introduit les CTA dans le protocole national. Cet arrêté ministériel fera l'objet de trois (03) modifications, la première par l'arrêté n°144/MSHP/CAB du 23 septembre 2010, la deuxième par l'arrêté n°109/CAB/MSLS du 14 juillet 2014 et la troisième par l'arrêté n°0190/CAB/MSHP du 27 novembre 2018 portant actualisation du schéma thérapeutique et préventif du paludisme en Côte d'Ivoire et qui recommande en première intention les CTA suivantes : **Artésunate+Amodiaquine ou Artéméther+Luméfántrine ou Dihydroartémisinine+Pipéraquine par voie orale**[17 ; 18 ; 19].

Malheureusement, cette prise en charge thérapeutique se heurte à l'émergence et à l'expansion de la résistance de souches de *Plasmodium* aux antipaludiques, même pour les molécules réputées efficaces. L'apparition de la résistance en Asie du Sud-est a amené l'OMS à mettre en place le plan d'action mondial pour endiguer la résistance à l'artémisinine (GPARC) [79].

Ce plan recommande, entre autres, aux différents programmes nationaux de luttres contre le paludisme (PNLP) des zones d'endémies de surveiller

régulièrement (tous les 2 ans) l'efficacité et la tolérance des CTA utilisées dans leur pays. C'est ainsi que depuis leur introduction dans le protocole national, plusieurs études ont été réalisées et ont montré l'efficacité de ces CTA utilisées pour le traitement du paludisme simple. Cependant, selon plusieurs praticiens interrogés, l'association Artéméther+Luméfantrine (AL) entraînerait plus de rechutes que l'association Artésunate+Amodiaquine (ASAQ). Ainsi, une analyse plus précise des données agrégées permettra d'accroître la puissance statistique afin de trouver un résultat significatif. L'objectif général de cette étude était d'analyser et de comparer les cas d'échecs observés lors des études d'évaluation de l'efficacité des CTA (AL versus ASAQ) en Côte d'Ivoire de 2009-2016.

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

- ✚ Présenter le profil sociodémographique, clinique et parasitologique des patients à l'inclusion ;
- ✚ Analyser les taux d'échec thérapeutique avant et après PCR pour la période de 2009 à 2016 ;
- ✚ Comparer les taux d'échecs thérapeutiques des associations Artéméther+Luméfantrine et Artésunate +Amodiaquine pour la période de 2009 à 2016.

Notre travail sera présenté en 2 grandes parties. La première sera consacrée à la revue de la littérature sur le paludisme, tandis que la seconde partie de type expérimentale, comportera les résultats de notre étude, la discussion qui en découle ainsi que la conclusion et les recommandations.

Première partie :
REVUE DE LA
LITTÉRATURE

I. DEFINITION

Le paludisme (du latin palus = marais) ou malaria (de l'italien mal'aria = mauvais air) est une parasitose due à un protozoaire hématozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis par la piqûre de la femelle d'un moustique infesté, l'anophèle, qui représente le seul vecteur de la maladie [20].

II. HISTORIQUE

L'origine du paludisme a été longtemps admise comme pouvant correspondre à celle de la lignée des hominidés africains constituée de deux branches: celle de l'Homme et celle des grands singes (gorille, chimpanzé, orang-outang, bonobos). Toutefois, la découverte de l'agent du paludisme, *Plasmodium falciparum* chez le cercopithèque (*Cercopithecus nictitans*), un petit singe africain issu d'une lignée antérieure à celle des hominidés, signerait une origine bien avant l'apparition de l'Homme [63].

Mais, les premières traces écrites de la maladie remontent à l'antiquité:

- en Chine, 2700 ans avant Jésus Christ avec le Nei Ching (canon de la littérature chinoise) où l'empereur Huang Ti symbolise le paludisme par un dragon à 3 têtes: la première est le marteau pour les maux de tête, la deuxième est le seau d'eau glacée pour les frissons et la troisième est le diadème de fer porté au rouge pour la fièvre;
- en Egypte, autour de 1600 ans avant Jésus Christ avec le papyrus d'Ebers qui mentionne des fièvres associées à une splénomégalie, descriptions confirmées par l'analyse des rates de momies qui sont hypertrophiées;
- en Inde, les Veda (textes de la connaissance) font état des fièvres paludiques et les médecins **CHARAKA** et **SUSHRUTA**, probablement autour du V^e siècle avant Jésus-Christ, en font une description et lui associent la piqûre de moustique [24].

Autour du V^{ème} siècle avant Jésus-Christ, Hippocrate réalise les premières descriptions cliniques des symptômes des fièvres intermittentes palustres avec la triade classique “frisson-sueur-fièvre” selon des séquences (périodicité) quotidiennes, tierces ou quartes et les lie à certaines conditions climatiques et environnementales.

Au II^{ème} siècle avant Jésus-Christ, les Grecs et les Romains ont révélé une corrélation étiologique entre les fièvres intermittentes et la proximité des marécages [24].

Au cours de notre ère (après Jésus-Christ), des découvertes scientifiques importantes sur le paludisme vont apparaître au niveau biologique et thérapeutique.

- Au niveau biologique

En 1878, l'hématozoaire du paludisme fut découvert par **CHARLES-LOUIS-ALPHONSE LAVERAN** (1^{er} prix Nobel français de médecine en 1907), médecin militaire français en Algérie. Cette découverte fut confirmée par ce dernier à Constantine (Algérie) en 1880 par l'observation d'une exflagellation. Il démontre la nature parasitaire de l'affection en détectant l'agent pathogène (des éléments pigmentés sous formes de croissants, de sphères, de flagelles dans les globules rouges) dans le sang des patients atteints de fièvre intermittente: le *Plasmodium*, qu'il appellera «*Oscillaria malariae*» [3; 38].

De 1885 à 1897, en Italie, les travaux de **MARCHIAFAVA**, **CELLI**, **GOLGI**, **GRASSI**, **WELCH** et **FATELLI** confirment l'origine parasitaire de la maladie et l'identité spécifique des parasites. Ils découvrent les trois premières espèces:

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

En 1897, **RONALD ROSS** (prix Nobel de médecine 1902), médecin de l'armée britannique travaillant en Inde, prouve le rôle des moustiques dans la transmission du paludisme.

En 1898, les italiens **GRASSI** et **BIGNAMI** confirment la thèse de **ROSS** et démontrent que l'anophèle femelle est le vecteur de la maladie [24 ; 3 ; 38].

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

En 1948, **SHORT** et **GARNHAM** découvrent l'étape intra-hépatique du développement du parasite dans l'organisme humain.

En 1976, **TRAGER** et **JENSEN** réussissent la culture *in vitro* de *Plasmodium falciparum*.

En 1980, **KROTOSKI** publie la mise en évidence par immunofluorescence d'hypnozoïtes, forme intermédiaire latente entre sporozoïte et schizonte intra-hépatique, responsable des rechutes tardives observées dans le paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* [38 ; 57].

Une cinquième espèce plasmodiale, *Plasmodium knowlesi*, a été découverte en 1930 chez un macaque par **KNOWLESS** et **DAS GUPTA** à Calcuta en Inde. C'est seulement autour des années 1960 que seront décrits des cas de transmission humaine. Après plusieurs observations d'infestation naturelle de l'homme dans certains pays d'Asie du Sud-est, *P. knowlesi* sera admis comme 5^{ème} espèce plasmodiale humaine en 2004 [39 ; 72].

- Au niveau thérapeutique

En 1630, au Pérou, **DON FRANCISCO LOPEZ**, prêtre jésuite découvre les vertus de l'écorce du quinquina appelé « l'arbre à fièvre » grâce aux indiens incas qui l'utilisaient pour des vertus antipyrétiques avant que le paludisme et le parasite qui le provoque ne soient clairement identifiés [67].

En 1820, les pharmaciens **PIERRE JOSEPH PELLETIER** et **JOSEPH BIENAIME CAVENTOU** isolent et identifient chimiquement l'alcaloïde actif du quinquina: la quinine. Ils ne font pas breveter leur procédé, et cette générosité leur vaudra le titre de "bienfaiteurs de l'humanité".

Vers 1932, **FRANÇOIS CLEMENT MAILLOT** codifie son emploi dans les fièvres intermittentes en précisant les modalités du traitement curatif et son usage à titre prophylactique lors de l'exploration et la conquête de l'Afrique notamment la campagne d'Algérie [24 ; 67].

En 1891, **ERLICH** et **GUTTMAN** observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène.

En 1926, le premier antipaludique de synthèse est obtenu: la Primaquine, une 8-amino-quinoléine.

En 1934, **ANDERSA** synthétisa des dérivés 4-amino-quinoléines dont la sentoquine et la chloroquine. En cette même année, l'Amodiaquine fut synthétisée et constitua, avec la chloroquine, la base de la thérapeutique antipalustre.

En 1944, **CURD et coll.** mettent en évidence l'activité antimalarique de certains biguanides dont le proguanil.

En 1939, **PAUL HERMANN MÜLLER** (prix Nobel de médecine 1948) établit les propriétés insecticides du DDT (dichloro diphenyl trichloro-éthane).

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

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

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

En 1972, à Pékin le pharmacologue **YOUYOU TU** et son équipe mettent en évidence l'activité antiplasmodiale d'un extrait d'*Artemisia annua* L., l'artémisinine ou qinghaosu [24 ; 38 ; 78].

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 Agents pathogènes

III.1.1 Taxonomie

Les plasmodies sont des parasites unicellulaires, polymorphes qui appartiennent:

- au règne des Protistes;
- au sous-règne des Protozoaires (*Protozoa*);
- au phylum des *Apicomplexa*;
- à la classe des Sporozoaires (*Sporozoa*);
- à la sous-classe des *Coccidia*;
- à l'ordre des *Eucoccidiidia*;
- au sous-ordre des *Haemosporina*;
- à la famille des *Plasmodiidae*;
- au genre *Plasmodium* [37].

Dans ce genre, Cinq (5) espèces parasitent l'homme. Il s'agit de:

- *Plasmodium falciparum*;

- *Plasmodium vivax*;
- *Plasmodium ovale*;
- *Plasmodium malariae*;
- *Plasmodium knowlesi* [72; 37].

Récemment, un cas de contamination humaine par *Plasmodium cynomolgi*, parasite d'origine simienne, a été rapporté en Malaisie [74].

III.1.2 Particularité des espèces plasmodiales du paludisme humain

III.1.2.1 *Plasmodium falciparum*

Plasmodium falciparum est l'espèce la plus redoutable puisque responsable de l'accès palustre grave potentiellement mortel et la plus largement répandue, notamment dans les régions tropicales. Elle est responsable d'une fièvre tierce maligne.

Son cycle exo-érythrocytaire dure 7 à 15 jours. La schizogonie érythrocytaire dure habituellement 48 heures, parfois moins, et s'effectue presque exclusivement dans les capillaires viscéraux et principalement encéphaliques.

Sa longévité est de 2 mois en moyenne, mais peut atteindre 6 mois voire 1 an.

Cette espèce évolue en une seule tenue sans rechutes à distance. Sa complication principale est le neuropaludisme [15 ; 77].

Les critères de diagnostic sont les suivants (**figure 1**):

- il parasite toutes les hématies quel que soit l'âge, la taille ou la forme;
- les hématies parasitées ne sont pas hypertrophiées;
- les trophozoïtes, en forme d'anneaux, apparaissent fins et graciles et, peut y en avoir plusieurs à l'intérieur d'une cellule (polyparasitisme);

- certains trophozoïtes peuvent avoir deux noyaux (binucléés);
- 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, croissant ou faucilles, d'où le nom de cette espèce plasmodiale;
- des taches de Maurer peuvent être présentes dans les hématies parasitées [77 ; 23].

III.1.2.2 *Plasmodium malariae*

Sa distribution géographique est clairsemée. On le retrouve en Afrique et en Asie. Il est à l'origine d'une fièvre quarte bénigne à recrudescence tardive.

Son cycle exo-érythrocytaire dure 18 à 40 jours.

La schizogonie érythrocytaire dure 72 heures.

Sa longévité est grande de 10 à 20 ans, et est due à la réactivation de formes érythrocytaires latentes (pas d'hypnozoïtes) qui s'exprimeraient à l'issue d'une intervention abdominale telle qu'une splénectomie. Sa complication principale est une néphropathie quartane pouvant entraîner une insuffisance rénale grave [15 ; 77].

Ses critères diagnostiques sont les suivants (**figure 1**):

- les hématies parasitées sont, en général, de vieilles hématies, et elles sont de petite taille, de forme normale présentant parfois de fines granulations de Ziemann;
- le trophozoïte est de forme annulaire et peut paraître ovale, avec un pigment malarique abondant et précoce, de coloration jaune-brun;

- les formes en bandes équatoriales 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 [77 ; 23].

III.1.2.3 *Plasmodium ovale*

Il sévit seulement en Afrique intertropicale et provoque une fièvre tierce bénigne. L'incubation est en moyenne de 15 jours, mais peut durer 4 ans. On peut observer des rechutes à distance (ou les incubations longues) avec la présence d'hypnozoïtes [15 ; 77].

Ses critères diagnostiques sont les suivants (**figure 1**):

- le trophozoïte jeune est de couleur bleu foncé avec un gros noyau rouge après coloration au MGG. En vieillissant, il grossit et se déforme sans toutefois prendre l'aspect amiboïde. Le trophozoïte âgé ressemble à ceux de *P. malariae*, mais est nettement plus grand;
- le schizonte est ovale, situé au centre de l'hématie et possède 8 à 12 noyaux en moyenne;
- le gamétocyte est ovoïde avec un gros noyau et de nombreuses granulations de James;
- les hématies parasitées sont hypertrophiées, frangées et ovalisées contenant de nombreuses granulations de Schüffner [77 ; 80].

III.1.2.4 *Plasmodium vivax*

Moins répandu, *Plasmodium vivax* est responsable d'un paludisme généralement bénin, avec rechutes à distance. Il est à l'origine d'une fièvre tierce bénigne [15 ; 77]. Mais des formes létales ont été récemment décrites dans des proportions non négligeables [30].

Son cycle exo-érythrocytaire dure 10 à 20 jours et peut atteindre 9 à 10 mois.

Sa schizogonie érythrocytaire dure 48 heures.

Sa longévité est de 3 à 4 ans et est due aux hypnozoïtes.

Plasmodium vivax était précédemment inféodé uniquement aux sujets Duffy positif: l'antigène Duffy sur la paroi de l'érythrocyte était nécessaire à la pénétration du mérozoïte *P. vivax*. Il était considéré comme exceptionnel chez les sujets mélanodermes [15 ; 77]. Mais récemment, *P. vivax* a émergé chez les individus Duffy négatif dans certains pays africains allant de Madagascar à la Mauritanie et également en Amérique du Sud. Ainsi, le groupe Duffy ne pourrait conférer une protection absolue contre *P. vivax* [42 ; 82]. C'est l'espèce la plus fréquente en Afrique du nord, en Asie du sud-est et en Amérique du sud [15 ; 77].

Les critères diagnostiques sont les suivants (**figure 1**):

- 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 [77 ; 23].

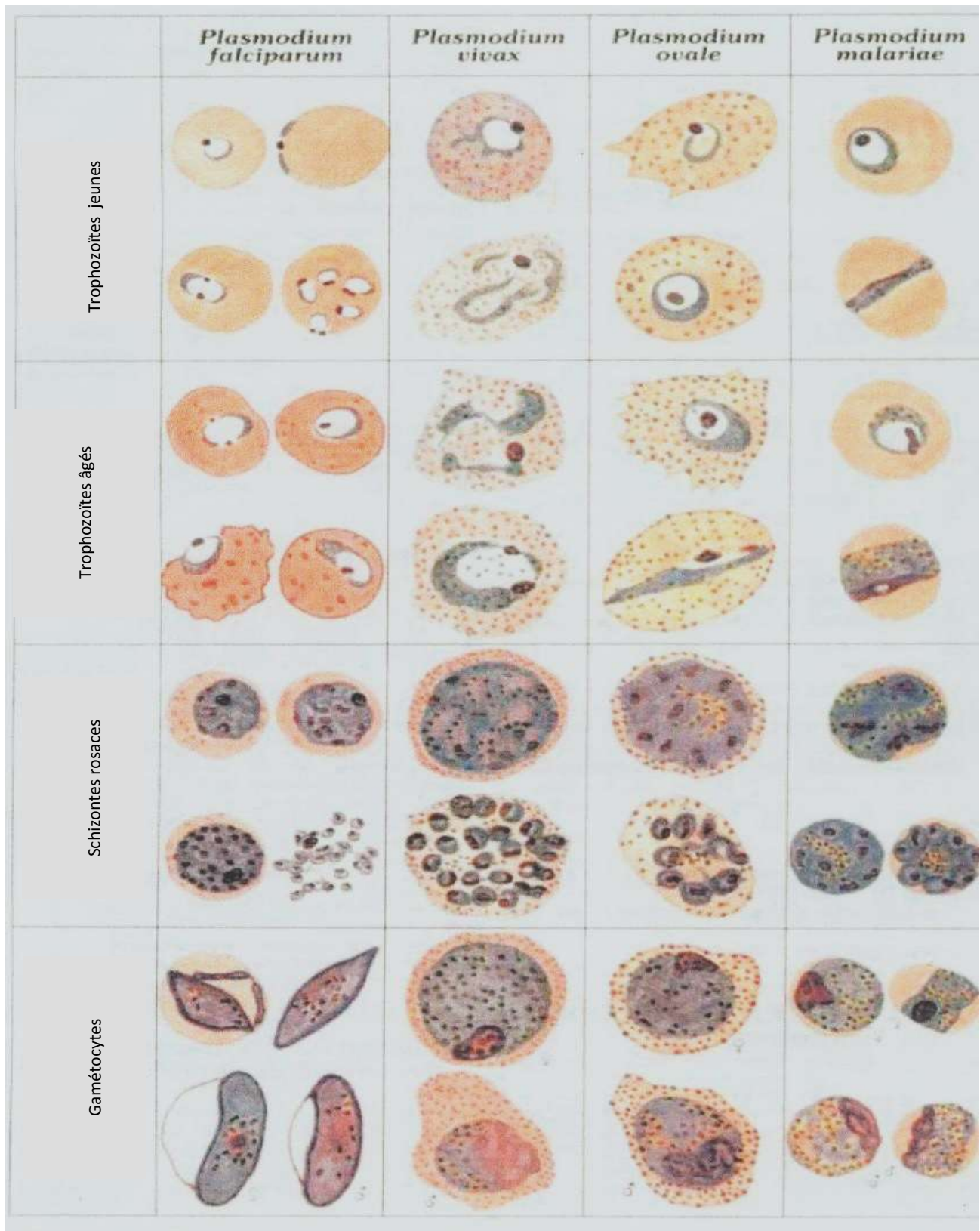


Figure 1: *Plasmodium* à divers stades, aspects sur frottis minces [23]

III.1.2.5 *Plasmodium knowlesi*

Il a une localisation circonscrite en Asie du sud-est et provoque une fièvre quotidienne. Cette espèce ne développe pas d'hypnozoïtes dans le foie, ni de rechutes à distance. Des formes létales ont été observées avec cette espèce [39 ; 72]. Les sujets Duffy négatif sont protégés vis-à-vis de *Plasmodium knowlesi* car leurs érythrocytes sont dépourvus de DARC (Duffy Antigen Receptor of Chemokine), récepteurs naturels à des agents du paludisme tels que *P. vivax* et *P. knowlesi* [31].

Les critères diagnostiques sont:

- les hématies parasitées sont de forme normale, arrondie, pas élargie, pas déformée;
- tous les stades parasitaires sont rencontrés dans le sang périphérique;
- le polyparasitisme est possible (2 ou 3 parasites dans l'érythrocyte);
- le trophozoïte jeune en forme d'anneau possède un cytoplasme dense avec 1 ou 2 voire 3 noyaux à l'intérieur;
- le trophozoïte âgé possède un cytoplasme dense, légèrement amiboïde et irrégulier, forme en bande avec un pigment brun-foncé;
- le schizonte mûr occupe tout l'érythrocyte avec 10 à 16 noyaux dispersés ou regroupés en grappes de raisin et des pigments dispersés ou réunis en une seule masse;
- le gamétocyte arrondi, compact, occupe toute l'hématie avec des pigments dispersés ou réunis en une seule masse [72].

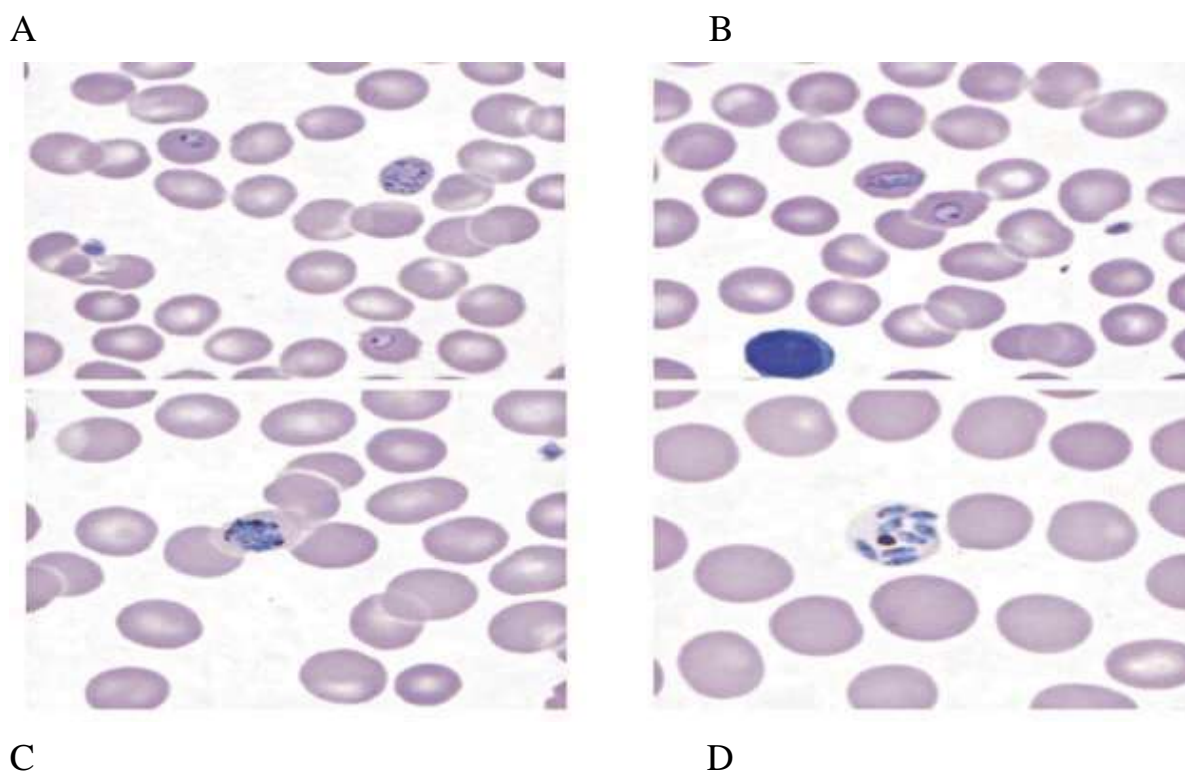


Figure 2: *Plasmodium knowlesi* à divers stades de développement.

(A) Trophozoïte en anneau et érythrocyte polyparasité. (B) Trophozoïtes en bande. (C) Gamétocyte. (D) Schizonte [39].

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 quasiment semblables à ceux de *P. malariae*; ce qui a occasionné des erreurs de diagnostic notamment dans les régions endémiques où coexistent *P. knowlesi* et les autres espèces [39 ; 72 ; 6].

Au microscope, *P. knowlesi* est facilement confondu avec *P. malariae*, ce qui est gravissime car, contrairement à ce dernier, il peut être létal pour l'homme [6]; mais heureusement il est sensible aux médicaments usuels utilisés dans le paludisme à *P. malariae*, notamment la chloroquine [39].

Actuellement, la méthode de choix permettant de réaliser un diagnostic sûr de *Plasmodium knowlesi* est la PCR (Polymerase Chain Reaction) [6].

III.1.3 Cycle évolutif de l'agent pathogène

Le cycle de développement de tous les *Plasmodium* humains est essentiellement le même. Il comprend une phase asexuée (ou schizogonique) qui se déroule chez l'Homme et une phase sexuée (ou sporogonique) qui se développe chez l'anophèle femelle. [83]. La phase asexuée comprend une phase pré ou exo-érythrocytaire ou hépatique ou tissulaire et une phase érythrocytaire ou endo-érythrocytaire (**figure 3**).

III.1.3.1 Cycle asexué ou schizogonique chez l'homme

Le cycle du parasite fait suite à l'inoculation par l'anophèle femelle de formes infestantes (sporozoïtes) lors de son repas sanguin [14].

- La phase exo-érythrocytaire

Cette phase a lieu dans le foie et est asymptomatique. Elle débute après la piqure de l'anophèle femelle infestée, qui inocule à l'Homme sain des sporozoïtes fusiformes au cours de son repas sanguin. Les sporozoïtes inoculés ne restent dans la circulation sanguine qu'une demi-heure au plus. Certains sont détruits par les phagocytes mais les autres gagnent le foie, pénètrent dans les hépatocytes et se transforment en cryptozoïtes. Ces cryptozoïtes se multiplient par division nucléaire pour former des schizontes pré-érythrocytaires (intrahépatiques) qui se développent en quelques jours (*P. knowlesi*: 4 jours; *P. falciparum*: 5,5-7 jours; *P. vivax*: 6-8 jours; *P. ovale*: 9 jours; *P. malariae*: 14-16 jours).

Après plusieurs divisions nucléaires successives, chaque noyau s'individualise en s'entourant d'un fragment de cytoplasme pour donner un mérozoïte. Le schizonte mûr éclate et libère des milliers de mérozoïtes dans le sang. La période pré-patente est la période entre l'infestation et la détection d'une parasitémie sanguine. Elle dure au minimum moins de 5 jours pour *P. knowlesi*, 9 à 10 jours pour *P. falciparum*, 11 à 13 jours pour *P. vivax*, 10 à 14 jours pour *P. ovale* et 15 à 16 jours pour *P. malariae*. Certains sporozoïtes n'évoluent pas directement en

schizonte pré-érythrocytaire; ils entrent dans une phase dormante (hypnozoïte) qui peut durer plusieurs mois. Ils sont responsables des rechutes tardives. *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. knowlesi* ne forment pas d'hypnozoïtes [39 ; 83 ; 14].

- La phase érythrocytaire

Les mérozoïtes pénètrent par effraction dans les hématies (par invagination de la membrane cellulaire en formant une vacuole parasitophore) et se transforment en trophozoïtes. Les trophozoïtes se nourrissent d'hémoglobine et produisent un pigment malarique, l'hémozoïne qui est substance pyrogène [83 ; 14]. Après une période de croissance, le trophozoïte âgé subit plusieurs divisions nucléaires et se transforme en schizonte endo-érythrocytaire qui évolue pour donner un schizonte mature ou corps en rosace. C'est la schizogonie endo-érythrocytaire. Au stade de schizonte mature, les érythrocytes éclatent et libèrent les mérozoïtes, avec l'hémozoïne. L'éclatement des rosaces est synchrone à l'apparition de la fièvre et des autres signes cliniques du paludisme. Cette schizogonie érythrocytaire dure 24 heures pour *P. knowlesi*, 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et 72 heures pour *P. malariae*. Les mérozoïtes libérés vont parasiter d'autres hématies saines entraînant une augmentation progressive de la densité parasitaire dans le sang. Après plusieurs cycles schizogoniques, certains mérozoïtes vont se transformer en éléments sexuels ou gamétocytes (mâle et femelle). Ces derniers ne vont continuer leur développement que s'ils sont ingérés par un anophèle femelle. Le délai entre l'infestation et l'apparition des signes cliniques correspond à la période d'incubation. Elle dure moins de 6 jours pour *P. knowlesi*, 12 jours pour *P. falciparum*, 15 jours à 6-12 mois pour *P. vivax*, 17 jours ou plus pour *P. ovale* et 28 jours ou plus pour *P. malariae* [39 ; 83 ; 14].

III.1.3.2 Cycle sexué ou sporogonique chez l'anophèle

L'anophèle femelle ingère des trophozoïtes, des schizontes, des rosaces et des gamétocytes lors de son repas sanguin chez un paludéen. Seuls les gamétocytes (forme sexuée du *Plasmodium*) 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 au niveau de sa face externe formant l'oocyste, dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. L'oocyste mature ou sporocyste éclate et libère les sporozoïtes qui migrent préférentiellement dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle. Lors d'un repas sanguin ultérieur, l'anophèle inocule les sporozoïtes au sujet sain, et le cycle recommence [83 ; 14].

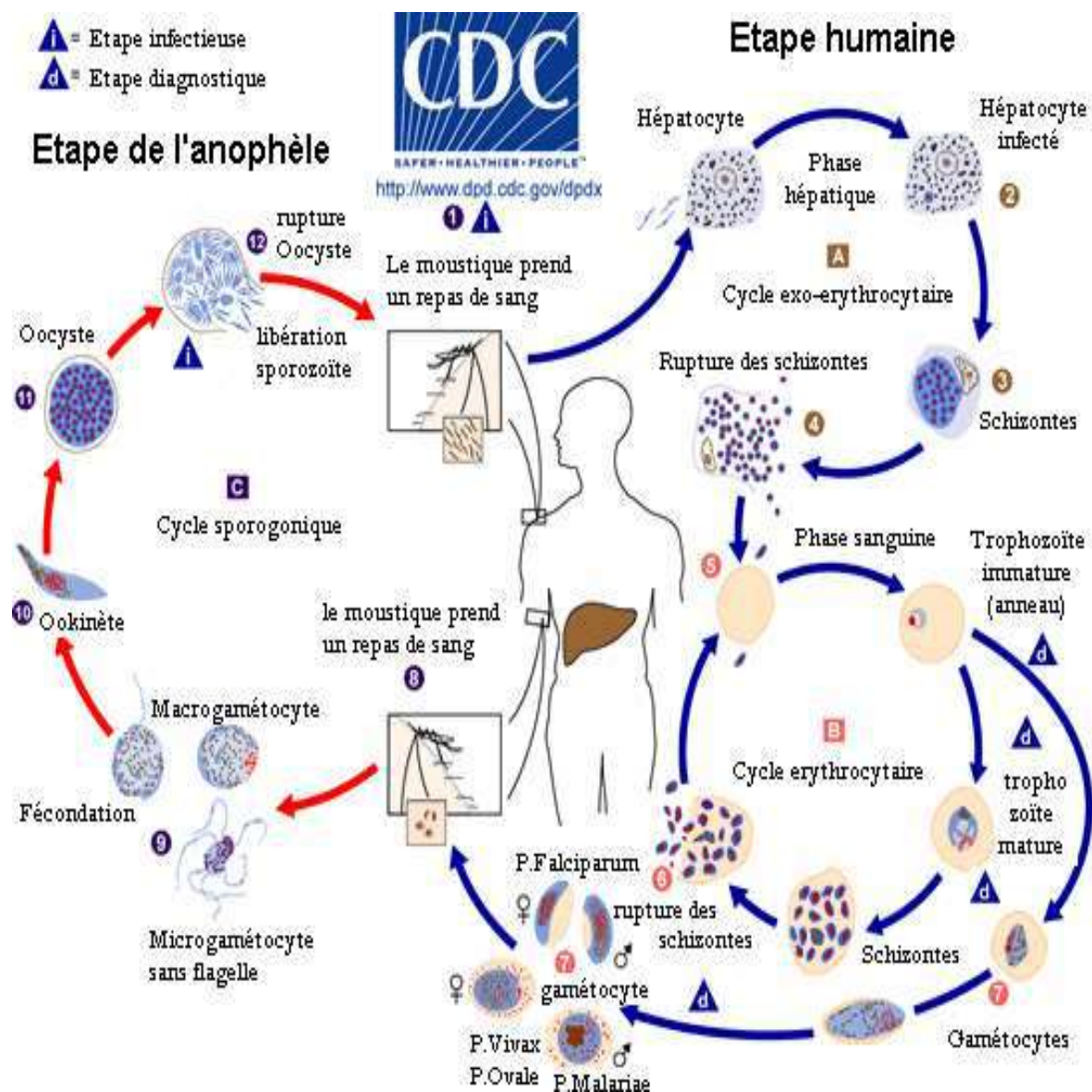


Figure 3 : Cycle évolutif de *Plasmodium* [25;14]

III.2 Agents vecteurs et modes de transmission

III.2.1 Agents vecteurs

L'agent vecteur du paludisme est l'anophèle femelle qui appartient:

- au règne Animal;
- au sous-règne des Métazoaires;
- au phylum des *Arthropoda* (Arthropodes);
- au sous-phylum des *Tracheata*;
- à la classe des Insectes;
- à la sous-classe des Ptérygotes;
- à l'ordre des *Diptera* (Diptères);
- au sous-ordre des Nématocères;
- à la famille des *Culicidae*;
- à la sous-famille des *Anophelinae*;
- au genre *Anopheles* [10 ; 60].

En Afrique subsaharienne, les principaux vecteurs sont:

- *Anopheles funestus*;
- *Anopheles gambiae s.s*;
- *Anopheles arabiensis* [60 ; 1].

En Côte d'Ivoire, la diversité bioclimatique du sud forestier au nord savanicole induit des faciès de transmission variés. Plusieurs travaux réalisés par le passé dans le pays ont montré l'implication d'*Anopheles gambiae* principalement dans la transmission du paludisme. Ce profil ne se détache pas de celui reconnu

en zone de forêt et de savane humide d'Afrique tropicale où *Anopheles gambiae* est le vecteur majeur du paludisme [1].



Figure 4: Anophèle femelle prenant son repas sanguin [10]

III.2.2 Modes de transmission

Dans les conditions naturelles, la transmission du paludisme se fait principalement du sujet infesté, avec ou sans signe clinique, au sujet réceptif par la piqure infestante de l'anophèle femelle le soir et surtout la nuit (figure 4).

Les autres modes de transmission à savoir l'inoculation lors d'une transfusion ou lors d'une injection avec du matériel souillé par du sang contenant les parasites et la transmission de la mère à l'enfant (congénitale) restent mineurs et n'influencent pas l'épidémiologie.

Dans une zone donnée, le niveau de transmission nécessite des conditions climatiques, telles que le régime des précipitations, la température et l'humidité (température $> 18^{\circ}\text{C}$ pour *P. falciparum* et $> 16^{\circ}$ pour *P. vivax*) et d'altitude (< 1500 m en Afrique); d'où la notion de stabilité du paludisme [5 ; 8].

Le paludisme instable est caractérisé par une transmission brève et épisodique, une vie de l'anophèle brève, peu de prémunition et une forte mortalité à tout âge.

Quant au paludisme stable, il est caractérisé par une transmission prolongée, une circulation anophélienne pérenne, un anophèle anthropophile et à espérance de vie longue, une prémunition rapide, mais une mortalité infantile importante [5].

III.3 Surveillance épidémiologique

Certains indices permettent de suivre l'évolution épidémiologique du paludisme et de réaliser une classification. Ce sont:

- l'indice splénique (IS): pourcentage de sujets examinés porteurs d'une splénomégalie notamment la proportion d'enfants de 2 à 9 ans ayant une splénomégalie;
- l'indice plasmodique (IP): pourcentage de sujets examinés présentant des *Plasmodium*. Il est mesuré chez les enfants d'âge compris entre 2 à 9 ans.

Ces deux premiers indices permettent une classification des zones d'endémie:

- Zone hypo-endémique: $IS < 10\%$, $IP < 10\%$;
- Zone méso-endémique: $IS = 11\% - 50\%$, $IP = 10\% - 50\%$;
- Zone hyper-endémique: $IS = 51\% - 75\%$, $IP = 51\% - 75\%$;
- Zone holo-endémique: $IS > 75\%$, $IP > 75\%$ [64].

D'autres indices sont également recensés:

- l'indice gamétocytaire qui mesure le pourcentage de personnes examinées ayant des gamétocytes dans le sang et permet de connaître le potentiel infestant d'une population vis-à-vis du vecteur;
- l'indice sporozoïtaire qui donne la proportion d'anophèles femelles examinées ayant des sporozoïtes dans les glandes salivaires et l'indice oocystique qui donne le pourcentage des anophèles femelles présentant des oocystes;

- l'indice d'inoculation entomologique (I.I.E) qui mesure l'intensité de la transmission (nombre de piqûres infectantes reçues par personne et par unité de temps) [8 ; 64].

Le poids du paludisme sera également estimé par:

- la prévalence des infections plasmodiales (nombre d'individus infectés),
- l'incidence des infections (nombre de nouvelles infections par unité de temps),
- la densité parasitaire moyenne et la multiplicité moyenne des infections (nombre de populations plasmodiales distingué par géotypage dans un échantillon de sang) [64].

III.4 Répartition géographique

La transmission du paludisme est élevée dans toute la zone intertropicale entre le 30^e degré de latitude nord et le 30^e degré de latitude sud [34]:

- en Afrique intertropicale, chaude et humide, abondent les anophèles capables d'assurer en permanence la transmission des hématozoaires dans tous les pays dont la Côte d'Ivoire, sauf le Lesotho. Le paludisme est dû à *P. falciparum* (où il est majoritaire souvent à plus de 90%) et à *P. ovale*, ou plus rarement à *P. malariae*;
- dans l'océan Indien: Madagascar, Archipel des Comores. L'île de Zanzibar connaît une quasi-élimination du parasite;
- en Amérique latine, il y a une diminution globale des cas, sauf au Honduras, en Colombie, en Guyane française et au Surinam. Il y a une forte proportion d'infection à *P. vivax*;
- en Asie: dans tous les pays de l'Asie du sud-est, sauf à Brunei; dans la plupart des pays d'Asie du centre-sud, en particulier Inde, Sri Lanka, Pakistan, Afghanistan, Bangladesh;

- au Proche et au Moyen Orient: dans les pays de la zone, sauf à Bahreïn et au Qatar;
- dans les Caraïbes: en Haïti et en République Dominicaine;
- en Océanie: aux Iles Salomon, au Vanuatu, en Papouasie Nouvelle-Guinée.

Les Départements et Territoires français d'outre-mer sont des pays sans transmission de paludisme (Martinique, Guadeloupe, La Réunion, Nouvelle Calédonie, Polynésie), sauf la Guyane et Mayotte [5 ; 64 ; 34].

En Guyane, *P. falciparum* et *P. vivax* se répartissaient à part égale, mais il y a actuellement une augmentation du nombre de cas à *P. vivax*. A Mayotte, où les cas de *P. vivax* ne représentent que 3%, le paludisme est sous contrôle dans la commune de Bandraboua.

En Europe, le paludisme a été éradiqué et aujourd'hui, on ne parle que du paludisme d'importation et du paludisme des aéroports.

Le nord de l'Amérique est indemne de paludisme [34].

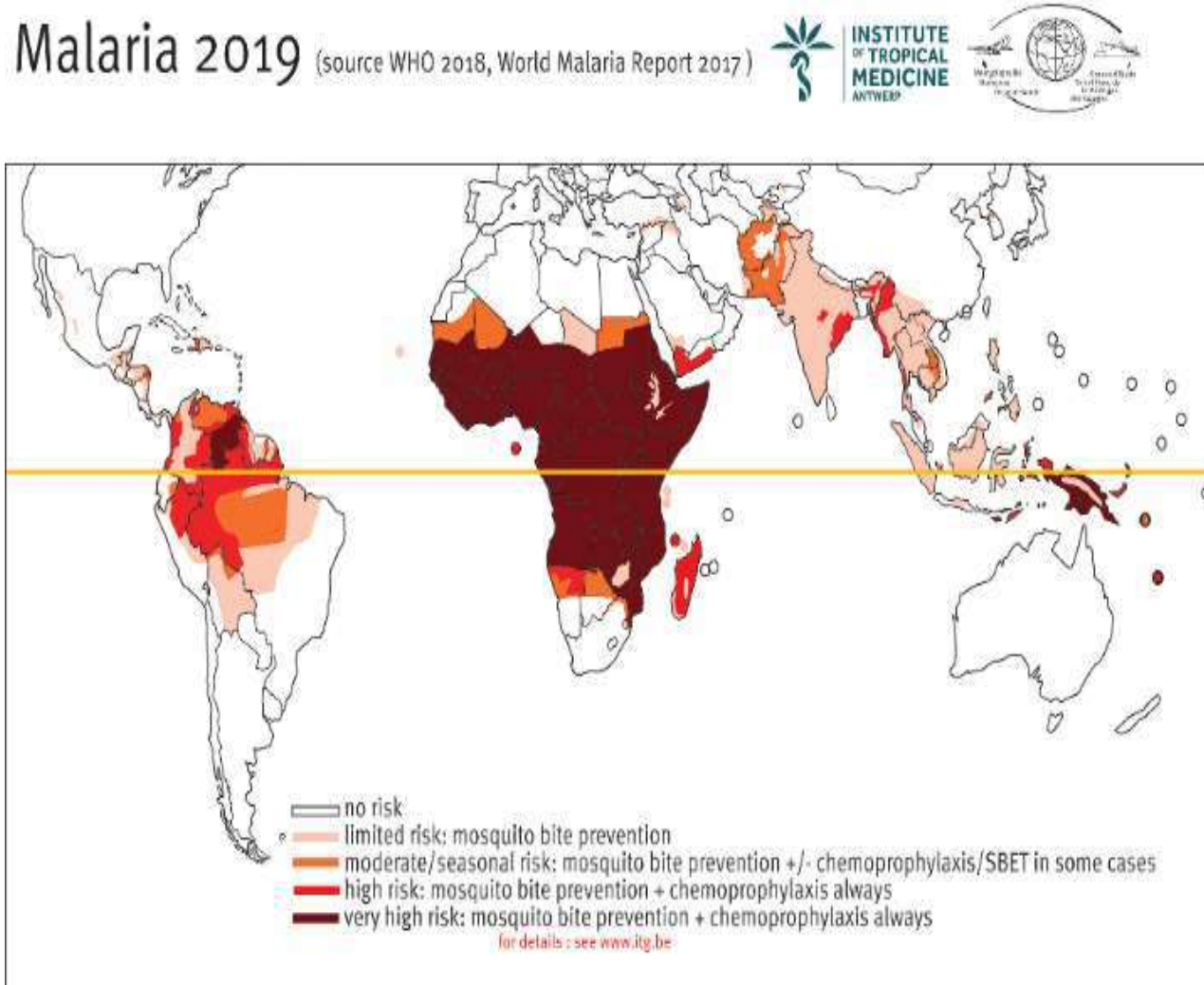


Figure 5: Carte de la population exposée au risque de paludisme par pays en 2019 [34]

IV. IMMUNITÉ DANS LE PALUDISME

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

Deux types d'immunité sont observés dans le paludisme: l'immunité naturelle ou innée et l'immunité acquise [31].

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 intraérythrocytaire;
- et la nature des récepteurs membranaires du GR [31 ; 12].

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.

Les récepteurs membranaires du GR interviennent dans la protection contre le paludisme. Des GR humains dépourvus du groupe Duffy semblent réfractaires à l'invasion par *P. knowlesi* et *P. vivax* [12].

Cependant, le parasite peut éviter la plupart des mécanismes de défense et assurer sa survie chez cet hôte immunologiquement hostile, en changeant la composition antigénique de sa membrane, en se réfugiant dans certaines cellules ou en dérégulant le système immunitaire de l'hôte [31 ; 12].

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 [31].

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 [5].

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 (hémotoxine) 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 [36]. 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 [59].

Les cytokines de type Th1 (TNF- α , IFN-g) favorisent l'insuffisance médullaire, la dysérythropoïèse et l'érythrophagocytose, tandis que les cytokines de type

Th2 (IL-10 et IL-12) semblent prévenir le développement des anémies palustres graves [59 ; 16].

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) [36].

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 [59]. 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 [36]. 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 [59].

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 [5]. A côté de cette triade (fièvre, frissons, sueur), on peut observer également des céphalées, myalgies, anorexie, malaise général et 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 [5 ; 80].

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 (>1/24 heures);
4. prostration;
5. syndrome de détresse respiratoire;
6. ictère;
7. acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l);
8. anémie sévère (Hémoglobine (Hb) < 5g/dl ou Hématocrite (Hte) < 15%);

9. hyper parasitémie ($> 4\%$ chez le sujet non immun, ou $> 20\%$ chez le sujet immun);
10. hypoglycémie ($< 2,2$ mmol/l ou 0,4 g/l);
11. insuffisance rénale (diurèse < 12 ml/kg/24 h ou créatininémie élevée pour l'âge);
12. collapsus circulatoire (TAS < 50 mm Hg avant 5 ans, TAS < 80 mm Hg après 5 ans);
13. hémorragie (digestive, saignements spontanés);
14. hémoglobinurie massive;
15. œdème pulmonaire [5 ; 80].

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* [47].

VI.3 Autres formes cliniques du paludisme

VI.3.1 Paludisme viscéral évolutif

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 [40]. 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 [5].

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

Les symptômes sont limités à une anémie, une asthénie, fièvre modérée et une splénomégalie. La sérologie donne un titre en anticorps très élevé (IgG) [45]. 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* [20 ; 45].

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 [13 ; 21]. Aujourd'hui des études récentes montrent que l'halofantrine, la méfloquine et la luméfántrine, des molécules apparentées à la quinine (famille des amino-alcools), peuvent causer aussi cet accident [13].

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 [21].

La parasitémie est faible ou nulle. Le mécanisme de l'insuffisance rénale est une nécrose tubulaire [13].

La physiopathogénie 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 [13].

VII. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME

Le paludisme est une maladie grave potentiellement mortelle en l'absence d'une prise en charge rapide et appropriée. Son diagnostic est, par conséquent, une urgence médicale. Le diagnostic correct du paludisme est fondé non seulement sur l'histoire complète de la maladie, l'examen clinique, mais aussi sur les examens de laboratoire.

Deux groupes de méthodes sont utilisées:

- le diagnostic de présomption;
- le diagnostic de certitude [68].

VII.1 Arguments indirects de présomption

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 [11].

VII.1.2 Examens sérologiques

La sérologie n'a aucun intérêt dans le diagnostic des accès palustres aigus en raison de l'apparition tardive des anticorps (Ac) antipalustres par rapport à l'émergence des parasites dans le sang [68].

Elle repose sur la mise en évidence dans le sérum d'immunoglobulines spécifiques (IgG ; IgM) de *Plasmodium*. Les antigènes utilisés en routine de biologie clinique ou d'épidémiologie sont ceux des formes asexués du sang.

Les techniques les plus utilisées sont: l'immunofluorescence indirecte (IFI), méthode de référence en raison de sa sensibilité et le test immunoenzymatique ELISA [11]. Les indications:

- en région afro-tropicale, principalement pour le diagnostic du paludisme viscéral évolutif et de la splénomégalie palustre hyper-immune au cours desquelles les anticorps sont à des taux élevés alors que les recherches parasitologiques sont le plus souvent négatives ;
- dans le dépistage des donneurs de sang dans le cadre de la prévention du paludisme post-transfusionnel et dans les enquêtes épidémiologiques pour apporter la preuve d'une infection à *Plasmodium* ;
- dans la recherche vaccinale pour surveiller les anticorps protecteurs [68 ; 11].

VII.1.3 Autres examens biologiques

Ils sont effectués à la recherche:

- d'une hypertransaminasémie marquant une atteinte hépatique,
- d'une hypercréatininémie en faveur d'une insuffisance rénale,
- d'une hypoglycémie,
- d'une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie [11].

VII.2 Diagnostic direct de certitude

La confirmation du paludisme repose sur le diagnostic direct. C'est un diagnostic d'urgence qui consiste à mettre en évidence des formes sanguines de *Plasmodium* [68]. Le sang doit être prélevé le plus tôt possible, avant le début du traitement médicamenteux. Le diagnostic de l'espèce est indispensable à cause des risques de neuropaludisme dû à *Plasmodium falciparum* pouvant conduire à un pronostic sombre [11]. Les moyens diagnostics sont:

- goutte épaisse et frottis sanguin;
- *Quantitative Buffy Coat* (QBC);
- tests de diagnostic rapide;
- technique de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) [68].

VII.2.1 Goutte épaisse (GE) / Frottis sanguin (FS)

L'examen microscopique de la GE et du FS est la technique de référence préconisée par l'OMS. Il a une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour la détection du *Plasmodium* [68].

La goutte épaisse est une technique de micro-concentration de *Plasmodium* (10 à 20 fois par rapport au frottis) sur une petite surface permettant de dépister une parasitémie même faible. Elle peut permettre un contrôle de l'efficacité du traitement antipaludique par le suivi de la parasitémie.

Le frottis sanguin permet le diagnostic rapide et l'identification de l'espèce plasmodiale.

Le diagnostic de l'espèce permet d'apprécier la gravité et la possibilité d'une résistance au traitement, s'il s'agit de *P. falciparum* et de tenir compte d'éventuelles rechutes lorsqu'il s'agit de *P. vivax* et de *P. ovale* [68 ; 11].

L'association de ces deux techniques doit être systématique.

Pour ces techniques, l'échantillon de sang doit être recueilli par ponction veineuse sur tube contenant un anticoagulant (EDTA) ou à partir d'un prélèvement capillaire par piqûre au bout du doigt avec un vaccinostyle stérile [68].

- Technique de réalisation du frottis sanguin (figure 6) [54]:

- déposer une goutte de sang à l'extrémité d'une lame porte-objet propre et dégraissée;
- déposer une seconde lame au contact de la goutte de façon à obtenir un angle d'inclinaison de 45° par rapport à l'horizontal;
- étaler d'un mouvement régulier et continu, le sang sur la première lame;
- confectionner rapidement le frottis et sécher par agitation pour éviter d'avoir des hématies crénelées;
- fixer le frottis par la suite avec du méthanol et colorer au Giemsa dilué au $1/10^{\text{ème}}$ pendant 10 à 15 minutes.

- Technique de réalisation de la goutte épaisse (figure 6) [54]:

- déposer une grosse goutte de sang sur une lame de verre dégraissée;
- étaler régulièrement le sang sur une surface de 1 cm de diamètre, en tournant pendant 2 minutes environ avec le coin d'une autre lame, pour réaliser une défibrination (sang capillaire);
- laisser sécher à la température du laboratoire ou à l'aide d'un sèche-cheveux ;
- colorer pendant 10-15 min à l'aide d'une solution de Giemsa dilué au $1/10^{\text{ème}}$ préparée de façon extemporanée.
- rincer ensuite à l'eau délicatement sur le revers de la lame, afin d'éviter le décollement de la pellicule de sang ;

- laisser sécher sur la paillasse ;
- lire au microscope optique à l'objectif $\times 100$, à immersion.

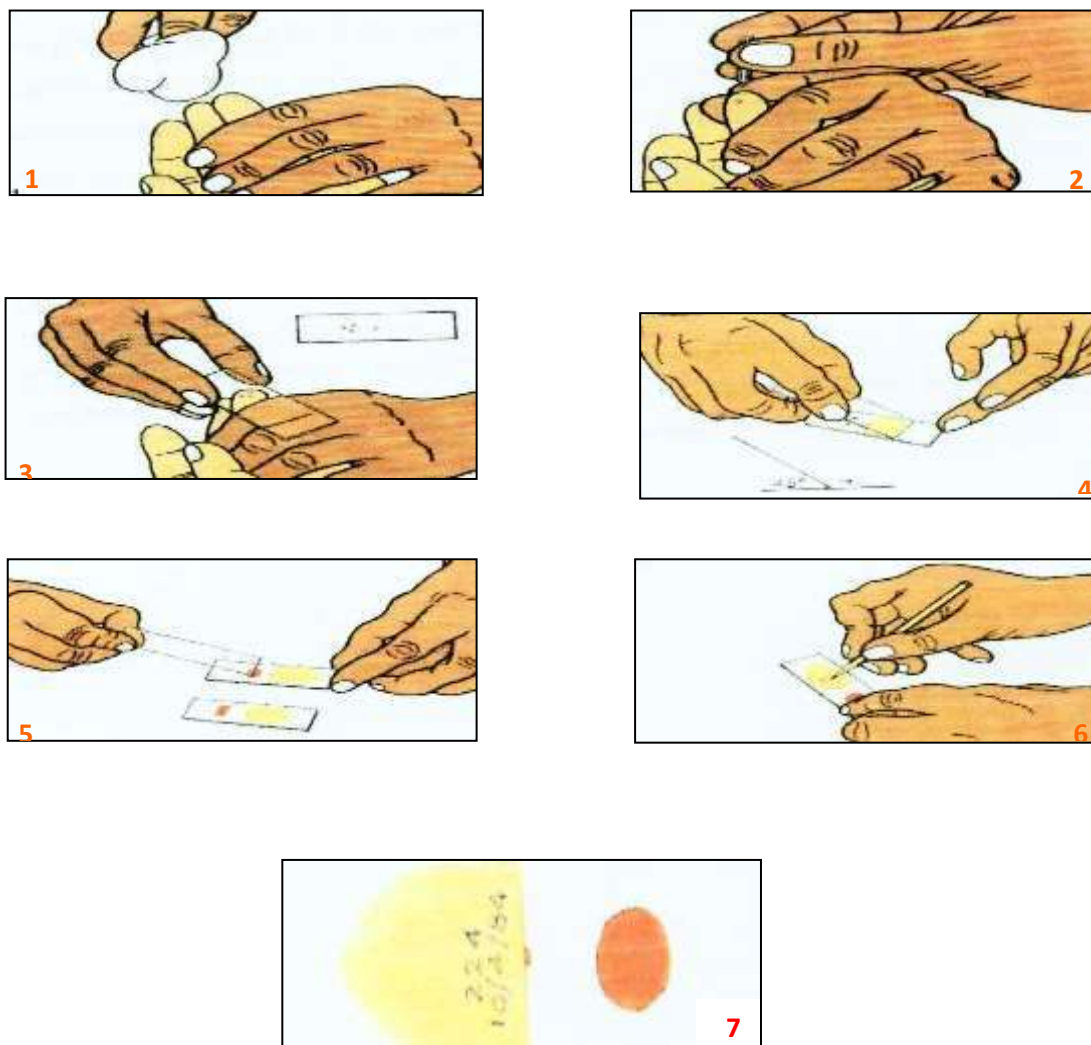


Figure 6: Confection pratique du frottis sanguin et de la goutte épaisse [54]

- | | |
|--|----------------------------|
| 1: Nettoyage du doigt | 2: Piqûre du bout du doigt |
| 3: Dépôt d'une goutte de sang | 4: Réalisation du frottis |
| 5: Réalisation de la goutte épaisse | 6: Etiquetage de la lame |
| 7: Lame mixte correctement réalisée (goutte épaisse et frottis). | |

VII.2.2 QBC Malaria Test ou *Quantitative Buffy Coat*

Le principe de cette technique microscopique de fluorescence repose sur l'utilisation d'un fluorochrome, l'acridine orange, capable de se fixer sur le noyau (ADN) du parasite. La recherche du *Plasmodium* se fait dans 50 µl de sang recueillis dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation (gravimétrie) et lecture au microscope à épifluorescence (lumière ultraviolette). Le QBC est une technique rapide et très sensible (0,1 parasite/µl) [64 ; 68]. Mais, il ne permet pas d'identifier de façon précise l'espèce plasmodiale sauf en cas de présence de gamétocytes en forme de banane caractéristique de *Plasmodium falciparum*. Il nécessite un matériel relativement onéreux [68].

VII.2.3 Tests de diagnostic rapide (TDR)

Les TDR consistent en la détection des antigènes (Ag) plasmodiaux. Ils reposent sur le principe de l'immunochromatographie en utilisant des bandelettes sensibilisées par des anticorps monoclonaux spécifiques détectant des antigènes plasmodiaux [64 ; 68]. Les antigènes détectés sont:

- l'Histidine Rich Protein 2 (HRP2), glycoprotéine spécifique de l'espèce *P. falciparum* est produite par tous les stades érythrocytaires asexués du parasite;
- les lactates déshydrogénase (LDH) et aldolase parasitaires, enzymes glycolytiques communes aux 4 espèces plasmodiales (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*) et détectées à tous les stades sexués et asexués du parasite [68].

Les TDR sont d'exécution rapide, de lecture facile pouvant être réalisés par un personnel peu expérimenté, d'emploi facile, d'un coût accessible, et leur positivité permet une prise en charge adéquate et rapide des patients. En revanche, leur négativité ne doit pas écarter le diagnostic [68 ; 65].

L'avènement des tests de diagnostic rapide ainsi que la diminution des fièvres associées à un *Plasmodium* ont poussé l'OMS à modifier la recommandation de prise en charge pour les patients chez qui le paludisme est suspecté. Ainsi, du traitement présomptif, l'on est passé au traitement antipalustre basé sur un test parasitologique positif. Cette nouvelle stratégie a démontré sa sécurité et a conduit dans une étude pilote à une réduction de la consommation des antipaludiques de plus de 75% [30].

VII.2.4 Polymerase chain reaction (PCR)

La PCR est la technique actuellement la plus sensible qui permet de détecter de très faibles parasitémies de l'ordre de 0,3 parasite/ μ l avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodial en utilisant la PCR quantitative. L'amplification du gène codant pour la petite sous unité 18S de l'ARN ribosomal permet aussi l'identification des espèces plasmodiales en cause en utilisant une "Nested" PCR [68]. Le test de PCR est d'un apport appréciable pour le suivi post-thérapeutique (notamment les essais d'efficacité des médicaments antipaludiques) en permettant de faire la différence entre réinfestation et recrudescence, par l'identification de la souche plasmodiale en cause. Ce test est également utilisé pour l'étude des gènes impliqués dans la résistance aux antipaludiques [64 ; 68 ; 11]. Mais, ses exigences en matériel (sophistiqué), en personnel spécialisé et son coût, font que cette technique est encore réservée aux laboratoires spécialisés [68].

VIII. TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES

VIII.1 Médicaments antipaludiques (Tableau I)

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 à lieu, on distingue deux catégories de substances:

- les schizontocides ou schizonticides;
- les gamétocytocides ou gaméticides [55 ; 62].

Tableau I: Médicaments antipaludiques [33]

Classes	Familles	Molécules (exemples)	Sites et Modes d'action
Antipaludiques Naturels ou d'hémisynthèse		<ul style="list-style-type: none"> Quinine Artémisinine et dérivés 	Gamétocytocides, Schizontocides endoérythrocytaires actifs sur les trophozoïtes endoérythrocytaires de <i>P. falciparum</i>
Antipaludiques de synthèse	<ul style="list-style-type: none"> 4-Aminoquinoléines 	<ul style="list-style-type: none"> Amodiaquine Chloroquine Piperaquine 	Schizontocides sur les formes érythrocytaires du <i>Plasmodium</i>
	<ul style="list-style-type: none"> 8-Aminoquinoléines 	<ul style="list-style-type: none"> Primaquine Tafénoquine 	Gamétocytocides, Schizontocides sur les formes intrahépatiques et endoérythrocytaires
	<ul style="list-style-type: none"> Arylamino-alcools 	<ul style="list-style-type: none"> Halofantrine Luméfantrine Méfloquine 	Schizontocides sur les formes endoérythrocytaires du <i>Plasmodium</i>
	<ul style="list-style-type: none"> Sulfonamides 	<ul style="list-style-type: none"> Sulfamides + Diaminopyrimidines (Sulfadoxine/Sulfaméthop yrazine + Pyriméthamine) Sulfones (Dapsone) 	Schizontocides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydroptéroate synthétase
	<ul style="list-style-type: none"> Diaminopyrimidines Biguanides 	<ul style="list-style-type: none"> Pyriméthamine Proguanil 	Schizontocides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydrofolate réductase
	<ul style="list-style-type: none"> Hydroxy-naphtoquinones 	<ul style="list-style-type: none"> Atovaquone 	Inhibe le transport des électrons dans la mitochondrie, et donc la synthèse de l'ATP
Antibiotiques	<ul style="list-style-type: none"> Cyclines 	<ul style="list-style-type: none"> Tétracyclines Doxycycline 	Schizontocides
	<ul style="list-style-type: none"> Macrolides 	<ul style="list-style-type: none"> Clindamycine Spyramicyne Azithromycine 	Schizontocides

VIII.2 Schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire [19]

Face à l'observation des niveaux croissants de résistances de *P. falciparum* aux antipaludiques usuels, la suppression des monothérapies recommandée par l'OMS et l'importance de la chloroquine résistance en Côte d'Ivoire, le MSHP à travers le PNLP a élaboré un protocole depuis 2005 incluant l'introduction des CTA pour la prise en charge du paludisme.

Les nouvelles directives nationales de prise en charge du paludisme, version révisée datent de novembre 2018 (arrêté N°0190/CAB/MSHP du 27 novembre 2018 portant actualisation thérapeutique et préventif du paludisme en Côte d'Ivoire).

VIII.2.1 En cas de paludisme simple

Le schéma thérapeutique national pour traiter le paludisme simple chez tout patient en dehors de la femme enceinte dans toutes les structures de santé (publiques, confessionnelles et privées) et à tous niveaux de la pyramide sanitaire est le suivant :

Première intention : les combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) ci-après recommandées : Artésunate+Amodiaquine à la posologie de 4 mg/kg/j d'Artésunate et 10 mg/kg/j d'Amodiaquine base ou l'association Artéméther+Luméfantrine à la posologie de 4 mg/kg/j d'Artéméther + 24 mg/kg/j de Luméfantrine ou dihydroartémisinine+pipéraquine phosphate à la posologie de 4mg/kg/jr de dihydroartémisinine et 18 mg/kg/jr de pipéraquine par voie orale pendant 3 jours consécutifs.

En dehors de ces trois CTA, deux autres CTA recommandées par l'OMS et enregistrées en Côte d'Ivoire peuvent être utilisées : Artésunate+Pyronaridine ou Artesunate+Méfloquine par voie orale.

Deuxième intention : en cas d'échec thérapeutique ou de contre-indication au CTA et seulement lorsqu'il n'est pas possible de référer le malade : Quinine par voie orale.

VIII.2.2 Chez la femme enceinte

Le schéma thérapeutique du paludisme simple chez la femme enceinte est le suivant :

Première intention : Quinine par voie orale, quel que soit l'âge gestationnel à la posologie de 25 mg/kg/j en 3 prises pendant 5 à 7 jours.

En cas de non disponibilité de la Quinine orale et uniquement au 2^e ou 3^e trimestre de la grossesse : Artésunate+Amodiaquine ou Artéméter+Luméfantrine ou Dihydroartémisinine+Pipéraquine par voie orale.

VIII.2.3 En cas de paludisme grave

Le schéma thérapeutique du paludisme grave est le suivant :

Première intention : Artésunate injectable par voie intra veineuse

En cas de non disponibilité de Artésunate injectable : Artéméter injectable, par voie intra musculaire (IM) ou Quinine injectable en perfusion intra veineuse.

IX. CHIMIORESISTANCE

IX.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 [62].

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 [62].

IX.2 Historique: chronologie d'émergence et de diffusion de la résistance (figure 7)

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

La chloroquine a fait son apparition après la seconde guerre mondiale, efficace, rapide et bon marché, elle s'est imposée comme un incontournable antipaludique. Cependant, dès les années 1950, la chloroquinorésistance est apparue simultanément le long de la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge et celle entre le Panama et la Colombie. Cette chloroquinorésistance va plus tard se propager dans toute l'Asie du sud-est et l'Amérique du sud, migrer vers l'Afrique orientale dans les années 1970, puis se répandre dans toute l'Afrique dans les années 1990 [61]. 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 [62 ; 81].

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 [49].

Des taux de chloroquinorésistance supérieurs à 25% ont été enregistrés à Abidjan avec les travaux menés par **KONE M.** et **PENALI et coll.**, respectivement en 1988 et 1989. Ce même pourcentage a été observé à Taï avec les travaux de **HENRY et coll.** en 1992. A Aboisso, un taux d'échec thérapeutique de *P. falciparum* à la chloroquine de plus de 50% fut rapporté en 2000 [58]. 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 [25].

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

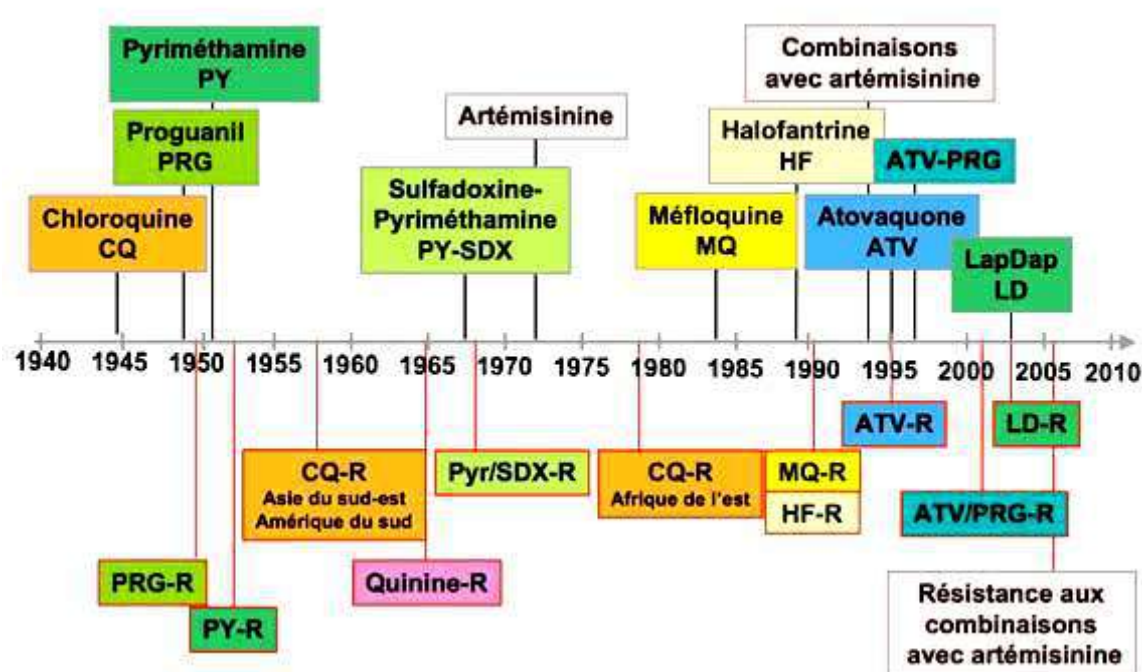


Figure 7 : Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de *Plasmodium falciparum* [62]

IX.3 Mécanisme de résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques

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 [62]. 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* [26].

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

Le gène *pfcr*t 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*t (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 [26]. Il existe plusieurs hypothèses concernant la fonction de *pfcr*t, la protéine de transport de la membrane de la vacuole digestive codée par *pfcr*t.

*pfcr*t mutée pourrait, soit expulser activement la chloroquine de la vacuole digestive, soit altérer le pH vacuolaire [62].

• *P. falciparum* multidrug-resistance 1 gene (*pfmdr 1*)

Le gène *pfmdr* 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 *pfmdr 1* (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 méfloquine, l'halofantrine ou la luméfantrine [26].

• *P. falciparum* dihydrofolate reductase gene (*pfdhfr*)

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

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

La combinaison des mutations Ser108Thr et Ala16Val est associée à la résistance au cycloguanil (métabolite actif du proguanil) sans être associée à la résistance à la pyriméthamine. La combinaison de la mutation Ser108Thr avec

les autres mutations de la DHFR (codons 51, 59 et 164), est généralement associée à une résistance au cycloguanil [26].

• *P. falciparum* dihydroptéroate synthétase gene (*pf dhps*)

La dihydroptéroate synthétase (DHPS) est une autre enzyme de la voie des folates qui est inhibée par les sulfones et sulfamides comme la sulfadoxine et la dapsonne dont elle est la cible moléculaire. Les antifoliniques et les sulfamides agissent à deux niveaux de la même voie métabolique, ce qui explique l'effet synergique qu'ils ont en association. Les mutations Ser436Ala, Ser436Phe, Ala437Gly et Lys540Glu du gène *dhps* confèrent une résistance à la sulfadoxine. La combinaison de la triple mutation *dhfr* Ser108Asn + Asn51Ile + Cys59Arg et de la double mutation *dhps* Ala437Gly + Lys540Glu (quintuple mutation) multiplie le risque de résistance *in vivo* à la sulfadoxine-pyriméthamine par 5 [26].

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

Pf cytb (génomome 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 [26].

• *P. falciparum* sodium/hydrogen exchanger gene (*pf nhe-1*)

pf nhe-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 [26].

• *P. falciparum* multidrug resistance associated protein gene (*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 efflux plus important des folates intraérythrocytaires, diminuant ainsi la compétition entre les folates et la pyriméthamine [26].

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

pfserca code la sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase6 qui avait été identifiée expérimentalement comme une cible possible des dérivés de l'artémisinine. En 2002-2003, la mutation Ser769Asn de ce gène a été trouvée associée à une diminution de la sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* à l'artéméther (concentration inhibitrice 50% >30 nmol/l) en Guyane mais pas au Cambodge ni au Sénégal. Cette mutation n'a pas été trouvée associée à la résistance *in vivo* à l'artésunate à la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande. De plus, ce gène présente une grande diversité génétique qui serait associée à des zones géographiques [26].

• *P. falciparum* tetracycline resistance TetQ gene (*pftetQ*) et *P. falciparum* multidrug transporter gene (*pfmdt*)

pftetQ coderait une protéine de la famille des GTPases et possède des similitudes avec des gènes impliqués dans la résistance de bactéries aux cyclines. *pfmdt* coderait une protéine de transport membranaire de médicaments analogues à la tetracycline resistance protein TetA, 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 [26].

- 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 [4]. Ainsi, un marqueur moléculaire de résistance aux dérivés d'artémisinine est clairement identifié.

IX.4 Facteurs favorisant la survenue et 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 [9 ; 28]. 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 [28]. Ainsi, l'utilisation de faibles doses d'antipaludiques (doses prophylactiques ou infra-thérapeutiques lors d'une automédication notamment), va sélectionner, chez le malade, des parasites asexués résistants. La rapidité de cette sélection est directement proportionnelle à la pression médicamenteuse, au nombre de parasites exposés, au taux de mutation chez les parasites et augmente également avec la longueur de la demi-vie de l'antipaludique utilisé [9 ; 28].

En zone d'endémie palustre, cette sélection va être suivie ou non de l'apparition de la résistance de *P. falciparum* à l'antipaludique, cela dépendant de l'état de l'immunité antipalustre du sujet vis-à-vis de cette espèce.

IX.4.1 Pression 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 [28].

IX.4.2 Mouvements 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 [28].

IX.4.3 Vecteurs anophéliens

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 [62 ; 28]. 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 [28]. Ils interviennent également dans l'apparition de polychimiorésistance, toujours par le phénomène d'hybridation.

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

La composition de cette population varie avec le niveau d'endémie palustre. Dans les zones de forte transmission où l'immunité de prémunition s'acquiert

très tôt, elle est représentée par les nourrissons et les jeunes enfants. En zone de faible transmission où l'immunité s'acquiert très lentement, ou pas du tout, elle est très importante, concernant entre autres les grands enfants et les adultes [9].

IX.5 Méthodes d'évaluation de la chimiorésistance

Quatre approches méthodologiques permettent d'évaluer la chimiorésistance du *Plasmodium* dans une zone géographique donnée. Ce sont les tests d'efficacité thérapeutique ou tests *in vivo*, les tests de chimiosensibilité *in vitro*, les tests moléculaires d'étude des gènes impliqués dans la résistance et les tests de biodisponibilité par dosage des antipaludiques dans le sang du malade [7].

IX.5.1 Tests de chimiosensibilité *in vitro*

Le principe des tests de chimiosensibilité *in vitro* (paludogramme) consiste à mesurer la réponse du *Plasmodium* en culture en présence de concentrations croissantes de médicaments antipaludiques en dehors des contextes pathologiques et immunologiques de l'organisme hôte [11 ; 7]. On distingue:

- les tests optiques dont le micro-test OMS et le semi-micro-test de Le Bras (résultats exprimés en CI50 ou CI90);
- les tests isotopiques dont le micro-test isotopique de Desjardins et le semi-micro-test isotopique de Le Bras et Deloron où les résultats sont donnés en coups par minute (CMP) et l'activité du médicament est exprimé en CI50 ou en CI90;
- les tests colorimétriques notamment le test enzymatique au lactate déshydrogénase (pLDH) de Makler et celui à la protéine riche en histidine 2 (HRP 2);
- le test de cytométrie en flux;
- le test de microfluorimétrie (Picogreen, Sybrgreen) [11; 9].

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

On peut également tester de cette façon de nombreux médicaments expérimentaux (nouveaux antipaludiques de synthèse ainsi que des extraits de plantes à activité antipaludique issus de la pharmacopée traditionnelle). Toutefois, en partie parce que ces tests *in vitro* ne tiennent pas compte des facteurs de l'hôte, la corrélation entre les résultats des tests *in vitro* et *in vivo* n'est pas systématique et n'est pas bien comprise. De plus, les différents isolats plasmodiaux peuvent s'adapter différemment en culture, ce qui peut modifier les résultats du test. Par exemple, si une souche résistante s'adapte moins bien en culture et meurt donc plus tôt, le résultat est une surestimation de sa sensibilité. Les promédicaments, tels que le proguanil, qui doivent être convertis en métabolites actifs chez l'hôte humain ne peuvent être testés, et il est impossible d'évaluer *in vitro* la sensibilité de *P. ovale* et *P. malariae* à cause des difficultés rencontrées pour cultiver ces espèces [9 ; 28 ; 70].

IX.5.2 Tests de résistance *in vivo* ou test d'efficacité thérapeutique

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

Depuis 2001, l'OMS recommande un seul protocole standardisé dans le monde entier dont l'objectif prioritaire est de fournir des données factuelles pour éclairer l'élaboration de lignes directives et/ou de politiques relatives au traitement du paludisme non compliqué. Ainsi, le protocole d'étude de l'efficacité thérapeutique est destiné à déterminer l'efficacité d'un schéma thérapeutique donné dans le but d'établir, s'il conserve son utilité ou s'il doit être remplacé pour le traitement de routine du paludisme non compliqué [55 ; 56].

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 ou de 42 jours aussi bien dans les zones de forte transmission que dans celles de transmission faible à modérée. En cas de suivi de 28 jours, des tests moléculaires devront être réalisés afin de distinguer une recrudescence parasitologique d'une réinfestation. Le seuil de densité parasitaire minimal pour l'inclusion dans un test *in vivo* est habituellement de 2000 trophozoïtes/ μ l de sang en zones de transmission intense et de 1000 trophozoïtes/ μ l en zones de transmission faible à modérée [56].

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 28 à 42 jours selon le mode de suivi.

Au terme du délai imparti pour le suivi patients (28 ou 42 jours), l'évolution clinique et parasitologique du malade, est classée en quatre types de réponses: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA), Echec Thérapeutique Précoce (ETP), Echec Thérapeutique Tardif (ETT) subdivisé en Echec Clinique Tardif (ECT) et Echec Parasitologique Tardif (EPT) [tableau II].

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'antipaludique;
- les troubles d'absorption intestinale et les troubles de métabolisation du médicament [56 ; 75].

Tableau II: Classification des réponses au traitement [56]

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

IX.5.3 Tests moléculaires

Ces dernières années, des tests moléculaires ont été mis au point pour détecter les mutations ou amplifications des gènes plasmodiaux associées à la résistance aux antipaludiques comme moyen supplémentaire d'évaluer le degré de pharmacorésistance. Il s'agit de techniques de biologie moléculaire utilisées pour la mise en évidence des mutations génétiques de l'ADN du parasite responsables de la résistance et la technique communément utilisée est la PCR [7]. 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 [55 ; 7]. 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 [7].

IX.5.4 Tests de biodisponibilité [7]

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

Deuxième partie : **ÉTUDE EXPÉRIMENTALE**

Chapitre I : **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

I. MATERIEL

I.1 Population et sites d'études

La population est constituée de patients issus de quatre études prospectives, comparatives, randomisées ouvertes qui ont été menées sur deux groupes parallèles pris parmi les populations vivant dans les aires sanitaires de Dabakala, Ayamé, Abengourou, San Pedro, Yamoussoukro, Abobo, Man et Korhogo.

La première étude s'est déroulée de novembre 2008 à février 2009 dans l'aire sanitaire de Dabakala au Centre-Est du pays où, auparavant, aucune étude d'efficacité n'avait été conduite depuis plus de 10 ans et l'aire sanitaire d'Ayamé dans le Sud-Est du pays où sont répertoriés les plus forts taux d'échecs thérapeutiques à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine avant leur retrait du protocole de prise en charge du paludisme simple [51].

La seconde étude s'est déroulée de juin 2012 à septembre 2012 dans 3 sites sentinelles, un dans la zone forestière du sud-est dans l'aire sanitaire de la ville d'Abengourou, un dans la zone du littoral et forestière du sud-ouest dans l'aire sanitaire de la ville de San Pedro et un autre dans la zone de transition de forêt dans l'aire sanitaire de la ville de Yamoussoukro.

La troisième étude a couvert trois sites de septembre 2013 à janvier 2014, avec un site au Sud dans la périphérie de la ville d'Abidjan dans la commune d'Abobo, un à l'Ouest du pays dans l'aire sanitaire de la ville de Man et un autre au Nord du pays dans l'aire sanitaire de la ville de Korhogo [51].

La Quatrième étude s'est déroulée en 2016 dans 6 sites sentinelles à savoir Abengourou, San Pedro, Yamoussoukro, Man, Abidjan et Korhogo. L'hypothèse testée était une hypothèse de non infériorité de l'artésunate/amodiaquine versus artéméther/ luméfantrine en termes d'efficacité et de tolérance.

Les patients inclus au cours de l'étude couvrant les aires sanitaires des villes d'Ayamé et Dabakala en 2009, étaient uniquement les enfants âgés de 6 à 59 mois. En 2012, les patients inclus au cours de l'étude couvrant les aires sanitaires des villes d'Abengourou, San Pedro et Yamoussoukro, étaient les enfants d'au moins 2 ans et les adultes. Par contre, en 2013 et 2016, toutes les tranches d'âges, à savoir les enfants de moins de 5 ans, de 5 à 15 ans et de plus de 15 ans ainsi que les adultes, constituaient l'effectif des participants inclus.

❖ Critères d'inclusion

Les critères suivants ont été utilisés pour l'inclusion des participants :

- Goutte Epaisse positive avec une infestation monospécifique à *Plasmodium falciparum* avec une densité parasitaire comprise entre 2000 à 200000 formes asexués/ μ L de sang ;
- Température supérieure ou égale à 37,5°C ou des antécédents de fièvre dans les 24 heures ;
- patients capables de prendre les médicaments par voie orale ;
- Obtention d'un consentement éclairé daté et signé par les patients ou les parents ou le tuteur légal ;
- Assentiment éclairé pour les patients de 12 ans et plus.

❖ Critères de non inclusion :

- Malnutrition sévère ;
- Femme enceintes et mères allaitantes ;
- Signes d'altération de l'état général ou des signes de paludisme grave ;
- Etat fébrile dû à une maladie autre que le paludisme ;
- Antécédents de réaction d'hypersensibilité due à l'association Artéméter+Luméfantrine et/ou Artésunate+Amodiaquine ou à l'un des constituants ;
- Prise d'antipaludique (ou de médicament présentant une activité antiplasmodiale connue) dans la semaine précédant l'inclusion.

I.2 Randomisation et administration des médicaments

Chaque patient inclus dans ces différentes études était randomisé dans chaque groupe thérapeutique de façon aléatoire par tirage au sort pour recevoir, selon leur poids corporel, l'Artésunate+Amodiaquine ou l'Artéméther+Luméfantrine pendant 3 jours. L'administration des médicaments s'est faite par les membres des équipes de recherche ou en leur présence.

Après l'administration, le participant était observé pendant 30 minutes pour détecter un éventuel vomissement. En cas de vomissements avant les 30 minutes, une nouvelle dose était administrée au participant, qui était de nouveau mis en observations pendant 30 minutes suivant l'administration. Le participant ne recevait plus de dose si les vomissements survenaient après les 30 minutes. Si la nouvelle dose administrée était vomie, le participant était exclu de l'étude et bénéficiait dans ce cas d'un traitement par la quinine en perfusion selon les directives du PNLP. Le participant était suivi par l'équipe de recherche jusqu'à la fin de l'étude.

I.3 Outils de collecte

Les données de notre étude ont été recueillies à l'aide des bases de données numériques obtenus auprès des différents investigateurs ayant conduit les différentes études. Il s'agit de :

- Unité de Paludologie de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire en 2009, 2013 et 2016 ;
- Département de parasitologie-mycologie de l'UFR des SPB en 2012 et 2016 ;
- Département de parasitologie-mycologie de l'UFR des SM de Bouaké en 2016.

II. METHODES

II.1 Type d'enquête

Il s'agit de la méta-analyse des données de quatre études d'évaluation de l'efficacité clinique de l'Artéméter+Luméfantrine et de l'Artésunate+Amodiaquine qui se sont déroulées en Côte d'Ivoire de 2009 à 2016, conduites par le Programme National de Lutte contre le Paludisme.

II.2 Procédure et critères de jugement

Procédure

Chaque base de données d'étude CTA a fait l'objet d'un tri réalisé sur la base de la durée du protocole d'investigation, selon que celui-ci était de 28 jours ou de 42 jours. Le tri ayant été effectué, nous avons procédé à la confection de la base de données Excel 2007 de Microsoft qui a servi à notre étude.

Critères de jugements

Nous avons utilisé la classification de la réponse thérapeutique OMS 2003 qui classe les réponses au traitement comme suit:

- Echec Thérapeutique Précoce (ETP);
- Echec Clinique Tardif (ECT);
- Echec Parasitologique Tardif (EPT);
- Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA).

II.3 Méthodes statistiques

Les données recueillies à partir des bases de données numériques des différentes études ont fait l'objet d'une compilation afin d'obtenir une base de données unique avec le logiciel Excel 2007 de Microsoft. L'analyse statistique a été réalisée avec les logiciels, graphpad (Kaplan Meier) et Epi info 7. Les résultats

sont présentés sous forme de tableaux et de courbes. Les comparaisons statistiques ont été réalisées avec un risque d'erreur $\alpha=5\%$.

Les données obtenues ont été classées suivant la durée du protocole d'investigation de 28 jours ou de 42 jours. Le classement ainsi réalisé nous a permis de dégager trois périodes d'études. La première de 2009-2012 avec un protocole d'investigation de 28 jours, la deuxième période de 2013-2016 avec un protocole d'investigation de 42 jours et la troisième de 2009-2016 qui est la compilation des périodes de 2009-2012 (J28) et 2013-2016 (J42) suivant le protocole d'investigation de 28 jours afin d'accroître la puissance statistique et d'obtenir un résultat significatif. L'analyse et la présentation des résultats s'est faite en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP) avant et après correction par PCR.

Chapitre II : **RÉSULTATS**

I. PROFIL D'ESSAI

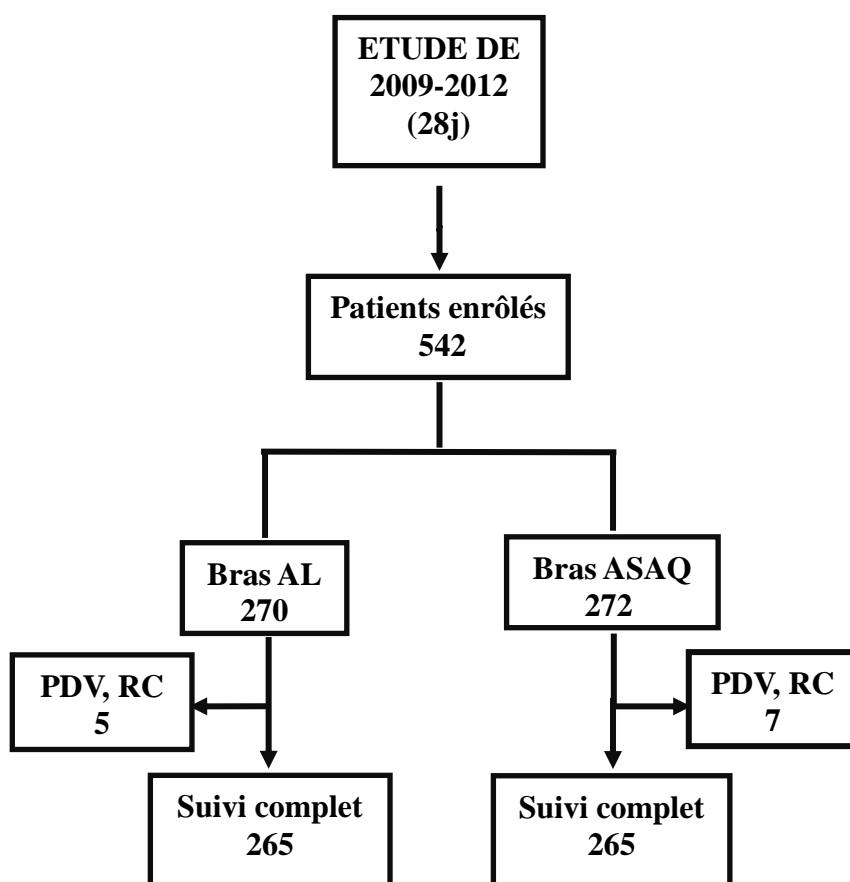


Figure 8: Diagramme de flux des patients de l'étude de 2009-2012 avec groupe de randomisation

AL = Artéméther+Luméfantrine

ASAQ = Artésunate+Amodiaquine

PDV = Perdus de vue

RC = Retrait de consentement

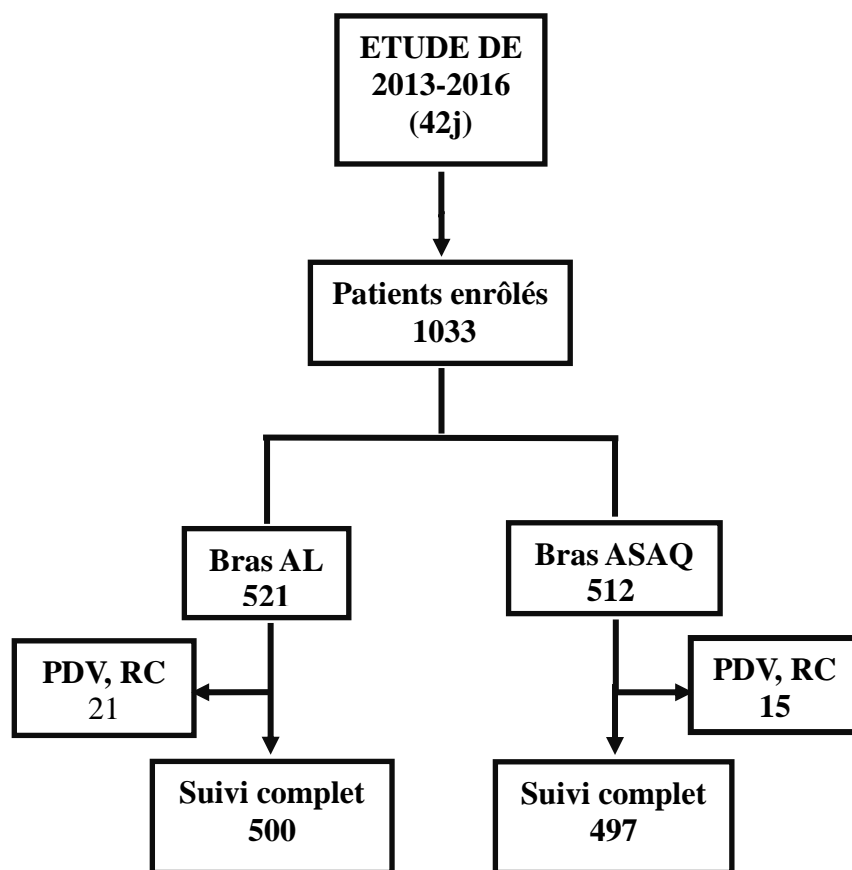


Figure 9 : Diagramme de flux des patients de l'étude de 2013-2016 avec groupe de randomisation

II. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

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

Paramètres	AL	ASAQ	pvalue
2009-2012	N=270	N=272	
Sexe			
Masculin	136	135	
Féminin	134	137	0,987
Sex-ratio (M/F)	1	0,98	
Age (ans)			
- Age moyen (ET) an	5,9(6,6)	6,8(7,3)	
- <5	175	180	
- [5-15[79	71	0,813
- ≥15	16	21	
Température moyenne (ET) °C	38,6(1)	38,8(0,96)	0,993
Poids moyen(ET) kg	19,03(12,49)	19,87(14,65)	0,804
Parasitémie moyenne (ET) trophozoïte/μL	40812(50185)	45186(53479)	0,273
2013-2016	N=521	N=512	
Sexe			
- Masculin	238	257	
- Féminin	283	255	0,872
- Sex-ratio (M/F)	0,8	1	
Age (ans)			
- Age moyen (ET) an	10,8(11,9)	10,7(11,9)	
- <5	180	188	
- [5-15[229	213	0,985
- ≥15	112	111	
Température moyenne (ET) °C	38,4(0,97)	38,4(0,97)	0,941
Poids moyen (ET) kg	28,30(20,10)	27,91(20,75)	1
Parasitémie moyenne (ET-) trophozoïte/μL	41033(58116)	40884(58038)	0,826

ET = Écart type

Nous n'avons noté aucune différence significative dans les 2 bras pour les périodes de 2009-2012 ($p=0,987$) et 2013-2016 ($p=0,872$) au niveau du sexe.

L'âge moyen à l'inclusion était plus élevé dans les 2 bras pour la période de 2013-2016 ($p=0,985$) par rapport à 2009-2012 ($p=0,813$), avec une différence non significative.

La température moyenne à l'inclusion était identique dans les deux bras pour les périodes de 2009-2012 ($p=0,993$) et 2013-2016 ($p=0,941$).

La parasitémie moyenne dans le bras ASAQ était plus élevée que dans le bras AL pour la période de 2009-2012 ($p=0,273$), avec une différence non significative. Quant à la période de 2013-2016 ($p=0,826$), la parasitémie moyenne était identique dans les deux bras à l'inclusion.

III. EVALUATION DE L'EFFICACITE

III.1 EFFICACITE CLINIQUE

III.1.1 Evolution de la température moyenne pour la période de 2009-2012

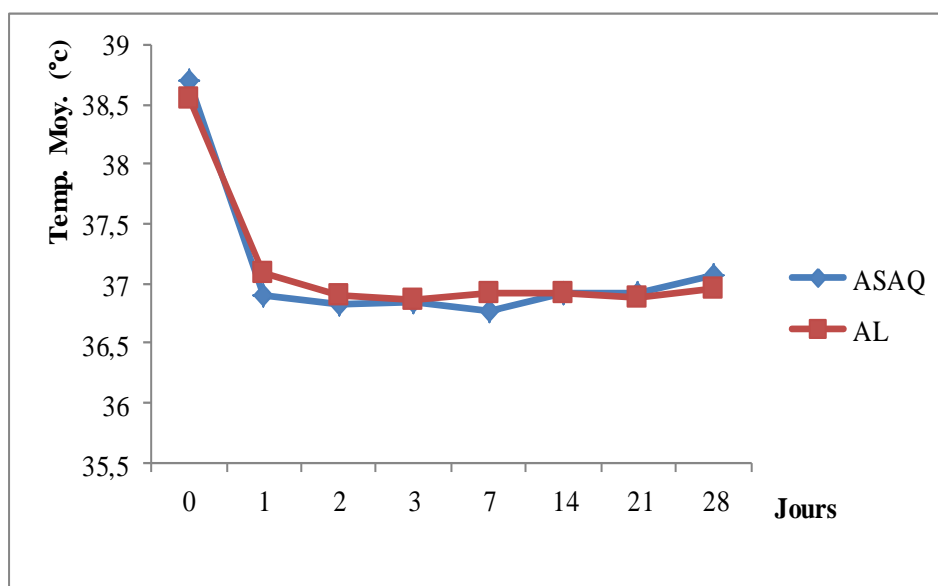


Figure 10: Evolution de la température moyenne par groupe thérapeutique pour la période de 2009-2012

L'évolution de la température moyenne était identique dans les deux groupes thérapeutiques. Dès le deuxième jour de traitement, on a observé une normalisation de la température dans l'ensemble, puis une stabilisation jusqu'à J28.

III.1.2 Evolution de la température moyenne pour la période de 2013-2016

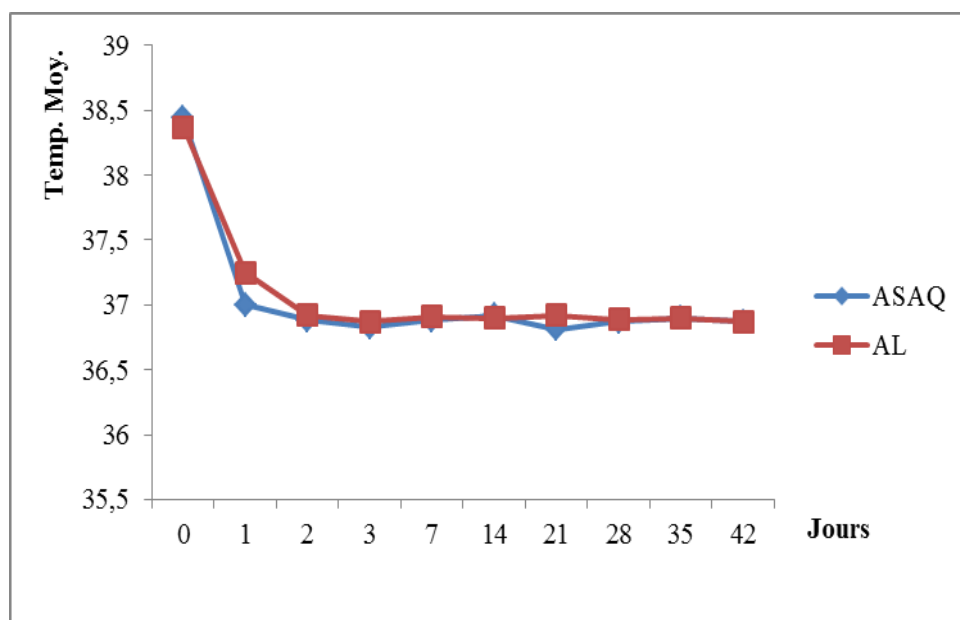


Figure 11: Evolution de la température moyenne par groupe thérapeutique pour la période de 2013-2016

Les évolutions de la température moyenne dans les deux groupes thérapeutiques sont superposables. Dès le deuxième jour de traitement, on a observé une normalisation de la température dans l'ensemble, puis une stabilisation jusqu'à J42.

III.2 EFFICACITE PARASITOLOGIQUE

III.2.1 Evolution de la densité parasitaire moyenne pour la période de 2009-2012

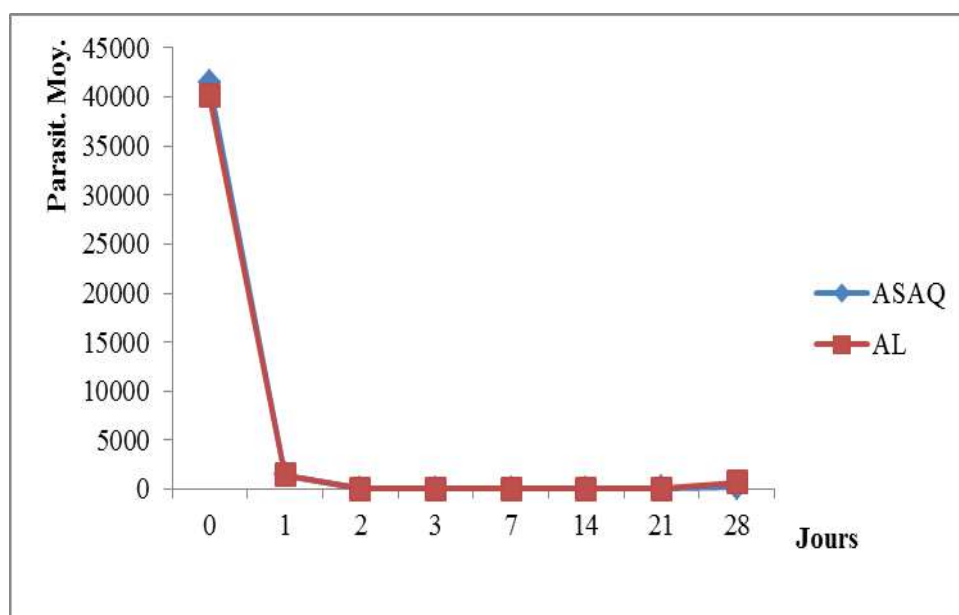


Figure 12: Evolution de la densité parasitaire moyenne par groupe thérapeutique pour la période de 2009-2012

L'évolution de la densité parasitaire moyenne dans les deux groupes thérapeutiques était identique. Vingt-quatre heures après l'administration des premières doses de médicaments, la parasitémie moyenne a chuté brusquement, puis s'annule à partir de J2.

III.2.2 Evolution de la densité parasitaire moyenne pour la période de 2013-2016

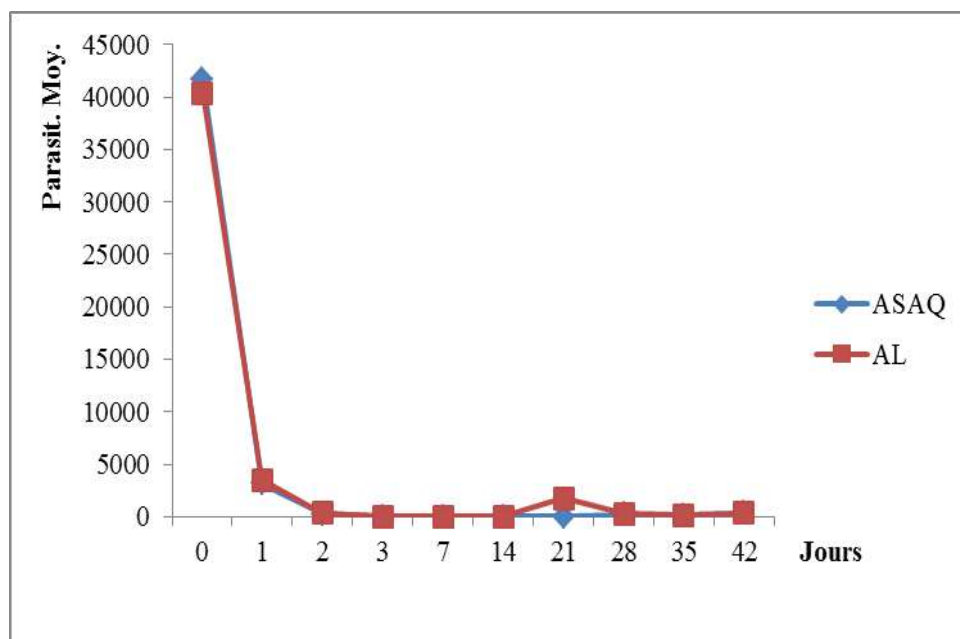


Figure 13: Evolution de la densité parasitaire moyenne par groupe thérapeutique pour la période de 2013-2016

L'évolution de la densité parasitaire moyenne dans les deux groupes thérapeutiques était identique. Vingt-quatre heures après l'administration des premières doses de médicaments, la parasitémie moyenne a chuté brutalement, puis s'annule à partir de J2. A J21, une parasitémie était observée chez 4 patients dans le bras ASAQ.

IV. REPONSE THERAPEUTIQUE

IV.1 REPONSE THERAPEUTIQUE POUR LA PERIODE DE 2009-2012

Tableau IV : Réponse thérapeutique à J14 et J28 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2012 avant correction par PCR

Analyse en intention de traiter (ITT)					
Jours	Réponse au traitement	AL (N ₁ =270)	ASAQ (N ₂ =272)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J14					
	PDV	5 (1.85%)	7 (2,57%)	0,72 (0,20-2,52)	0,7897
	ECT	0 (0%)	1 (0,37%)		1
	EPT	1 (0,37%)	0 (0%)	0 (0-17,29)	0,4990
	ETP	1 (0,37%)	0 (0%)	0 (0-17,29)	0,4990
	RCPA	263 (97,41%)	264 (97,06%)	1 (0,78-1,28)	0,9745
J28					
	PDV	5 (1.85%)	7 (2,57%)	0,72(0,20-2,52)	0,7897
	ECT	4 (1,48%)	2 (0,74%)	0,5 (0,06-3,17)	0,6857
	EPT	6 (2,22%)	3 (1,10%)	0,5 (0,10-2,25)	0,5042
	ETP	1 (0,37%)	0 (0%)	0 (0-17,29)	0,4990
	RCPA	254 (94,07%)	260 (95,59%)	1,02 (0,79-1,30)	0,8457

En intention de traiter (ITT), la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), avant correction PCR à J14 dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 97,41% (263/270) et de 97,06% (264/272); et à J28, dans les 2 bras AL et ASAQ, elle était respectivement de 94,07% (254/270) et de 95,59% (260/272).

Le taux d'échec thérapeutique (ET) en ITT, avant correction PCR dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 0,74% et 0,37% à J14. A J28, il a été observé une augmentation des taux d'échec aussi bien dans le bras AL (4,07%) que dans le bras ASAQ (1,84%) Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

Tableau V : Réponse thérapeutique à J14 et J28 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2012 après correction par PCR

Analyse en intention de traiter (ITT)					
Jours	Réponse au traitement	AL (N ₁ =270)	ASAQ (N ₂ =272)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J14					
	PDV	5 (1.85%)	7 (2,57%)	0,72(0,20-2,52)	0,7897
	ECT	0 (0%)	1 (0,37%)		1
	EPT	0 (0%)	0 (0%)		
	ETP	1 (0,37%)	0 (0%)	0 (0-17,29)	0,4990
	RCPA	264 (97,78%)	264 (97,06%)	0,99 (0,78-1,27)	0,9993
J28					
	PDV	5 (1.85%)	7 (2,57%)	0,72(0,20-2,52)	0,7897
	ECT	0 (0%)	1 (037%)		1
	EPT	0 (0%)	0 (0%)		
	ETP	1 (0,37%)	0 (0%)	0 (0-17,29)	0,4990
	RCPA	264 (97,78%)	264 (97,06%)	0,99 (0,78-1,27)	0,49993

En intention de traiter (ITT), la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), après correction PCR à J14 et J28 dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement 97,78% et 97,06%.

Le taux d'échec thérapeutique (ET) après correction PCR était identique dans les dans les 2 bras à J14 et J28 (0,37%).

La majorité des cas d'échecs observée avant correction par PCR, était des réinfestations.

Tableau VI : Réponse thérapeutique à J14 et J28 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2012 avant correction par PCR

Analyse en per-protocole (PP)					
Jours	Réponse au traitement	AL (N ₁ = 265)	ASAQ (N ₂ =265)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J14					
	ECT	0 (0%)	1 (0,38%)		1
	EPT	1 (0,38%)	0 (0%)	0 (0-17,42)	1
	ETP	1 (0,38%)	0 (0%)	0 (0-17,2)	1
	RCPA	263 (99,24%)	264 (99,62%)	1 (0,78-1,29)	0,9755
J28					
	ECT	4 (1,51%)	1 (0,38%)	0,25 (0,01-2,38)	0,3726
	EPT	6 (2,26%)	3 (1,13%)	0,5 (0,10-2,27)	0,5041
	ETP	1 (0,38%)	0 (0%)	0 (0-17,42)	1
	RCPA	254 (95,85%)	261 (98,49%)	1,03 (0,80-1,32)	0,8746

En per protocole (PP), la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), avant correction PCR, à J14 dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 99,24% (263/265) et de 99,62% (264/265); et à J28, dans les 2 bras AL et ASAQ, elle était respectivement de 95,85% (254/265) et de 98,49% (261/265).

Le taux d'échec thérapeutique (ET) en PP, avant correction PCR, était plus élevé dans le bras AL (4,15%) que dans le bras ASAQ (1,51%) sans différence statistiquement significative.

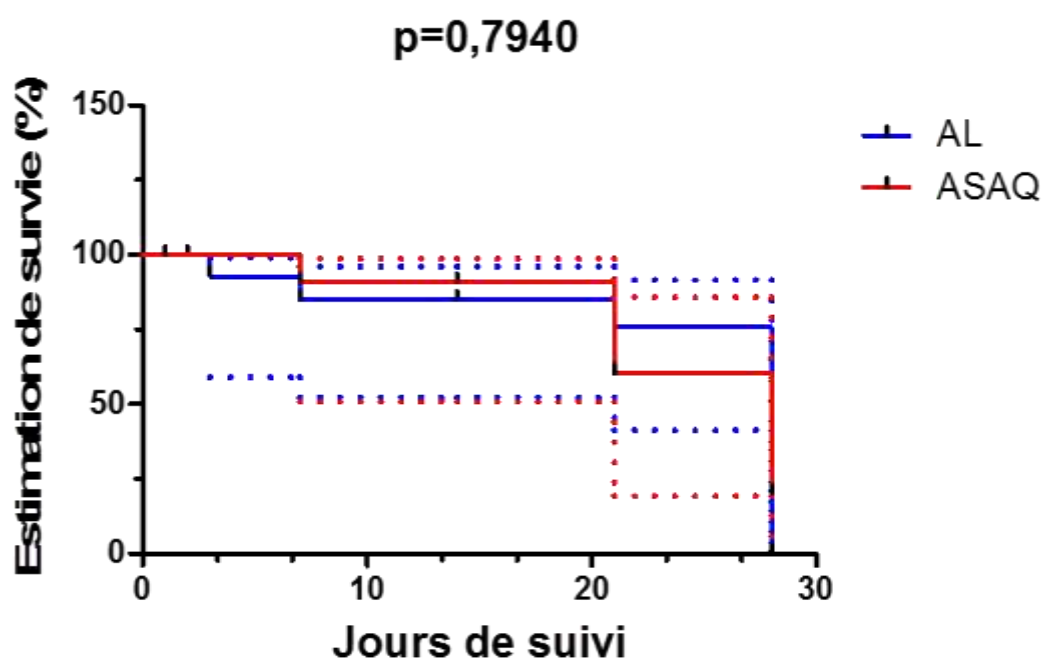


Figure 14 : Estimation de survie de Kaplan – Meier non corrigée par PCR pour la période de 2009-2012

Le taux de survie à J28 était respectivement dans le bras ASAQ et AL de 60% et 75%.

Tableau VII : Réponse thérapeutique à J14 et J28 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2012 après correction par PCR

Analyse en per-protocole (PP)					
Jours	Réponse au traitement	AL (N₁= 265)	ASAQ (N₂=265)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J14					
	ECT	0 (0%)	1 (0,38%)		1
	EPT	0 (0%)	0 (0%)		
	ETP	1 (0,38%)	0 (0%)	0 (0-17,42)	1
	RCPA	264 (99,62%)	264 (99,62%)	1 (0,78-1,28)	0,9509
J28					
	ECT	0 (0%)	0 (0%)		
	EPT	0 (0%)	0 (0%)		
	ETP	1 (0,38%)	0 (0%)	0 (0-17,42)	1
	RCPA	264 (99,62%)	265 (100%)	1 (0,78-1,29)	0,9755

En analyse Per Protocole (PP), la réponse thérapeutique à J28, la RCPA était de 99,62% (264/265) après correction PCR, dans le bras AL et de 100% (265/265) dans le bras ASAQ.

En analyse per protocole (PP), tous les cas positifs observés se sont avérés être des réinfestations après la correction PCR dans le bras ASAQ, dans le bras AL, seul 0,38% (1/265) s'est avéré être un échec thérapeutique précoce (ETP) après la correction PCR.

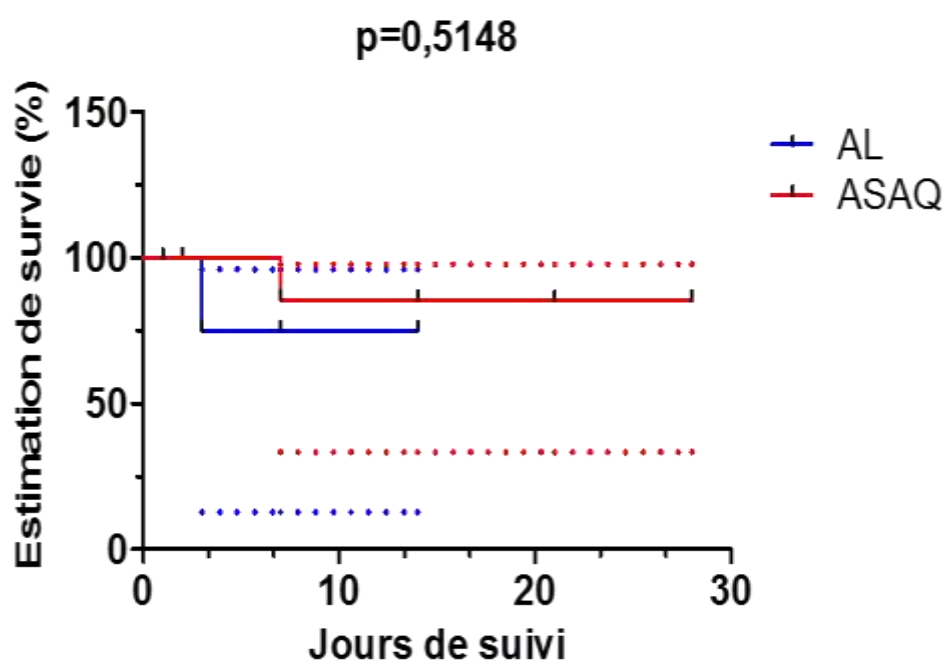


Figure 15 : Estimation de survie de Kaplan – Meier corrigée par PCR pour la période de 2009-2012

Le taux de survie dans le bras AL était de 75% contre 85,7% pour le bras ASAQ. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre le taux de survie et la prise des médicaments ou combinaisons thérapeutiques (ASAQ et AL).

IV.2 REPONSE THERAPEUTIQUE POUR LA PERIODE DE 2013-2016

Tableau VIII : Réponse thérapeutique à J28 et J42 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2013-2016 avant correction par PCR

Analyse en intention de traiter (ITT)					
Jours	Réponse au traitement	AL (N ₁ =521)	ASAQ (N ₂ =512)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J28					
	PDV	21 (4,03%)	15 (2,93%)	1,38 (0,67-2,84)	0,4459
	ECT	13 (2,50%)	7 (1,37%)	0,55 (0,20-1,48)	0,2760
	EPT	6 (1,15%)	4 (0,78%)	0,68 (0,16-2,72)	0,7528
	ETP	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4961
	RCPA	481 (92,32%)	485 (94,72%)	1,03 (0,86-1,23)	0,8084
J42					
	PDV	21 (4,03%)	15 (2,93%)	1,38 (0,67-2,84)	0,4459
	ECT	20 (3,84%)	13 (2,54%)	0,66 (0,31-1,41)	0,3302
	EPT	7 (1,34%)	6 (1,17%)	0,87 (0,26-2,90)	0,9723
	ETP	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4961
	RCPA	473 (90,79%)	477 (93,16%)	1,03 (0,86-1,23)	0,8083

En intention de traiter (ITT), la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), avant correction PCR à 28 dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 92,32% (481/521) et de 94,72% (485/512); et à J42, dans les 2 bras AL et ASAQ, elle était respectivement de 90,79% (473/521) et de 93,16% (477/512).

Le taux d'échec thérapeutique (ET) en ITT, avant correction PCR dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 3,65% et 2,35% à J28. A J42, il a été observé une augmentation des taux d'échecs aussi bien dans le bras AL (5,18%). que dans le bras ASAQ (3,91%) Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

Tableau IX : Réponse thérapeutique à J28 et J42 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2013-2016 après correction par PCR

Analyse en intention de traiter (ITT)					
Jours	Réponse au traitement	AL (n ₂ =521)	ASAQ (n ₁ =512)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J28					
	PDV	21 (4,03%)	15 (2,92%)	1,38(0,67-2,84)	0,4459
	ECT	0 (0%)	0 (0%)		
	EPT	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4961
	ETP	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4961
	RCPA	500 (95,97%)	495 (96,68%)	1,01 (0,84-1,20)	0,9692
J42					
	PDV	21 (4,03%)	15 (2,92%)	1,38(0,67-2,84)	0,4459
	ECT	0 (0%)	0 (0%)		
	EPT	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4961
	ETP	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4961
	RCPA	500 (95,97%)	495 (96,68%)	1,01 (0,84-1,20)	0,9692

En intention de traiter (ITT), la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), après correction PCR à J28 et J42 dans le bras AL, de 95,97% (500/521) et dans le bras ASAQ, était de 96,68% (495/512).

Deux cas de recrudescence (EPT et ETP) ont été notés en ITT, après correction par PCR dans le bras ASAQ. Dans le bras AL, tous les cas d'échecs observés étaient des réinfestations après la correction PCR.

Tableau X : Réponse thérapeutique à J28 et J42 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2013-2016 avant correction par PCR

Analyse en per-protocole (PP)					
Jours	Réponse au traitement	AL (N ₁ =500)	ASAQ (N ₂ =497)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J28					
	ECT	13 (2,60%)	7 (1,41%)	0,54 (0,19-1,47)	0,2760
	EPT	6 (1,20%)	4 (0,80%)	0,67 (0,16-2,69)	0,7527
	ETP	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4989
	RCPA	481 (96,20%)	485 (97,59%)	1,01 (0,85-1,22)	0,9093
J42					
	ECT	20 (4%)	13 (2,61%)	0,64 (0,30-1,39)	0,3149
	EPT	7 (1,40%)	6 (1,21%)	0,93 (0,29-2,87)	0,9885
	ETP	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4989
	RCPA	473 (94,6%)	477 (95,98%)	1,01 (0,85-1,22)	0,9093

En per protocole (PP), la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), avant correction PCR à J28 dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 96,20% (481/500) et de 97,59% (485/497); et à J42, dans les 2 bras AL et ASAQ, elle était respectivement de 94,6% (473/500) et de 95,98% (477/497).

Le taux d'échec thérapeutique (ET) en PP, avant correction PCR dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 3,80% et 2,41% à J28. A J42, il a été observé une augmentation des taux d'échecs aussi bien dans le bras AL (5,40%) que dans le bras ASAQ (4,02%). Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

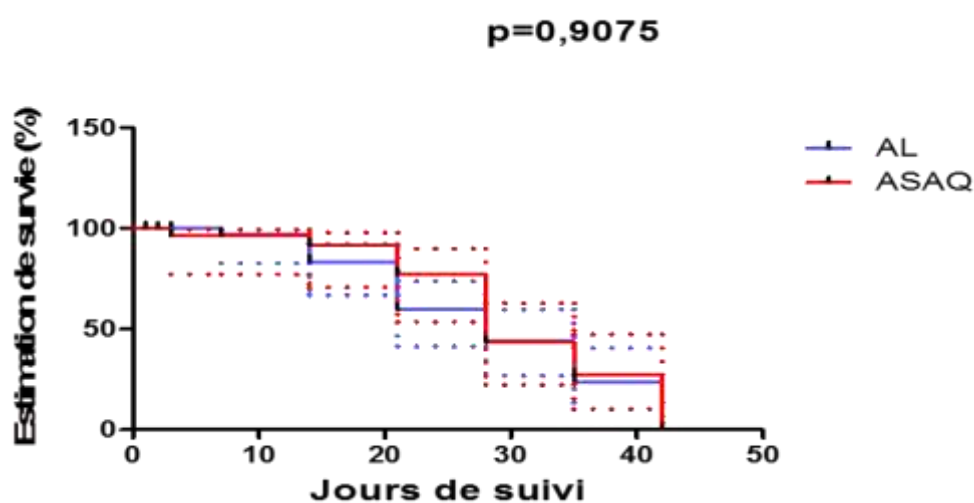


Figure 16 : Estimation de survie de Kaplan – Meier non corrigée par PCR pour la période de 2013-2016

Les taux de survie étaient faible aussi bien dans les bras AL (28,1%) que dans les bras ASAQ (23,6%) avant correction par PCR.

Tableau XI : Réponse thérapeutique à J28 et J42 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2013-2016 après correction par PCR

Analyse en per-protocole (PP)					
Jours	Réponse au traitement	AL (N ₁ =500)	ASAQ (N ₂ =497)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J28					
	ECT	0 (0%)	0 (0%)		
	EPT	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4989
	ETP	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4989
	RCPA	500 (100%)	495 (99,60%)	1 (0,83-1,19)	1
J42					
	ECT	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4989
	EPT	0 (0%)	1 (0,20%)		0,4989
	RCPA	500 (100%)	495 (99,60%)	1 (0,83-1,19)	1

En analyse Per Protocole (PP), la RCPA était de 100% (500/500), après correction PCR dans le bras AL, et de 99,60% (495/497) dans le bras ASAQ.

En analyse per protocole (PP), deux cas de recrudescences ont été observés dans le bras ASAQ après correction PCR. Par contre, dans le bras AL, tous les cas d'échecs observés avant correction par PCR se sont avérés être des réinfestation après correction par PCR.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée

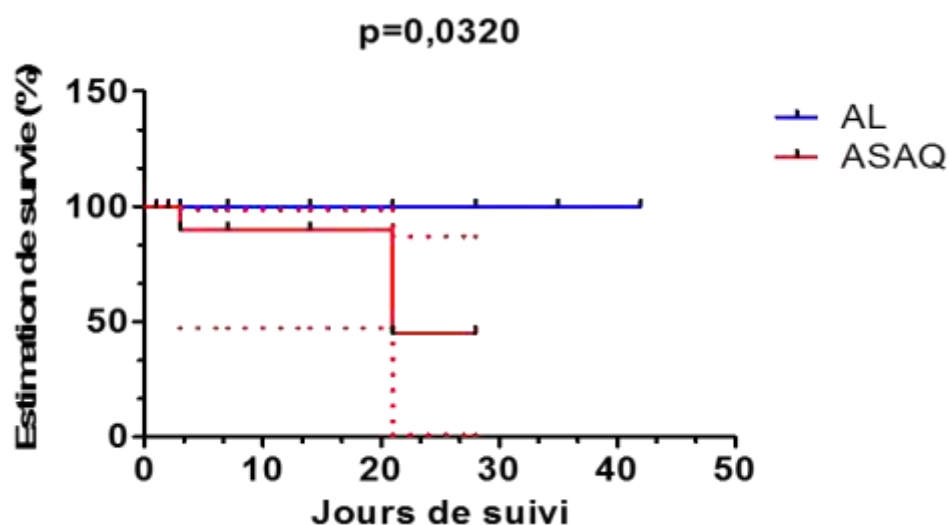


Figure 17 : Estimation de survie de Kaplan – Meier corrigée par PCR pour la période de 2013-2016

Après correction par PCR, le taux de survie a considérablement augmenté (100%) dans le bras AL. Dans le bras ASAQ le taux de survie était de (46,1%).

Une différence statistiquement significative a été notée entre les deux groupes.

IV.3 REPONSE THERAPEUTIQUE POUR LA PERIODE DE 2009-2016

IV.3.1 REPONSE AVANT CORRECTION PCR

Tableau XII : Réponse thérapeutique à J28 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2016 avant correction par PCR

Analyse en intention de traiter (ITT)					
Jours	Réponse au traitement	AL (n ₂ =791)	ASAQ (n ₁ =784)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J14					
	PDV	23 (2,91%)	22 (2,80%)	1,04 (0,55-1,95)	0,9731
	ECT	3 (0,38%)	4 (0,51%)	1,35 (0,25-7,57)	0,7250
	EPT	4 (0,50%)	0 (0%)	0 (0-1,55)	0,1245
	ETP	1 (0,13%)	1 (0,13%)	1,01 (0-36,88)	1
	RCPA	760 (96,08%)	757 (96,56%)	1 (0,87-1,16)	0,9739
J28					
	PDV	23 (2,91%)	22 (2,80%)	1,04 (0,55-1,95)	0,9731
	ECT	17 (2,15%)	9 (1,15%)	0,53 (0,22-1,27)	0,1815
	EPT	12 (1,51%)	7 (0,89%)	0,59 (0,21-1,61)	0,3733
	ETP	1 (0,13%)	1 (0,13%)	1,01 (0-36,88)	1
	RCPA	738 (93,30%)	745 (95,03%)	1,02 (0,88-1,18)	0,8281

En intention de traiter (ITT), la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), avant correction PCR à J14 dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 96,08% (760/791) et de 96,56% (757/784); et à J28, dans les 2 bras AL et ASAQ, elle était respectivement de 93,30% (738/791) et de 95,03% (745/784).

Le taux d'échec thérapeutique (ET) en ITT, avant correction PCR dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 1,01% et 0,64% à J14. A J28, il a été observé une augmentation des taux d'échecs aussi bien dans le bras AL (3,79%) que dans le bras ASAQ (2,17%). Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

Tableau XIII : Réponse thérapeutique à J28 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2016 avant correction par PCR

Analyse en per-protocole (PP)					
Jours	Réponse au traitement	AL (N ₁ =768)	ASAQ (N ₂ =762)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J14					
	ECT	3 (0,39%)	4 (0,52%)	1,34 (0,25-7,56)	0,7251
	EPT	4 (0,52%)	0 (0%)	0 (0-1,54)	0,1245
	ETP	1 (0,13%)	1 (0,13%)	1,01 (0-36,85)	1
	RCPA	760 (98,96%)	757 (99,34%)	1 (0,87-1,16)	0,9861
J28					
	ECT	17 (2,21%)	9 (1,18%)	0,53 (0,22-1,27)	0,1808
	EPT	12 (1,56%)	7 (0,92%)	0,59 (0,21-1,61)	0,3722
	ETP	1 (0,13%)	1 (0,13%)	1,01 (0-36,85)	1
	RCPA	738 (96,1%)	745 (97,77%)	1,02 (0,88-1,18)	0,8409

En per protocole (PP), la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), avant correction PCR à J14 dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 98,96% (760/768) et de 99,34% (757/762); et à J28, dans les 2 bras AL et ASAQ, elle était respectivement de 96,1% (738/768) et de 97,77% (754/762).

Le taux d'échec thérapeutique (ET) en PP, avant correction PCR dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 1,04% et 0,65% à J14. A J28, il a été observé une augmentation des taux d'échecs aussi bien dans le bras AL (3,9%) que dans le bras ASAQ (2,23%). Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

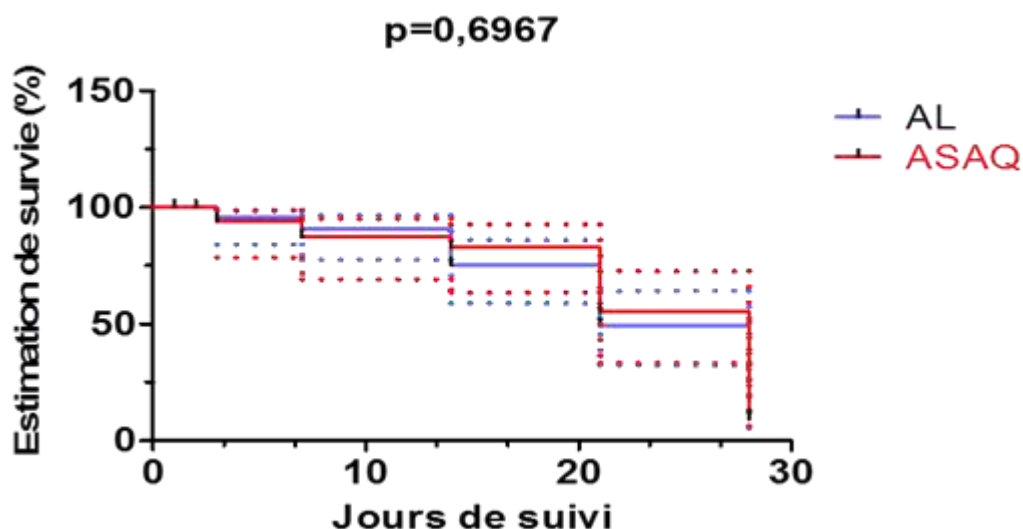


Figure 18 : Estimation de survie de Kaplan – Meier non corrigée par PCR pour la période de 2009-2016

Le taux de survie dans le bras AL était de 49,1% contre 56,67% pour le bras ASAQ. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre le taux de survie et la prise des médicaments ou combinaisons thérapeutiques (ASAQ et AL).

IV.3.2 REPONSE APRES CORRECTION PCR

Tableau XIV : Réponse thérapeutique à J28 en ITT dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2016 après correction par PCR

Analyse en intention de traiter (ITT)					
Jours	Réponse au traitement	AL (n ₂ =791)	ASAQ (n ₁ =784)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J14					
	PDV	23 (2,91%)	22 (2,80%)	1,04 (0,55-1,95)	0,9731
	ECT	0 (0%)	1 (0,13%)		0,4980
	EPT	0 (0%)	0 (0%)		
	ETP	1 (0,13%)	1 (0,13%)	1,01 (0-36,88)	1
	RCPA	767 (96,96%)	760 (96,94%)	1 (0,87-1,15)	0,9744
J28					
	PDV	26 (3,28%)	22 (2,80%)	1,17 (0,64-2,16)	0,6951
	ECT	0 (0%)	1 (0,13%)		0,4980
	EPT	0 (0%)	1 (0,13%)		0,4980
	ETP	1 (0,13%)	1 (0,13%)	1,01 (0-36,88)	1
	RCPA	764 (96,59%)	759 (96,81%)	1 (0,87-1,16)	0,9971

En intention de traiter (ITT), la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), après correction par PCR, à J14, était de 96,96% (767/791) dans le bras AL et de 96,94% (760/784) dans le bras ASAQ. A J28, elle était dans les bras AL et ASAQ respectivement de 96,59% (764/791) et de 96,81(759/784).

Il a été noté une diminution du taux d'échec thérapeutique dans les deux bras. Cependant, le taux d'échec observé dans le bras ASAQ est supérieur à celui du bras AL sans différence statistiquement significative.

Tableau XV : Réponse thérapeutique à J28 en PP dans chaque groupe de traitement pour la période de 2009-2016 après correction par PCR

Analyse en per-protocole (PP)					
Jours	Réponse au traitement	AL (N₁=768)	ASAQ (N₂=762)	Odd Ratio (CI 95%)	p-value
J14					
	ECT	0 (0%)	1 (0,13%)		0,4983
	EPT	0 (0%)	0 (0%)		
	ETP	1 (0,13%)	1 (0,13%)	1,01 (0-36,85)	1
	RCPA	767 (99,87%)	760 (99,74%)	1 (0,86-1,15)	0,9857
J28					
	ECT	0 (0%)	1 (0,13%)		0,4983
	EPT	0 (0%)	1 (0,13%)		0,4983
	ETP	1 (0,13%)	1 (0,13%)	1,01 (0-36,85)	1
	RCPA	764 (99,48%)	759 (99,61%)	0,98 (0,76-1,25)	0,8985

En per protocole (PP), la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), après correction PCR à J14 dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 99,87% (767/768) et de 99,74% (760/762); et à J28, dans les 2 bras AL et ASAQ, elle était respectivement de 99,48% (764/768) et de 99,61% (759/762).

Le taux d'échec thérapeutique (ET) en PP, après correction par PCR dans les 2 bras AL et ASAQ, était respectivement de 0,13% et 0,26% à J14. A J28, il a été observé une augmentation des taux d'échecs dans le bras ASAQ (0,39%) contrairement au taux d'échec du bras AL qui n'a pas changé (0,13%). Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

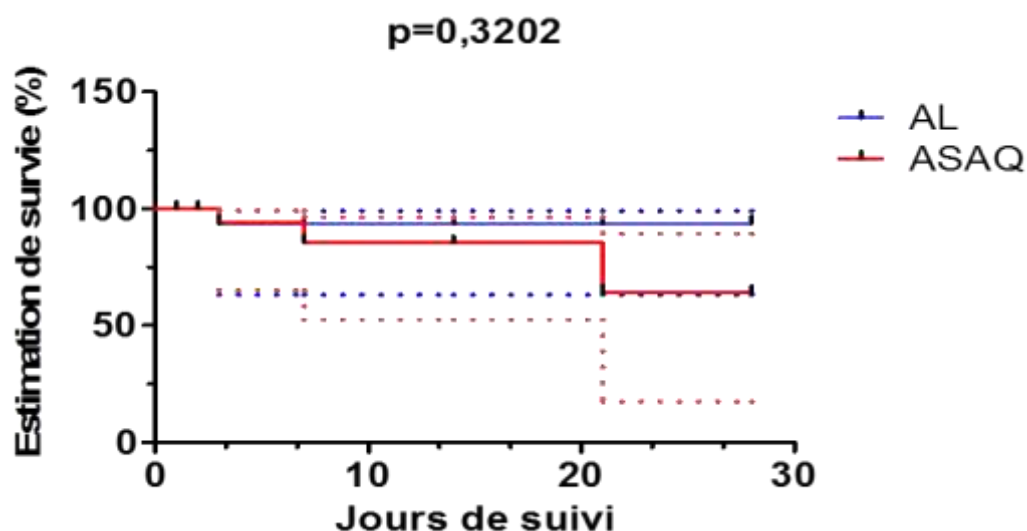


Figure 19 : Estimation de survie de Kaplan – Meier corrigée par PCR pour la période de 2009-2016

Le taux de survie dans le bras AL était de 94,9% contre 64,9% pour le bras ASAQ. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre le taux de survie et la prise des médicaments ou combinaisons thérapeutiques (ASAQ et AL).

Chapitre III : **DISCUSSION**

I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

I.1 CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES

I.1.1 REPARTITION DES CAS DE PALUDISME SELON L'AGE

Au cours de notre étude, nous avons obtenu pour la période de 2009-2012 une moyenne d'âge respective de 5,9 ans et 6,8 ans pour les bras AL et ASAQ. Quant à la période de 2013-2016, nous avons obtenu pour les bras AL et ASAQ respectivement 10,8 ans et 10, 7 ans.

Ces résultats diffèrent de ceux **d'OFFIANAN et al. [52]** qui ont obtenu une moyenne d'âge de 15,7 ans et 14,4 ans respectivement pour les bras ASAQ et AL. **MENAN et al. [41]** ont obtenu, dans une étude multicentrique réalisée concomitamment au Cameroun, en Côte d'Ivoire, et au Sénégal en 2011, une moyenne d'âge de 15,51 ans et 15,58 ans respectivement pour la dihydroartémisinine-pipéraquine _triméthoprim et AL.

Par contre, **N'DIAKA [44]**, à San-Pedro, en 2012, relevait une moyenne d'âge de 10,1 ans dans le groupe ASAQ contre 7,1 dans le groupe AL qui se rapprochait des nôtres.

L'élévation de l'âge moyen en 2016 est due en grande partie au changement des critères d'inclusion qui ont permis d'inclure dans les études de 2013-2016 des patients de tout âge.

I.1.2 REPARTITION DES CAS DE PALUDISME SELON LE SEXE

Dans les bras AL et ASAQ, le sexe ratio était respectivement de 1 et 0,98 pour la période de 2009-2012 et de 0,8 et 1 pour la période de 2013-2016.

Ces résultats sont proches de ceux de **FAYE et al. [29]** qui ont obtenu dans une étude réalisée concomitamment au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal en 2012, des sex-ratios de 1,2 pour ASAQ et 0,9 pour AL. **OFFIANAN et al. [52]**

en Côte d'Ivoire, en 2014, ont obtenu des valeurs respectives de 1,04 et 1,35 pour l'ASAQ et l'AL.

N'DIAKA [44], à San-Pedro, en 2012, aurait observé un sex-ratio global de 1,09.

Par contre, **KOUASSI [35]**, à Abidjan, en 2013, a obtenu des sex-ratios respectivement de 0,76 et 0,55 pour l'ASAQ et l'AL. **NANA [46]**, au Burkina Faso, avait obtenu des sex-ratios respectifs de 0,76 et 0,60 pour ASAQ et AL. Ces résultats sont inférieurs aux nôtres.

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

I.2 CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Nous avons noté à l'inclusion pour la période de 2009-2012 une température moyenne de 38,6°C pour le bras AL et 38,8°C pour le bras ASAQ. Quant à la période de 2013-2016, la température moyenne était de 38,4°C dans les deux groupes thérapeutiques.

Ces résultats sont proches de ceux **D'OFFIANAN et al. [52]**, en Côte d'Ivoire en 2014, qui ont obtenu une température moyenne de 38,3°C dans les deux groupes thérapeutiques et de **SIRIBIE et al. [69]**, au Burkina Faso, qui ont obtenu une température moyenne de 38,48°C pour AL.

Par contre, **SOW et al. [71]**, au Sénégal, ont obtenu des températures de 37,6°C pour ASAQ et 37,9°C pour AL.

Ces résultats montrent que la fièvre est le signe clinique majeur rencontré dans le paludisme.

I.3 CARACTERISTIQUES PARASITOLOGIQUES

Nous avons noté à l'inclusion une densité parasitaire moyenne dans les bras AL et ASAQ qui était respectivement de 40812 et 45186 Tpf/ μ l de sang pour la période de 2009-2012 et de 41033 et 40884 pour la période de 2013-2016.

La densité parasitaire retrouvée dans notre étude est plus élevée que celle d'**OFFIANAN et al.** et **NDIAYE et al.** [51 ; 48], qui ont noté respectivement les densités parasitaires moyennes de 30 487 et 32 383.9 Tpf/ μ l pour ASAQ et de 24 901 et 31 713,7 Tpf/ μ l pour AL.

MIEZAN et EHOUMAN [43,27], en 2012 et 2013, à San-Pedro et Abidjan, ont obtenu une densité parasitaire respective de 57 785 Tpf/ μ l de sang pour AL, et 51 408 Tpf/ μ l de sang pour ASAQ et 61 300 Tpf/ μ l de sang pour AL supérieure à la nôtre.

II. EVALUATION DE L'EFFICACITE

II.1 EVOLUTION CLINIQUE

L'efficacité clinique des associations est appréciée en tenant compte de l'évolution de la température moyenne

Pour la période de 2009-2012, à J0, la température moyenne à l'inclusion dans chaque groupe thérapeutique était de 38,8°C et 38,6°C respectivement dans les bras ASAQ et AL. Dès J1, la température moyenne était en dessous de 37,5°C chez tous les participants et le restera jusqu'à J28. L'évolution de la température moyenne était identique pour les deux molécules (ASAQ et AL).

Pour la période de 2013-2016, à J0, la température moyenne à l'inclusion dans chaque groupe thérapeutique était de 38,4°C dans les bras ASAQ et AL. Dès J1, la température moyenne était en dessous de 37,5°C chez tous les participants et le restera jusqu'à J28. L'évolution de la température moyenne était identique pour les deux molécules (ASAQ et AL).

Nos résultats sont comparables à ceux **d'OFFIANAN et al. [52]**, **SOW et al. [71]**, et **EHOUMAN [27]** qui ont obtenu une température moyenne $< 37,5^{\circ}\text{C}$ chez tous les patients à J2.

FAYE et al. [29] a obtenu, quant à eux, une température moyenne $< 37,5^{\circ}\text{C}$ chez tous les patients à J3.

II.2 EVOLUTION PARASITOLOGIQUE

L'évolution de la densité parasitaire moyenne nous permet d'apprécier l'efficacité parasitologique des deux associations.

Pour la période de 2009-2012, à l'inclusion, la densité parasitaire moyenne était respectivement de 45 186 et 40 812 Tpf/ μl de sang pour les bras ASAQ et AL. A J3, la densité parasitaire était nulle et le restera ainsi jusqu'à J21 chez tous les participants au cours du suivi. A J28, cinq patients ont présenté une parasitémie dans le bras ASAQ et onze autres dans le bras AL. Dans l'ensemble, l'évolution de la densité parasitaire moyenne était identique dans les deux bras.

Pour la période de 2013-2016, à l'inclusion, la densité parasitaire moyenne était respectivement de 40 884 et 41 033 Tpf/ μl de sang pour les bras ASAQ et AL. A J3, la densité parasitaire était nulle et le restera jusqu'à J21 chez les participants du bras ASAQ contrairement au bras AL où certains participants présentaient une parasitémie. A J42, vingt patients ont présenté une parasitémie dans le bras ASAQ et neuf autres dans le bras AL. Dans l'ensemble, l'évolution de la densité parasitaire moyenne était identique dans les deux bras.

Nos résultats sont comparables à ceux **d'OFFIANAN et al. [52]**, **SOW et al. [71]** et **EHOUMAN [27]** qui ont obtenu une parasitémie moyenne nulle à J2.

FAYE et al. [29] ont obtenu, quant à eux, une parasitémie moyenne nulle à J3.

Les dérivés de l'artémisinine présentent des propriétés antiplasmodiales liées à leur action schizonticide rapide et leur effet gamétocide.

III. REPONSE AU TRAITEMENT

III.1 REPONSE CLINIQUE ET PARASITOLOGIQUE ADEQUATE

❖ RESULTATS DESAGREGES (2009-2012 et 2013-2016)

Nous avons obtenu, à J28, en intention de traiter, (ITT) une réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), après correction par PCR, de 97,06% et 97,78% respectivement dans les bras ASAQ et AL. En analyse Per Protocole (PP), la RCPA après correction par PCR était de 100% et 99,62% respectivement dans les bras ASAQ et AL pour la période de 2009-2012. Ces différents résultats sont proches de ceux d'**OFFIANAN et al. [51]**, **FAYE et al. [29]**, **SOW et al. [71]**, **ALI et al. [2]** et **EHOUMAN [27]**, qui ont noté à J28 des taux de RCPA de 96 à 100% dans chaque bras après correction PCR.

A J42, en ITT, la RCPA, après correction par PCR, est de 96,68% et de 95,97% respectivement dans les bras ASAQ et AL après correction par PCR. En PP, la RCPA corrigée par PCR est de 99,60% et de 100% respectivement dans les bras ASAQ et AL pour la période de 2013-2016. Nos résultats sont proches de ceux de **SOW et al. [71]**, **SYLLA et al. [73]** et de **EHOUMAN [27]**, qui ont obtenu 99% à 100% dans les bras ASAQ et AL. **SCHRAMM et al. [66]** ont obtenu 96% pour ASAQ et 92% pour AL, chiffres inférieurs aux nôtres.

❖ RESULTATS AGREGES (2009-2016)

Nous avons obtenu à J28, en intention de traiter (ITT), une réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) après correction par PCR de 96,81% dans le bras ASAQ et 96,59% dans le bras AL. En analyse Per Protocole(PP), la RCPA, après correction par PCR, était de 99,61% et 99,48% respectivement dans les bras ASAQ et AL pour la période de 2009-2016. Ces différents résultats sont proches de ceux d'**OFFIANAN et al. [51]** **FAYE et al. [29]**, **SOW et al. [71]**, **ALI et al. [2]** et **EHOUMAN [27]**, qui ont noté à J28 des taux de RCPA de 96 à 100% dans chaque bras après correction PCR.

Ces résultats montrent une bonne efficacité de ces deux molécules dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* aussi bien en Côte d'Ivoire que dans d'autres pays de l'Afrique subsaharienne.

III.2 ECHECS THERAPEUTIQUES

❖ RESULTATS DESAGREGES (2009-2012 et 2013-2016)

Nous avons obtenu pour la période de 2009-2012 à J28, en (ITT) avant correction par PCR dans le bras ASAQ, un taux d'échec thérapeutique de 1,83% contre un taux d'échec de 4,09% dans le bras AL. Après correction par PCR, nous avons obtenu un taux d'échec de 0,37% identique dans les 2 bras ASAQ et AL. Ces résultats sont proches de ceux d'**OFFIANAN et al. [51]**, de **NDIAYE et al. [48]** et **SOW et al. [71]**.

En PP avant correction par PCR, le taux d'échec dans le bras ASAQ était de 1,51% contre 4,15% dans le bras AL. Après correction par PCR, nous n'avons obtenu aucun échec thérapeutique dans le bras ASAQ, ce qui n'était pas le cas dans le bras AL où nous avons obtenu un taux d'échec thérapeutique de 0,38%. Ces résultats sont proches de ceux d'**OFFIANAN et al. [51]**, de **NDIAYE et al. [48]** et **SOW et al. [71]**.

Nous avons obtenu pour la période de 2013-2016 à J42, en (ITT) avant correction par PCR, des taux d'échecs de 3,91% et 5,18% respectivement dans les bras ASAQ et bras AL. Après correction par PCR, nous avons obtenu dans le bras ASAQ 0,40% d'échecs contre 0% dans le bras AL. Ces résultats sont proches de ceux de **EHOUMAN [27]**, **TINTO et al. [76]** et **NJI et al. [50]**.

En PP avant correction par PCR dans le bras ASAQ, le taux d'échec était de 4,02% contre 5,40% d'échec dans le bras AL. Après correction par PCR, nous avons obtenu dans le bras ASAQ 0,40% d'échecs contre 0% dans le bras AL. Ces résultats sont proches de ceux de **SOW et al. [71]**, **EHOUMAN [27]**, **DE WIT et al. [22]** et **GRANDESSO et al. [31]**.

❖ RESULTATS AGREGES (2009-2016)

Nous avons obtenu pour la période de 2009-2016 à J28, en (ITT) avant correction par PCR, dans le bras ASAQ 2,38% d'échec contre 3,8% dans le bras AL. Après correction par PCR, nous avons obtenu dans le bras ASAQ 0,39% d'échec contre 0,13% dans le bras AL. Ces résultats sont proches de ceux de **OFFIANAN et al. [51], de NDIAYE et al. [48] et SOW et al. [71]**.

En PP avant correction par PCR, nous avons noté dans le bras ASAQ 2,23% d'échec contre 3,9% dans le bras AL. Après correction PCR, nous avons observé dans le bras ASAQ 0,39% d'échec thérapeutique contre 0,13% dans le bras AL. Ces résultats sont proches de ceux **d'OFFIANAN et al. [51], de NDIAYE et al. [48] et SOW et al [71]**.

III.3 TENTATIVE D'EXPLICATION

L'essentiel des échecs observés surtout dans le bras AL étaient des réinfestations, qui pourraient se justifier par :

➤ **Le temps de demi-vie de l'Amodiaquine et de la Luméfantrine**

Le temps de demi-vie de l'Amodiaquine (8 jours) est supérieur à celui de la Luméfantrine (4 à 6 jours). Ce temps de demi-vie relativement court de la Luméfantrine pourrait expliquer le grand nombre de réinfestations observées chez les patients traités avec AL. En effet, les patients demeurant dans le même environnement pendant leur traitement avec ASAQ ou AL, sont exposés à de nouvelles piqûres infestantes pouvant entraîner des rechutes.

➤ **La mauvaise observance du traitement par les patients**

En effet, le nombre de prise journalière biquotidienne (matin et soir) pour AL avec les 2 première prises devant être espacées de 8 heures rend difficile l'observance, ce qui n'est pas le cas avec ASAQ (prise monoquotidienne).

CONCLUSION

De par sa morbidité et son impact socio-économique, le paludisme constitue un problème majeur de santé publique. Aujourd'hui, la presque totalité des pays d'endémie palustre ont adopté les Combinaisons Thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine (CTA) en traitement de première et de seconde ligne du paludisme simple sous l'impulsion de l'OMS.

Cependant, la lutte contre le paludisme se heurte à l'émergence et à l'expansion de la résistance de souches de *Plasmodium* aux antipaludiques même pour les molécules réputées efficaces.

Le présent travail, qui est une méta-analyse des cas d'échecs observés lors des études d'évaluation de l'efficacité et la tolérance de l'association Artésunate+Amodiaquine *versus* Artéméther+Luméfantrine en Côte d'Ivoire de 2009-2016, avait pour but de déterminer si le traitement avec l'AL entraîne un taux d'échec plus élevé que le traitement avec l'ASAQ.

C'est au total 14 études menées de 2009-2016 qui ont servi de base à notre travail.

Les résultats suivants ont été obtenus :

- Pour la période de 2009-2012, un taux de Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) en Per Protocole (PP) après correction PCR de 100% (265/265) et 99,62% (264/265) respectivement dans les bras ASAQ et AL ;
- Pour la période de 2013-2016, en PP après correction PCR, la RCPA est de 99,60% (495/497) et de 100% (500/500) respectivement dans les bras ASAQ et AL ;
- Pour la période allant de 2009-2016, les cas d'échec observés après correction PCR étaient de 0,39% et 0,13% respectivement dans les bras ASAQ et AL.

Ces résultats démontrent une bonne efficacité clinique et parasitologique ainsi qu'un faible taux d'échec semblable pour ces deux molécules.

Au terme de notre travail, nous pouvons dire que le traitement avec l'association Artéméther+Luméfantrine n'entraîne pas un taux d'échec plus élevé que le traitement avec l'association Artésunate+Amodiaquine en Côte d'Ivoire.

Toutefois, la surveillance périodique de l'efficacité de ces associations devra être renforcée.

RECOMMANDATIONS

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

Autorités sanitaires (MSLS, PNLP)

- de poursuivre la surveillance systématique de l'émergence de souches résistantes de *P. falciparum* une fois chaque deux ans par des études d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des CTA.
- de budgétiser les études d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des CTA afin de permettre aux investigateurs de suivre les patients à domicile afin de s'assurer de la prise des médicaments ;

Au personnel de santé

- de sensibiliser à l'observance des traitements antipaludiques

Aux populations

- d'observer les traitements antipaludiques tels que prescrits.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ADJA AM, N'GORAN KE, KENGNE P, et al.

Transmission vectorielle du paludisme en savane arborée à Gansé en Côte d'Ivoire.

Med Trop. 2006; 66: 449-455.

2. ALI IM, NETONGO PM, ATOGHO-TIEDEUN B, et al.

Artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine against uncomplicated malaria in children less than 14 years in Ngaoundere, north Cameroon: efficacy, safety and baseline drug resistant mutations in *pfcrt*, *pfmdr1* and *pfdhfr* genes.

Malar Research Treatment. 2013: 234683.

3. ALILIO MS, BYGBJERG IC, BREMAN JG.

Are multilateral malaria research and control programs the most successful? Lessons from the past 100 years in Africa.

Am J Trop Med Hyg. 2004; 71 (suppl. 2): 268-278. (Consulté le 11/10/2018)

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331847/>>

4. ARIEY F, WITKOWSKI B, AMARATUNGA C, et al.

A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria.

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

5. AUBRY P.

Paludisme: actualités 2012.

Med Trop. 2012: 1-23.

6. BARDER BE, WILLIAM T, GRIQQ MG, 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.

7. BASKO LK, RINGWALD DP.

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

Cahiers Santé. 2000; 10(1): 47-50.

8. BAUDON D.

Les faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique Sub-saharienne: conséquences pour la lutte antipaludique.

Sci Med Afr. 2010; 2 (1): 141-145.

9. BEAVOGUI AH.

Rôle de l'apoptose dans la transmission de *Plasmodium falciparum*. 230p.
Th. Med.: Lyon. Univ Claude Bernard-Lyon1, 2010, 23.

10. BIOLOGIE DU PALUDISME: TRANSMISSION.

(Consulté le 11/10/ 2018).

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

11. BOUCHAUD O, DOUMBO O, GAYE O, et al.

Mémento thérapeutique du Paludisme en Afrique. 1^{ère} éd.
Paris : Doin, 2008. 124p

12. BOUDIN C, BAUDON D, DEVOUCOUX R.

Immunologie du paludisme: les relations hôte-parasite dans l'infection paludéenne.
Fonds Documentaires. O.R.S.T.O.M.1987; 15 (174): 91-92.

13. BRUNEEL F, GACHOT B, WOLF M, et al.

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

14. Center for Disease Control and Prevention. Atlanta.

About Malaria: Biology: The Malaria Parasite Life Cycle.
(Consulté le 11/10/ 2018).
<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>

15. CHAKOUR M.

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

16. CLARK IA, BUDD AC, ALLEVA LM, et al.

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

17. CÔTE D'IVOIRE. Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA.

Arrêté n° 144/MSHP/CAB du 23 SEP. 2010 modifiant l'arrêté n°24/CAB/MSHP du 12 janvier 2007 portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire.

18. CÔTE D'IVOIRE. Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA.

Arrêté n° 109/CAB/MSLS du 14 Juillet 2014 modifiant l'arrêté n°144/MSHP/CAB du 23 septembre 2010 portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire.

19. CÔTE D'IVOIRE. Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA.

Arrêté n°0190/CAB/MSHP du 27 novembre 2018 portant actualisation du schéma thérapeutique et préventif du paludisme en Côte d'Ivoire.

20. DANIS M.

Symptomatologie. In: Danis M., Mouchet J. Paludisme.
Paris: Ellipses, 1991. P87-99.

21. DAUBREY-POTÉY TH, DIE-KACOU H, KAMAGATE M, et al.

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

22. DE WIT M, FUNK AL, MOUSSALLY K, et al.

In vivo efficacy of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *faciliparum* malaria: an open-randomized, non-inferiority clinical trial in South Kivu, Democratic Republic of Congo.
Malar J. 2016 sep 6; 15:455.

23. DELUOL AM, LEVILLAYER H, POIROT JL.

Hôpital Saint-Antoine. Paris. Diagnostic du paludisme.
Développement et Santé, n°138, Décembre 1998.
(Consulté le 11/10/2018).
<<https://devsante.org/articles/diagnostic-du-paludisme>>

24. DESOWITZ RS.

The malaria capers: more tales of parasites and people, research and reality.
N Engl J Med. 1992; 237: 1324-1325.

25. DJAMAN JA.

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

26. EBOUMBOU M, BOGREAU H, BRIOLANT S, et al.

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

Med Trop. 2009; 69: 606-612.

27. EHOUMAN MFB.

Efficacité et tolérance de l'artésunate-amodiaquine et l'artéméther-luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* à Abidjan. 139p

Th. Med: Abidjan. Univ Félix Houphouët Boigny, 5869,2015

28. EHOUZOU OF.

Evaluation de la qualité de la prise en charge des cas de paludisme face à la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques. 69p

Th. Pharm.: Dakar. Univ Cheikh Anta Diop, 2003, 62.

29. FAYE B, KUETE T, KIKI-BARO, et al.

Multicentre study evaluating the no-inferiority of the new pediatric formulation of artesunate/amodiaquine versus artemether lumefantrine for the management of uncomplicated *plasmodium falciparum* malaria in children in Cameroon, Ivory Coast and Senegal.

Malaria Journal. 2012; 11:433

30. GENTON B, D'ACREMONT V.

Paludisme: de maladie négligée à maladie négligeable ?

Forum Med Suisse. 2011; 11 (44): 775-778.

31. GRANDESSO F, GUINDO O, WOI MESSE L, et al.

Efficacy of artesunate-amodiaquine, dihydroartemisin-piperaquine and artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *faciliparum* malaria in Maradi, Niger.

Malar J. 2018 janvier 25;17(1):52.

31. GUALDE N.

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

Paris: Ed. L'Harmattan, 2011. 108p.

33. Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée. Paris.

Classification des antipaludiques.

Memento final paludisme. Paris: IMEA, 2008. P28.

34. INSTITUT OF TROPICAL MEDICINE. ANTWERP

Carte mondiale: paludisme

Dernière mise à jour: 20/11/2018. [Consulté le 26/03/2019]

<<https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/MalariaWorld2019.jpg>>

35. KOUASSI M.

Etude de l'efficacité thérapeutique des associations artesunate + amodiaquine et artéméther + luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à plasmodium falciparum dans la ville d'Abidjan en 2013. 162p

Th. Pharm: Abidjan. Univ Félix Houphouet Boigny, 1849,2017

36. LAROCHE R, HOVETTE P, GODON P, et al.

Neurologie Tropicale.

Paris: *John Libbey Eurotext*, 1993. P335-337.

37. LEVINE ND, CORLISS JD, COX FEG, et al.

Newly revised classification of *protozoa*.

J. Protozool. 1980; 27 (1): 37-58.

38. LEVINOVITZ AW, RINGERTZ N.

The Nobel prize: the first 100 years. London. Imperial college press and Singapore world scientific publishing, 2001.P236.

(Consulté le 11/10/2018).

<www.Amazon.com/Nobel-Prize-First-100-years>

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

Malaria en humanos por infección natural con Plasmodium knowlesi.

Boimédica. 2012 ; 32(Suppl. 1): 121-130.

40. MAYXAY M, KHANTHAVONG M, CHANTHONGTHIP O, et al.

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

Malar J. 2012; 11:184.

41. MENAN H, FAYE O, SAME-EKOBO A, et al.

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

Malar J. 2011;10: 185

42. MENARD D, CHAN ER, BENEDET C, et al.

Whole genome sequencing of field isolates reveals a common duplication of the Duffy binding protein gene in Malagasy *Plasmodium vivax* strains.

Plos Negl Trop Dis. 2013; 7 (11): e2489.

43. MIEZAN A.

Evaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance de l'association Artéméther-Luméfantrine chez les patients souffrant du paludisme simple à San Pedro. 140p

Th. Pharm: Abidjan. Univ Félix Houphouët Boigny, 1673, 2014

44. N'DIAKA.

Efficacité et tolérance des associations artesunate+ amodiaquine versus artéméther + luméfantrine chez les patients souffrant de paludisme non compliqué à *plasmodium falciparum* à San-Pedro. 139p

Th. Pharm : Abidjan. Univ Félix Houphouët Boigny, 2014

45. NALDJINAN KR.

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

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

46. NANA L.

Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance des associations artesunate+ amodiaquine versus artéméther + luméfantrine en prise non supervisée dans le traitement du paludisme simple à *plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois à Nanoro (Burkina Faso) 80p. : Ouagadougou 2010. (Consulté le 05/02/2019)]

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

47. NAU A, CORDIER PY, POULIQUEN G, et al.

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

Urgences. 2011; 40: 443-453.

48. NDIAYE JL, FAYE B , GUEYE A, et al.

Repeated treatment of recurrent uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal with fixed-dose artesunate plus amodiaquine versus fixed-dose artemether plus lumefantrine: a randomized, open-label trial. Ndiaye et al.

Malaria Journal 2011, 10:237

49. NICOULET I, SIMON F, LE BRAS J.

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

Bull Epidemiol Hebd. 1997 ; 41 : 163.

50. NJI A, ALI I, MOYEH M, et al.

Randomized non-inferiority and safety trial of dihydroartemisinin-piperaquine and artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Cameroonian children.

Malar J. 2015 Jan 28;14:27.

51. OFFIANAN A T, ASSI S. B, COULIBALY A. M, et al.

Assessment of the efficacy of first-line antimalarial drugs after 5 years of deployment by the National Malaria Control Programme in Côte d'Ivoire.

Open Access Journal of Clinical Trials. 2011; 3 : 67-76.

52. OFFIANAN A T, ASSI S.B, N'GUESSAN T.L, et al.

Open-label, randomized, non-inferiority clinical trial of artesunate-amodiaquine versus artemetherlumefantrine fixed-dose combinations in children and adults with uncomplicated *falciparum* malaria in Côte d'Ivoire.

Malaria Journal. 2014 ; 13 : 439.

53. OMS. Genève.

Rapport sur le paludisme dans le monde cette année en un coup d'œil 19 novembre 2018. (Consulté le 22 décembre 2018)

< http://www.who.int/malaria/media/world_malaria_report_2018/en/>

54. OMS.Genève.

Techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme.

OMS: Genève, 1994. (Consulté le 12/10/2018)

<www.who.int/publications/1994>

55. OMS.Genève.

Directives pour le traitement du paludisme deuxième édition.

OMS: Genève, 2011. P1-201 (Consulté le 12/10/2018)

<<http://bvssp.icict.fiocruz.br/lildbi/docsonline/get.php?id=3640>>

56. 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.

57. PAYS JF.

Cycle exo érythrocytaire asexué des plasmodiums humains: une découverte laborieuse.

Bull Soc Path Exot. 2010; 103: 272-279.

58. PENALI LK, BAMBA A.

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

In: Symposium optimal. Abidjan. 2000.

59. PERIGNON JL, DRUILHE P.

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

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

60. PHETSOUVANH R, SIDA VONG B.

Moustiques et santé publique: éléments d'entomologie générale et principes de base de la démoustication: rattanaxay-IFMT. 2003. P1-58.

(Consulté le 11/10/2018)

<<https://www.yumpu.com/fr/document/view/26836341/entomologie-médicale>>.

61. PLOWE CV.

The evolution of drug-resistant malaria.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009; 103 (suppl 1): S11-S14.

62. PRADINES B, DORMOI J, BRIOLANT S, et al.

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

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

63. PRUGNOLLE F, OLLOMO B, DURAND P, et al.

African monkeys are infected by *Plasmodium falciparum* nonhuman primate-specific strains.

PNAS. 2011; 108 (29): 11948-11953.

64. ROGIER C, HENRY MC, TRAPE JF.

Evaluation épidémiologique du paludisme en zone d'endémies.

Med Trop. 2009; 69: 123-142.

65. ROSENTHAL PJ.

How do we best diagnose malaria in Africa.

Am J Med Hyg. 2012; 86 (2): 192-193.

66. SCHRAMM B, VALEH P, BAUDIN E, et al.

Efficacy of artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine fixed-dose combinations for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria among children aged six to 59 months in Nimba country, Liberia: an open label randomized non-inferiority trial.

Malar J. 17 juillet 2013, 12:251

67. SEIGNEURIC C, CAMARA B, DELMONT J, et al.

Du quinquina et des hommes.

Med Trop. 2008; 68: 459-462.

68. SIALA E, BEN ABDALLAH R, BOURATBINE A, et al.

Actualités du diagnostic biologique du paludisme.

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

69. SIRIBIE M, DIARRA A, TIONO AB, et al.

Efficacité de l'artéméther-luméfamtrine dans le traitement du paludisme simple de l'enfant en milieu rural au Burkina Faso en 2009.

Bull. Soc. Pathol. Exot. 2012; 105:202-207.

70. SISWANTORO H, RUSSELL B, RACLIFF A, et al.

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

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

71. SOW D, NDIAYE J, SYLLA K, et al.

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance des combinaisons artésunate-amodiaquine, dihydroartémisinine-pipéraquline et artéméther-luméfamtrine pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué au Sénégal.

Med Sante Trop 2016 ; 26 : 45-50.

72. SUBBARAO SK.

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

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

73. SYLLA K, ABIOLA A, TINE RC, et al.

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

BMC Infect Dis. 20 déc 2013 ; 13:598

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

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

Malar J. 2014; 13 (1): 68.

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

76. TINTO H, DIALLO S, ZONGO I, et al.

Effectiveness of artesunate-amodiaquine vs. artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Nanoro, Burkina Faso: a non-inferiority randomized trial.

Trop Med Int Health. 2014 Apr; 19(4):469-75.

77. TRUDEL L, COUILLARD M.

Identification morphologique des parasites de la malaria.

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

78 TU Y.

The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine.

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

79. WHO. Geneva

Global Plan For artemisinin resistance Containment (GPARC) 2011.

(Consulté le 22 décembre 2018)

<<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241500838/en/>>

80. WHO. Geneva

Severe *falciparum* malaria.

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

81. WHO. Who Global Malaria Program. Geneva.

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

Geneva: WHO, 2012. P1-3.

82. WOLDEAREGAI T, KREMSNER P, KUN J, et al.

Plasmodium vivax malaria in Duffy-negative individuals from Ethiopia.

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

83. WOTODJO AN.

Etude du paludisme chez les adultes dans deux villages du Sénégal: Dielmo et Ndiop. P11-12.

Mém Master II Parasit: Dakar Univ Cheikh Anta Diop, 2010, 39.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS -----	XXXIV
LISTE DES TABLEAUX -----	XXXV
LISTE DES FIGURES -----	XXXVI
INTRODUCTION -----	1
PREMIERE PARTIE: REVUE DE LITTERATURE SUR LE PALUDISME -----	4
I-DEFINITION -----	5
II-HISTORIQUE -----	5
III-EPIDEMIOLOGIE -----	9
III-1 Agents pathogènes-----	9
III-1-1 Taxonomie-----	9
III-1-2 Particularités des espèces plasmodiales du paludisme humain-----	10
III-1-2-1 <i>Plasmodium falciparum</i> -----	10
III-1-2-2 <i>Plasmodium malariae</i> -----	11
III-1-2-3 <i>Plasmodium ovale</i> -----	12
III-1-2-4 <i>Plasmodium vivax</i> -----	13
III-1-2-5 <i>Plasmodium knowlesi</i> -----	15
III-1-3 Cycle évolutif de l'agent pathogène-----	17
III-1-3-1 Cycle asexué ou schizogonique chez l'homme-----	17
III-1-3-2 Cycle sexué ou sporogonique chez l'anophèle-----	19
III-2 Agents vecteurs et modes de transmission-----	21
III-2-1 Agents vecteurs-----	21
III-2-2 Modes de transmission-----	22
III-3 Surveillance épidémiologique-----	23
III-4 Répartition géographique-----	24
IV-IMMUNITE DANS LE PALUDISME -----	27
V-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME -----	28
V-1 Paludisme simple ou non compliqué-----	28
V-2 Paludisme grave ou compliqué-----	30
VI-DIAGNOSTIC CLINIQUE -----	31
VI-1 Accès palustre simple ou non compliqué-----	31

VI-2 Accès palustre grave ou compliqué ou pernicieux-----	31
VI-3 Autres formes cliniques du paludisme-----	32
VI-3-1 Paludisme viscéral évolutif-----	32
VI-3-2 Fièvre bilieuse hémoglobinurique-----	33
VII-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME-----	34
VII-1 Arguments indirects de présomption-----	34
VII-1-1 Hémogramme-----	34
VII-1-2 Examens sérologiques-----	35
VII-1-3 Autres examens biologiques-----	35
VII-2 Diagnostic direct de certitude-----	36
VII-2-1 Goutte épaisse (GE)/ Frottis sanguin (FS) -----	36
VII-2-2 QBC Malaria Test ou Quantitative Buffy Coat-----	39
VII-2-3 Tests de diagnostic rapide (TDR) -----	39
VII-2-4 Polymerase chain reaction (PCR) -----	40
VIII-TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES-----	40
VIII-1 Médicaments antipaludiques-----	40
VIII-2 Schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire-----	43
VIII-2-1 En cas de paludisme simple -----	43
VIII-2-2 Chez la femme enceinte -----	44
VIII-2-3 En cas de paludisme grave -----	44
IX-CHIMIORESISTANCE-----	44
IX-1 Définition-----	44
IX-2 Historique: chronologie d'émergence et de diffusion de la résistance-----	45
IX-3 Mécanisme de résistance de <i>Plasmodium falciparum</i> aux antipaludiques-----	47
IX-4 Facteurs favorisant la survenue et la propagation de la chimiorésistance-----	51
IX-4-1 Pression médicamenteuse-----	52
IX-4-2 Mouvements des populations-----	52
IX-4-3 Vecteurs anophéliens-----	53
IX-4-4 Degré d'immunité de la population-----	53
IX-5 Méthodes d'évaluation de la chimiorésistance-----	54
IX-5-1 Tests de chimiosensibilité <i>in vitro</i> -----	54
IX-5-2 Tests de résistance <i>in vivo</i> ou test d'efficacité thérapeutique-----	55
IX-5-3 Tests moléculaires-----	59
IX-5-4 Tests de biodisponibilité-----	59

DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE	60
Chapitre I : MATERIEL ET METHODES	61
I-MATERIEL	62
I-1 Population et site d'études	62
I-2 Randomisation et administration des médicaments	64
I-3 Outils de collecte	64
II-METHODES	65
II-1 Type d'enquête	65
II-2 Procédure et critères de jugement	65
II-3 Méthodes statistiques	65
Chapitre II : RESULTATS	67
I-PROFIL D'ESSAI	68
II-ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	70
III-EVALUATION DE L'EFFICACITE	72
III-1 Efficacité clinique	72
III-1-1 Evolution de la température moyenne pour la période de 2009-2012	72
III-1-2 Evolution de la température moyenne pour la période de 2013-2016	73
III-2 Efficacité parasitologique	74
III-2-1 Evolution de la densité parasitaire moyenne pour la période de 2009-2012	74
III-2-2 Evolution de la densité parasitaire moyenne pour la période de 2013-2016	75
IV- REPONSE THERAPEUTIQUE	76
IV-1 Réponse thérapeutique pour la période de 2009-2012	76
IV-2 Réponse thérapeutique pour la période de 2013-2016	82
IV-3 Réponse thérapeutique pour la période de 2009-2016	88
IV-3-1 Réponse avant correction PCR	88
IV-3-2 Réponse après correction PCR	91
Chapitre III : DISCUSSION	94
I-ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	95
I-1 Caractéristiques démographiques	95
I-1-1 Répartition des cas de paludisme selon l'âge	95
I-1-2 Répartition des cas de paludisme selon le sexe	95
I-2 Caractéristiques cliniques	96
I-3 Caractéristiques parasitologiques	97
II- EVALUATION DE L'EFFICACITE	97

II-1 Evolution clinique -----	97
II-2 Evolution parasitologique -----	98
III- REPONSE AU TRAITEMENT -----	99
III-1 Réponse clinique et parasitologique adéquate -----	99
III-2 Echecs thérapeutiques -----	100
III-3 Tentative d'explication -----	101
CONCLUSION-----	102
RECOMMANDATIONS-----	105
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES-----	107