

## LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT :	alanine amino-transférase
ASAT :	aspartate amino-transférase
OAP :	œdème aigu pulmonaire
CTA :	Combinaison thérapeutique a base d'artemisinin
MGG:	May Grunewald Giemsa
RBM:	Roll Bach Malaria
GE:	Goutte épaisse
HB:	Hemoglobine
Pf:	<i>Plasmodium falciparum</i>
PQT:	Plaquettes
BT:	Bilirubine Totale
CREA:	Creatinine
AL:	Artemether-Lumefantrine
DHAPQ:	Dihydroartemisinin-Piperaquine
ASAQ:	Artesunate-Amodiaquine
ASMQ:	Artesunate-mefloquine
TPI :	Traitement Préventif intermittent

## LISTE DES FIGURES

<b>FIGURE 1 :</b> Cycle évolutif du Plasmodium falciparum chez l'homme et l'anophèle.....	11
<b>FIGURE 2 :</b> Répartition du paludisme dans le monde.....	14
<b>FIGURE 3 :</b> Goutte épaisse. P. falciparum. Trophozoites et rosaces (MGG).....	26
<b>FIGURE 4 :</b> Frottis de sang. P. falciparum. Trophozoite (MGG).....	27

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>TABLEAU I</b> : Définition des régions d'endémicité palustre.....	16
<b>TABLEAU II</b> : Définition d'un paludisme a <i>P.falciparum</i> grave ou compliqué selon OMS(2000).....	21
<b>TABLEAU III</b> : Suivi des patients.....	50
<b>TABLEAU IV</b> : Posologie d'ASAQ.....	52
<b>TABLEAU V</b> : Caractéristiques des patients a l'inclusion.....	56
<b>TABLEAU VI</b> : Caractéristiques biologiques des patients à l'inclusion.....	58
<b>TABLEAU VII</b> : Evolution des paramètres biologiques de J0 a J7 dans le groupe ASMQ.....	59
<b>TABLEAU VIII</b> : Evolution des paramètres biologiques de J0 a J7 dans le groupe AL.....	61
<b>TABLEAU IX</b> : Evolution des paramètres biologiques de J0 a J7 dans le groupe ASAQ.....	62
<b>TABLEAU X</b> : Evolution des paramètres biologiques de J0 a J7 dans le groupe DHAPQ.....	64
<b>TABLEAUXI</b> : Facteurs associes a l'anémie.....	65
<b>TABLEAU XII</b> : Facteurs associes a la thrombopénie.....	66



# **SOMMAIRE**

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LE PALUDISME .....</b>	<b>5</b>
1.DEFINITION .....	6
2.HISTORIQUE EPIDEMIOLOGIE .....	7
a.Agents pathogènes .....	7
i. <i>Plasmodium falciparum</i> .....	7
ii. <i>Plasmodium malariae</i> .....	8
iii. <i>Plasmodium vivax</i> .....	8
iv. <i>Plasmodium ovale</i> .....	8
b. Cycle parasitaire.....	8
i Stade tissulaire ou schizogonie hépatique.....	8
ii.Stade sanguin ou schizogonie érythrocytaire.....	9
iii.Stade sporogonique ou sporogonie .....	10
c Transmission.....	12
i.Vecteurs.....	12
ii Réservoir de parasites .....	12
iii.Modes de contamination .....	12
iv.Facteurs favorisants.....	12
d.Répartition géographique .....	13
i Dans le monde.....	13
ii.Au Sénégal .....	13
e.Indicateurs épidémiologiques .....	15
i.Chez l’homme .....	15
ii.Chez le vecteur.....	16
f Faciès épidémiologiques .....	16
4.PHYSIOPATHOLOGIE .....	17
5 SIGNES .....	18
a TDD : Accès palustre à fièvre périodique du jeune enfant, dû au <i>Plasmodium falciparum</i> .....	18

b. Formes cliniques.....	19
i. Formes symptomatiques.....	19
ii. Formes compliquées et graves .....	20
1. L'accès pernicieux palustre ou neuropaludisme.....	20
1. Paludisme viscéral évolutif .....	21
2. Fièvre bilieuse hémoglobinurique .....	22
i. Formes étiologiques .....	22
3. Paludisme à <i>Plasmodium ovale</i> .....	22
ii. Formes selon le terrain .....	22
1. Paludisme congénital.....	22
6. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES DU	
PALUDISME .....	23
6.1. L'Anémie .....	23
6.2. L'hémolyse .....	24
6.3. La thrombopénie .....	24
6.4. L'atteinte hépatique.....	24
6.5. L'atteinte rénale.....	24
7. DIAGNOSTIC.....	25
7.1. Diagnostic direct .....	25
7.2. Indirect .....	27
8. TRAITEMENT .....	29
8.1. Les médicaments antipaludiques .....	29
8.1.1. Les Schizonticides.....	29
8.1.1.1 Les Schizonticides naturels .....	29
8.1.1.1.1. La quinine.....	29
8.1.1.1.2 Artémisinine et ses dérivés (Ester et Ether) .....	30
- <b>Contre indication</b> : grossesse .....	33
- <i>Obtention et structure</i> .....	33
8.1.1.3 Les Associations Schizontocides .....	38

8.1.2 Les gamétocytocides .....	40
8.2. Prophylaxie du Paludisme .....	41
8.2.1. Chimio prophylaxie .....	41
8.2.2. Lutte antivectorielle .....	42
8.2.3. Vaccination .....	43
9 LUTTE CONTRE LE PALUDISME AU SENEGAL .....	44
9.1. Objectif général .....	44
9.2. Stratégies .....	44
9.2.1. La prise en charge correcte des cas .....	44
□ La prévention et la surveillance .....	45
<b>DEUXIEME PARTIE</b> .....	46
A-METHODOLOGIE .....	47
2. Population d'étude .....	47
3. Suivi et traitement des patients .....	48
3. Collecte de données .....	52
4. Examen de laboratoire .....	53
5. Saisie et analyse des données .....	54
6. Considérations éthiques et déontologiques .....	54
B-RESULTATS .....	55
1. Caractéristiques des patients à l'inclusion .....	55
a. Age .....	55
b. Sexe .....	55
c. Attribution du traitement .....	55
<b>3. Evolution des paramètres biologiques de J0 à J7</b> .....	58
4. Facteurs associés à l'anémie et à la thrombopénie à J0 .....	64
DISCUSSION .....	67
CONCLUSION .....	73
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	77

# INTRODUCTION



La pandémie palustre a touchée 219 millions de personnes en 2011 selon le rapport annuel de 2012 avec 660000 décès enregistrés **(71)**. Les enfants restent très touchés par la pandémie surtout chez les pauvres et en zone rurale. L'Afrique reste le continent le plus touché avec 90% de tous les décès enregistrés. Entre 2000 et 2010, 1,1 million de décès liés à la maladie ont ainsi été évités grâce à l'intensification des interventions. Ce rapport fait état d'un lien inextricable entre le paludisme et la pauvreté. Les plus grands taux de mortalité se trouvent dans les pays à PIB inférieur à 1,25 dollars US par jour. Ces données cachent une triste réalité ; en effet chaque minute un enfant meurt de paludisme en Afrique. **(71)**

Des progrès enregistrés entre 2010 et 2011 grâce à la disponibilité des fonds pour le paludisme a permis : une disponibilité des tests diagnostiques et des ACT qui sont passés de 68% en 2005 à 75% en 2011 surtout en Afrique Sub Saharienne. Selon ce même rapport les pays avec une transmission élevée sont en bonne voie pour l'atteinte des objectifs de l'organisation mondiale de la santé RBM d'ici 2015. En effet ces pays ont présenté une réduction de 75% des cas de paludisme.

Au cours de l'infection palustre, il y a des modifications des paramètres biologiques mais ces modifications ne sont pas bien étudiées.

C'est ainsi que Laura et al en évaluant les indices cliniques et hématologiques au cours du paludisme ont montré qu'il y avait une modification des paramètres hématologiques au cours de l'infection palustre. **(27)**

D'autres études ont aussi montré l'influence du paludisme sur les paramètres hématologiques et le lien de causalité entre l'anémie et la thrombopénie. **(64)**

Au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum*, il y a une libération de radicaux d'hydroxyde et de peroxyde. Cette libération de radicaux serait à l'origine d'une perturbation de fonction hépatique se traduisant par une élévation des transaminases. **(51)**

En dehors des modifications des paramètres hématologiques et des perturbations de la fonction hépatique, le paludisme est souvent à l'origine de perturbation de la fonction rénale se manifestant par une nécrose tubulaire aiguë avec une augmentation de la clairance de créatinine. (60)

Pour lutter contre le paludisme et ses conséquences sur la santé des populations, l'OMS a recommandé depuis 2001 l'arrêt de la monothérapie et l'utilisation de la bithérapie avec les Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artemisinine (CTA). (53)

Suivant les recommandations de l'OMS, le Sénégal à travers son programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) a adopté les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artemisinine pour la prise en charge du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. (66)

Devant la mise à l'échelle au niveau national des CTA, la mise en place d'un système de pharmacovigilance s'avère nécessaire pour documenter les possibles effets secondaires sur le plan clinique et biologiques.

Afin de mieux étudier les modifications des paramètres biologiques au cours du paludisme et de mieux documenter les effets secondaires des CTA

L'étude proposée est une analyse de plusieurs essais cliniques multicentriques comparatifs, contrôlés, randomisés réalisés au Sénégal, évaluant l'efficacité et la tolérance de quatre combinaisons d'antipaludiques que sont l'Artemether Lumefantrine (AL), l'Artesunate Amodiaquine (ASAQ), l'Artesunate Mefloquine (ASMQ) et la Dihydroartemisinin Piperaquine (DHAPQ) dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

Elle a été conçue pour analyser les variations des paramètres biologiques au cours du paludisme simple non compliqué.

Cette étude avait pour objectif principal d'étudier les modifications des paramètres biologiques au cours du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant et l'adulte entre J0 avant traitement et J7 après traitement.

Les objectifs secondaires étaient:

- D'étudier les variations du taux d'hémoglobine et des plaquettes
- D'étudier les variations des transaminases (ALAT et ASAT), de la Créatinémie et de la bilirubinémie
- D'étudier les possibles interactions entre le paludisme et l'anémie et entre le paludisme et la thrombopénie

Notre travail comportera deux parties :

- une première partie : Rappels sur le paludisme ;
- une deuxième partie : méthodologie, résultats et discussion.

# **PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LE PALUDISME**

## 1. DEFINITION

Le paludisme ou malaria est une maladie parasitaire due à la présence et à la multiplication dans l'organisme humain d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Ces hématozoaires sont transmis à l'homme par la piqure de moustiques femelles infectés du genre *Anopheles*.

C'est une affection très répandue dans le monde, notamment dans les pays pauvres d'Afrique, d'Amérique latine et de l'Asie du sud est. [61]

## 2. HISTORIQUE [14, 22, 34,35, 63]

En Egypte, étaient décrits sur des papyrus une symptomatologie associant frisson, fièvre et splénomégalie, ainsi que les mesures à prendre pour éviter l'entrée dans les maisons de « vapeurs provoquant des fièvres ». De même, il était décrit une relation entre les crues du Nil et l'apparition des fièvres intermittentes.

- **La fièvre et les marais :**

Au II<sup>ème</sup> siècle, avant Jésus-Christ, les grecs et les romains ont révélé une corrélation étiologique entre les fièvres intermittentes et la proximité des marécages. Le terme français de « PALUDISME », introduit par LAYERAN (1893), traduit cette liaison fièvre-marais (palus = marais). Le terme italien de « MALARIA » (mauvais air en italien) traduit la liaison faite par les Italiens entre les fièvres et les émanations véhiculées dans l'air.

Au IV<sup>ème</sup> siècle, avant Jésus-Christ, HIPPOCRATE avait réalisé ses premières descriptions cliniques des fièvres palustres avec la triade classique « fièvre – frisson – sueur - » selon des séquences quotidiennes, tierces ou quarts.

- **Le cinchona et la quinine.**

Les mineurs indiens mâchaient l'écorce d'un certain arbre lorsqu'ils sentaient venir les frissons. Le vice-roi du Pérou, le comte de CHICHON, utilisa ce médicament en 1630 pour le traitement de la comtesse de CHICHON et l'introduisit à la cour d'Espagne en 1643. Ce nom lui sera donné comme genre botanique (cinchona). En 1820, PELLETIER et CAVENTOU isolèrent l'alcaloïde actif : la quinine.

- **Le Plasmodium et l'anophèle :**

En 1880, LAVERAN découvrit le parasite qui attaquait les globules rouges de l'homme à Bône en Algérie ; la description des parasites progressa de manière définitive grâce à la coloration de ROMANOVSKI.

En 1890, les stades du cycle du Plasmodium sont décrits et nommés par SCHAUDINN. Le cycle complet du parasite chez l'anophèle est décrit en Italie par BIGNAMI et GRASSI en 1898.

### **3. EPIDEMIOLOGIE [8, 10,14, 20, 21, 29, 33, 32]**

#### **a. Agents pathogènes**

Les agents pathogènes du paludisme humain sont au nombre de quatre (4) : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*.

##### ***i. Plasmodium falciparum***

C'est l'espèce la plus redoutable car seule responsable de la mortalité. C'est aussi l'espèce la plus répandue dans les régions chaudes. En effet, le développement du cycle chez le moustique, nécessite une température supérieure à 18°C. Le *Plasmodium falciparum* parasite toutes les hématies.

## **ii. *Plasmodium malariae***

Cette espèce se rencontre essentiellement en Afrique et en Asie et beaucoup plus rarement en Amérique intertropicale. Le *Plasmodium malariae* est l'agent de la fièvre quarte ; il parasite les hématies âgées. Sa longévité peut atteindre plusieurs dizaines d'années.

## **iii. *Plasmodium vivax***

Le *Plasmodium vivax* se rencontre essentiellement du 37<sup>ème</sup> degré de latitude nord au 25<sup>ème</sup> degré de latitude sud. C'est l'espèce la plus répandue après le *Plasmodium falciparum*. Cet hématozoaire parasite les hématies jeunes. Il est responsable de la fièvre tierce bénigne.

## **iv. *Plasmodium ovale***

Il est responsable d'une fièvre tierce bénigne. Très proche du *P. vivax*, il est présent presque exclusivement en Afrique noire où le *P. vivax* est rare ou absent. Et dans ce cas d'espèce précis, le *Plasmodium ovale* parasite les hématies jeunes.

### **3.1.5. *Plasmodium knowlesi***

#### **b. Cycle parasitaire**

Il comporte trois stades dont deux se déroulent chez l'homme et un chez le moustique.

##### **i. Stade tissulaire ou schizogonie hépatique**

Lors de son repas sanguin, l'anophèle femelle injecte à l'homme des sporozoïtes contenus dans ses glandes salivaires. Ces sporozoïtes sont des éléments fusiformes, allongés et mobiles. Ils vont circuler dans le sang et arriver une heure plus tard environ dans le foie afin d'y poursuivre leur développement.

Après pénétration dans l'hépatocyte, le sporozoïte s'arrondit et donne un trophozoïte. Le trophozoïte va accroître son noyau pour donner un trophozoïte âgé. Le trophozoïte âgé se transforme en schizonte par division de son noyau en plusieurs petits noyaux. Ce dernier bourre la cellule hépatique qui éclate par la suite. Le temps écoulé entre la pénétration du sporozoïte dans l'hépatocyte et l'éclatement de cette cellule est d'environ trois semaines. Certaines espèces comme le *P. ovale* et le *P. vivax* peuvent avoir un développement ralenti au niveau du premier cycle. Ils restent bloqués à l'état d'hypnose : on les appelle hypnozoïtes. Ils ne reprennent leur développement que tardivement. Ces espèces sont responsables des rechutes tardives.

## **ii. Stade sanguin ou schizogonie érythrocytaire**

En éclatant, la cellule hépatique libère des mérozoïtes. Certains mérozoïtes sont phagocytés mais la plupart infectent les globules rouges du sang et s'y multiplient. Ils se transforment en trophozoïtes jeunes puis se développent et donnent le trophozoïte âgé. Ce trophozoïte âgé subit une phase de développement nucléaire et de division donnant le schizonte ou la rosace. Finalement, on aboutit à la formation d'une hématie remplie de mérozoïtes. Elle éclate à son tour et libère les mérozoïtes ainsi que des pigments.

Ce cycle, allant de la pénétration du mérozoïte à l'intérieur du globule rouge à l'éclatement de celui-ci, dure 48 heures pour le *P. falciparum*, le *P. vivax*, et le *P. ovale*. Elle dure 72 heures pour le *P. malariae*. Cette phase d'éclatement est à l'origine de l'accès fébrile survenant au cours de l'infection. La fièvre est de type tierce pour les *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*. Elle est de type quarte pour le *P. malariae*.

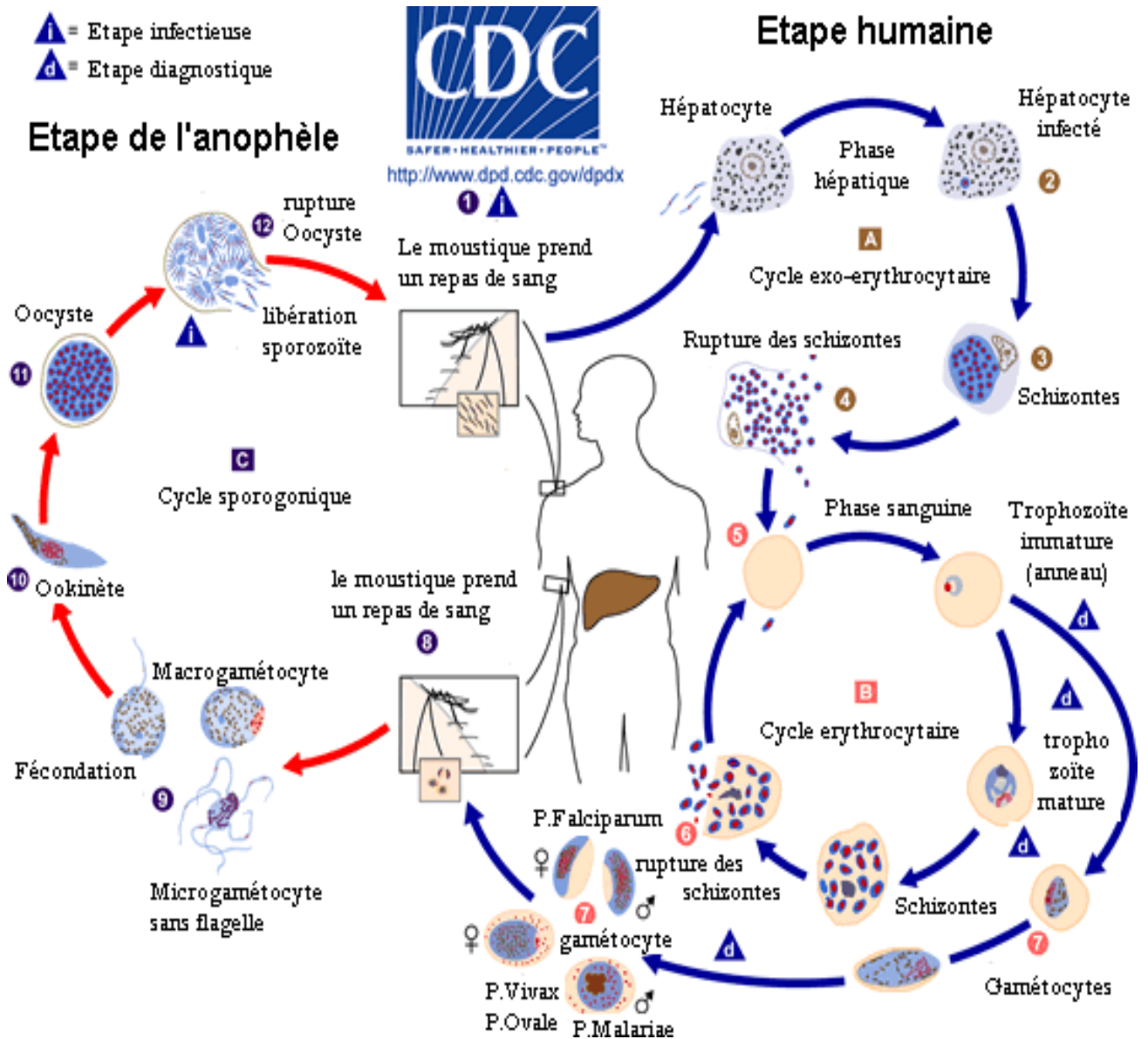
Certains mérozoïtes parasitent à nouveau d'autres globules rouges réalisant ainsi d'autres cycles de développement. D'autres mérozoïtes par contre se dotent d'un



potentiel sexué et se transforment en gamétocytes femelles et mâles. Ces gamétocytes survivent 20 jours dans le sang, puis disparaissent.

### **iii. Stade sporogonique ou sporogonie**

Les gamétocytes sont absorbés par le moustique lors de son repas sanguin. Dans l'estomac du moustique, la fécondation des gamétocytes femelles va donner des œufs mobiles ou ookinètes qui vont traverser la paroi de l'estomac. Au niveau de sa face externe, ils vont donner des oocystes dans lesquels vont s'individualiser des sporozoïtes. L'éclatement de l'oocyste va libérer ces sporozoïtes, qui gagneront avec prédilection les glandes salivaires de l'anophèle. Ce sont ces sporozoïtes qui seront inoculés à l'homme lors d'une nouvelle piqure infectante. (Voir figure 1).



**Figure 1:** Cycle évolutif du *Plasmodium falciparum* chez l'homme et l'anophèle

### **c. Transmission**

#### **i. Vecteurs**

Le paludisme est transmis par la piqure de l'anophèle femelle, insecte diptère de la famille des *Culicidae*, de la sous famille des *Anophelinae*, du genre *Anopheles*.

Il existe de nombreuses espèces d'anophèles dans le monde qui ne sont pas toutes susceptibles de transmettre la maladie. Au Sénégal, les anophèles du complexe *Anopheles gambiae* sont avec *Anopheles funestus*, les principaux vecteurs du paludisme.

#### **ii. Réservoir de parasites**

L'homme infecté et l'anophèle femelle constituent les réservoirs de parasites pour les principales espèces. Cependant, *Plasmodium malariae* peut être retrouvé chez le singe.

#### **iii. Modes de contamination**

En général, la contamination de l'homme se fait par la piqure de l'anophèle femelle. Le paludisme congénital et le paludisme transfusionnel n'ont qu'une faible incidence épidémiologique.

#### **iv. Facteurs favorisants**

La transmission du paludisme dépend de plusieurs facteurs dont les plus importants sont :

##### **✓ La température :**

Le cycle sporogonique nécessite une température minimale de 15° C pour le *Plasmodium vivax* et le *Plasmodium malariae* et 22° C pour le *Plasmodium falciparum*. La température optimale se situe autour de 27° C pour le *P. ovale*

##### **✓ L'eau et l'humidité :**

Les larves d'anophèles se développent dans des collections d'eau, et le plus souvent, dans de l'eau douce peu chargée en matières organiques, calme et ensoleillée. Les pluies, en entretenant ces collections d'eau, participent à la

multiplication des vecteurs et à l'endémie palustre. L'humidité influe positivement sur la longévité du vecteur.

✓ **Les facteurs anthropiques :**

Des modifications du réseau hydrographique (barrages et irrigations) entraînent la prolifération des vecteurs. Les modifications des couverts végétaux et la déforestation, favorisent la multiplication des espèces dans les mares ensoleillées. Les conditions socio-économiques défavorables peuvent favoriser la transmission. Le développement des transports, favorisant les mouvements de population, entraîne une dissémination des vecteurs du parasite.

**d. Répartition géographique [22, 45, 58]**

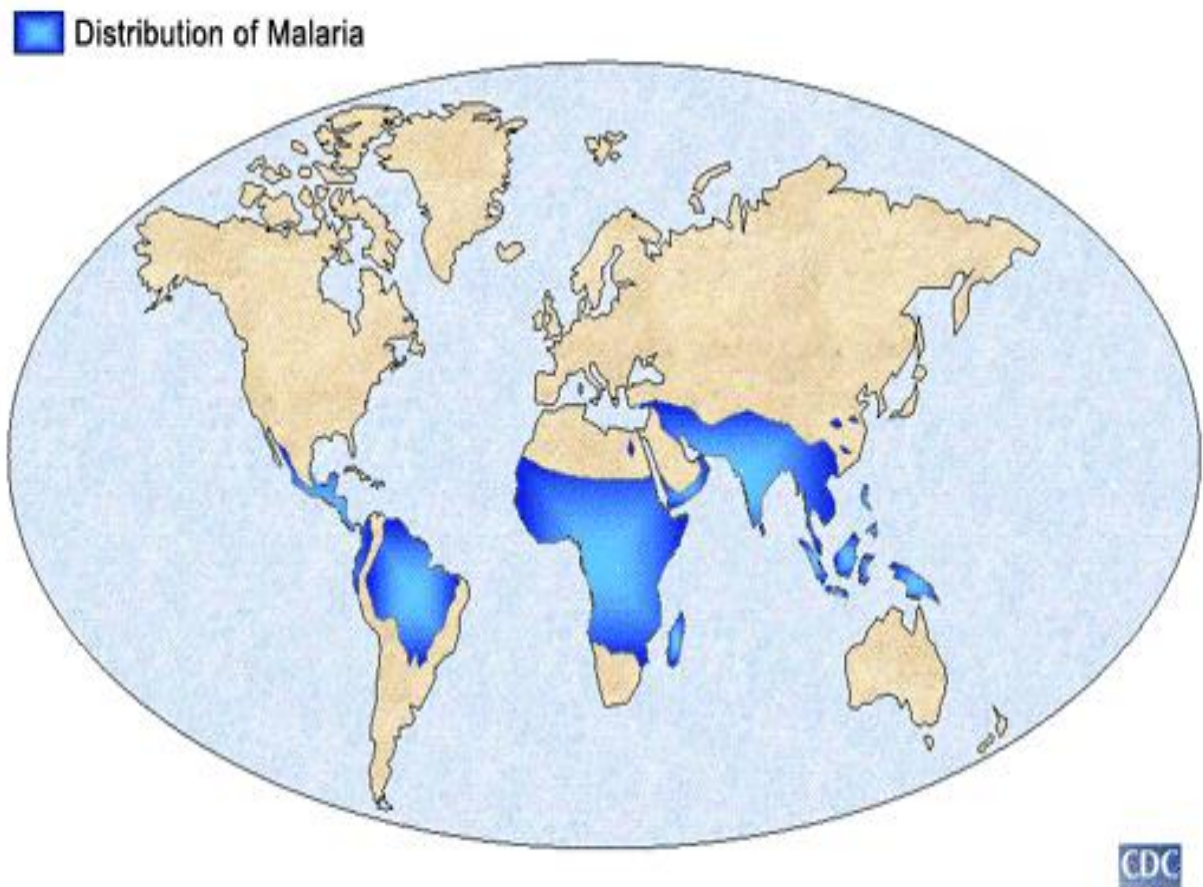
**i. Dans le monde**

Le paludisme est pratiquement inexistant à une altitude supérieure à 2000 mètres. Sa répartition géographique théorique va de 60°C de latitude Nord à 40°C de latitude Sud. Il recouvre en fait « la ceinture de pauvreté du monde » et concerne actuellement plus de cent pays essentiellement les plus pauvres d'Afrique, d'Asie, d'Amérique du sud et du centre. (Voir figure 2).

**ii. Au Sénégal**

Au Sénégal, le paludisme sévit à l'état endémique avec une recrudescence saisonnière. L'essentiel de la transmission s'effectue au cours de la saison des pluies et en début de saison sèche, période favorable au développement des espèces vectrices.

Elle dure 4 à 6 mois au niveau du faciès tropical et 1 à 4 mois au niveau du faciès sahélien. La population anophélienne du Sénégal est composée d'une vingtaine d'espèces dont trois assurent l'essentiel de la transmission : *Anopheles gambiae*, *Anopheles arabiensis* et *Anopheles funestus*. *Plasmodium falciparum* est retrouvé dans la majorité des examens de sang et est seul responsable des cas de décès.



**Figure 2 : Répartition du paludisme dans le monde**

## **e. Indicateurs épidémiologiques**

La paludométrie évalue l'intensité de l'endémie palustre à l'aide de certains indices dans la population humaine et dans la population vectrice.

### **i. Chez l'homme**

✓ **L'indice splénique (IS)** : Il représente le pourcentage de sujets porteurs de Splénomégalie. Cet indice est apprécié chez les sujets de deux à neuf ans non soumis à une chimiothérapie. Il est peu spécifique et reflète les réinfections successives.

✓ **L'indice plasmodique (IP)** : Il représente le pourcentage de sujets examinés présentant des hématozoaires dans leur sang périphérique. Il renseigne sur le degré d'endémicité dans une collectivité.

Chez l'enfant de moins d'un an, il reflète la fréquence des infections récentes.

Chez l'adolescent et l'adulte, il informe sur le degré d'immunité de la population considérée.

✓ **L'indice gaméocytaire (IG)** : Il représente le pourcentage de sujets porteurs de gamétocytes dans la population humaine.

Il indique le potentiel infectant de la population vis à vis des anophèles et donc le risque d'infectivité.

✓ **L'indice séro-épidémiologique** : Il est déterminé par la moyenne géométrique des titres d'anticorps spécifiques obtenus chez des sujets donnés.

Les valeurs de ces différents indices déterminent les zones d'hypo, de méso, d'hyper et d'holo endémie (cf. tableau I).

**Tableau I : Définition des régions d'endémicité palustre**

Zone hypo-endémique	IS entre 0 et 10 %, IP inférieur à 25 %
Zone méso-endémique	IS entre 11 et 50 %, IP entre 26 et 50 %
Zone hyper-endémique	IS entre 51 et 75 %, IP entre 51 et 75 %
Zone holo-endémique	IS supérieur à 75 %, IP supérieur à 75 %

## ii. Chez le vecteur

✓ **L'indice sporozoïtique** : Il représente le pourcentage d'anophèles d'une espèce donnée chez laquelle, les glandes salivaires, disséquées dans les vingt quatre heures suivant la capture, contiennent des sporozoïtes.

✓ **L'indice oocystique** :

Il représente le pourcentage d'anophèles femelles d'une espèce donnée chez laquelle, une dissection exécutée dans les vingt quatre heures suivant la capture, établit la présence d'oocystes dans l'estomac.

### f. Faciès épidémiologiques [46]

On appelle faciès épidémiologique, une région ou un ensemble de régions où le paludisme présente dans ses manifestations pathologiques, des caractères communs liés aux modalités de transmission du parasite. Dans cette notion de faciès, sont intégrées les caractéristiques climatiques et phytogéographiques (forêt, savane, sahel, steppe, plateaux et zones montagnardes).

Plusieurs faciès ont été décrits :

- les faciès équatorial et tropical où le paludisme est stable et présent tout au long de l'année. Toute la population est touchée et développe une immunité prémunition pendant la première enfance au prix d'une mortalité infanto-juvénile élevée. Quant aux adultes, ils sont peu touchés par la maladie ;
- le faciès sahélien où la stabilité du paludisme est intermédiaire ;

- le faciès désertique et montagnard où le paludisme est instable. L'irrégularité de la transmission empêche le développement d'une prémunition et, au cours de certaines années pluvieuses et /ou chaudes, des épidémies touchant presque toutes les classes d'âge peuvent éclater ;

Ces différents faciès peuvent être localement modifiés par les cours d'eau, les reliefs et les sols. Et enfin :

- Le paludisme urbain qui est un cas particulier.

En Afrique, le paludisme est une endémie essentiellement rurale ; il n'existe pas de vecteurs spécifiquement urbains. En milieu urbain, la transmission est globalement beaucoup plus faible qu'en milieu rural ; cela explique le niveau d'immunité plus faible des populations urbaines. On assiste depuis quelques années à une urbanisation accélérée. De plus en plus de sujets naissent et vivent en permanence dans les villes où la transmission anophélienne est faible, voire nulle ; ils n'acquerront pas d'immunité de prémunition. Ils s'infecteront essentiellement à l'occasion de brefs séjours en zone rurale et pourront développer, quelque soit l'âge, des formes graves de paludisme.

#### 4. PHYSIOPATHOLOGIE [1,37, 49, 57]

L'infection palustre entraîne différents syndromes cliniques en fonction du parasite et de certains facteurs propres à l'hôte, essentiellement son état d'immunité. Seules les formes intra-érythrocytaires du cycle de développement des *plasmodii* ont un effet pathogène, notamment le stade schizonte. La rupture du schizonte mûr va libérer des antigènes et des endotoxines parasitaires qui vont induire la production de cytokines par les cellules de l'hôte.

Les cytokines, particulièrement le *TNF* (Tumor Necrosis Factor), jouent un rôle crucial dans les divers symptômes du paludisme.

Le *TNF* a également un rôle prépondérant dans les formes pernicieuses ; il aggrave l'anémie secondaire, entraînant ainsi une destruction globulaire



chronique par son effet dépresseur de l'érythropoïèse et stimule l'érythrophagocytose.

La défaillance rénale observée dans un tiers des cas est rattachée à un problème fonctionnel (Déshydratation).

Dans le neuropaludisme, le rôle du TNF s'ajoute à celui de la cytoadhérence des érythrocytes infectés au niveau des cellules endothéliales. Son intensité est sous le contrôle d'une combinaison de facteurs liés à l'hôte et au parasite.

Ce phénomène est responsable d'une obstruction vasculaire avec pour résultat une anoxie tissulaire viscérale, en particulier cérébrale.

## **5. SIGNES [2, 10,34]**

### **a. TDD : Accès palustre à fièvre périodique du jeune enfant, dû au *Plasmodium falciparum***

**L'incubation** dure neuf à douze jours après la piqure infestante.

**Le début ou phase prodromique** est marqué par la survenue de céphalées, anorexie, nausées, asthénie, arthralgies, herpes labiales. Ces signes annonciateurs de l'accès sont identiques pour chaque malade. Cette phase dure une à deux heures, puis brutalement survient l'accès ;

**La phase d'état** : elle est brutale, survenant souvent en fin de journée ou dans la nuit. L'accès se déroule en trois stades stéréotypés, facilement identifiables :

- **Stade de frissons** : le malade est agité par de violents frissons, se plaignant d'une sensation de froid. La fièvre monte à 39°C, la rate augmente de volume, la tension artérielle est pincée. Ce stade dure une à deux heures.
- **Stade de chaleur** : les frissons disparaissent, le malade rejette les couvertures réclamées auparavant. La peau est sèche et brûlante, la fièvre atteint 40°C ou plus. Les signes fonctionnels du début sont à leur maximum (céphalées, vomissements). Le pouls est souvent rapide en

rapport avec la température ; la rate est palpable, mais diminue de volume ; ce stade dure 3 à 4 heures.

- **Stade de sueurs** : des sueurs profuses baignent le malade ; la température chute brusquement. La tension artérielle remonte ; ce stade dure 2 à 4 heures. Il est parfois suivi d'un état d'euphorie ou de bien-être.

**Evolution** : Spontanément, la guérison est possible. Les accès vont se répéter selon un rythme régulier qualifié de tierce maligne. La fièvre disparaît après 8 à 12 accès chez un malade amaigri, asthénique, anémié. Des complications redoutables peuvent toutefois survenir faisant toute la gravité du paludisme à *Plasmodium falciparum* (Cf. formes graves et compliquées). Avec un traitement précoce et adapté, l'évolution est souvent favorable.

## **b. Formes cliniques**

### **i. Formes symptomatiques**

Il s'agit surtout de l'accès de primo invasion. Entité à part, qui survient par définition chez le sujet neuf, non immunisé :

- **Incubation** : elle dure 7 à 21 jours et est cliniquement muette.
- **Invasion** : fièvre continue. Le tableau d'un embarras gastrique fébrile : anorexie, douleurs abdominales, nausées, parfois vomissements, diarrhées associées à des céphalées et myalgies.

A l'examen, on peut noter une hépatomégalie. La rate est normale, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines.

L'évolution est favorable en quelques jours après un traitement correct. Sans traitement, la guérison spontanée est possible.

## **ii. Formes compliquées et graves**

### **1. L'accès pernicieux palustre ou neuropaludisme**

L'accès pernicieux se définit comme l'existence de signes neurologiques aigus au cours d'un paludisme à *Plasmodium falciparum*. Il s'agit d'une urgence médicale majeure pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Le paludisme grave se définit selon l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) par la présence de formes asexuées de *P. falciparum* à l'examen sanguin et d'une ou de plusieurs des manifestations suivantes. (Voir tableau II).

**Tableau II : Définition d'un Paludisme à *P. falciparum* grave ou compliqué d'après l'OMS (2002)**

<b>Présence de formes sexuées de <i>Plasmodium falciparum</i> dans le sang (GE et frottis positif) et d'une ou plusieurs des manifestations suivantes</b>	
01	Neuropaludisme. (coma stade II ou plus)
02	Crises convulsives généralisées répétées (plus de 2/4 heures, <u>plus</u> de 15 mn. de phase post-critique)
03	Anémie grave (hémoglobine < 5g / dl. Et hématocrite < 20%)
04	Insuffisance rénale (diurèse < 400 ml ou 12 ml / kg / 24 h ; créatininémie > 265
05	μmol / l)
06	Œdème pulmonaire (ou syndrome de détresse respiratoire)
07	Hypoglycémie (< 2 mmol / l ou 0,4 g / l)
08	Collapsus circulatoire
09	Hémorragie diffuse (ou CIVD)
10	Hémoglobinurie massive
11	Acidose sanguine (pH artériel < 7,25 ou bicarbonates < 15 mmol / l)
12	Obnubilation ou prostration (coma stade I)
13	Parasitémie élevée (> 5% chez un sujet non immun)
14	Ictère clinique
15	Hyperthermie (> 41°C) ou hypothermie (< 36°C)
<b>SIGNES GENERAUX DE DANGER CHEZ LES ENFANTS DES MOINS DE 5 ANS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incapacité de boire ou de téter</li> <li>- Vomissements incoercibles</li> <li>- Léthargie ou inconscience</li> <li>- Convulsions ou antécédents de convulsions</li> <li>- Malnutrition (au Sénégal)</li> </ul>	

## 1. Paludisme viscéral évolutif

C'est une forme subaiguë ou chronique de l'infection palustre. Il survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations massives et répétées et aux défenses immunitaires précaires. Il est plus fréquent chez les enfants de 2 à 5 ans mais aussi chez les malades plus âgés vivant en zone de savane.

## **2. Fièvre bilieuse hémoglobinurique**

Il s'agit d'un syndrome lié au paludisme à *Plasmodium falciparum*. Il est une forme rare, qui se manifeste par un début brutal avec lombalgies, fièvre, pâleur, rapidement suivie d'un ictère, d'une oligurie avec urines rouges-ports témoignants de l'hémolyse intra vasculaire massive et de l'hypotension artérielle. L'utilisation de la quinine, pourrait en augmenter l'incidence, d'où sa contre-indication.

### **i. Formes étiologiques**

#### **1. Paludisme à *Plasmodium malariae***

Il se caractérise par un accès de reviviscence avec fièvre périodique survenant le premier et le quatrième jour, et appelé pour cette raison fièvre quarte. Cette parasitémie chronique peut être à l'origine de néphrite quartane. Son pronostic est réservé malgré un traitement.

#### **2. Paludisme à *Plasmodium vivax***

Sa symptomatologie est moins intense avec un tableau d'une fièvre tierce bénigne (fièvre survenant le premier et le troisième jour). Des rechutes sont possibles plusieurs années après l'épisode initial qui dure parfois 20 ans.

#### **3. Paludisme à *Plasmodium ovale***

Il est proche de celui à *Plasmodium vivax*.

### **ii. Formes selon le terrain**

#### **1. Paludisme congénital [12, 17]**

Longtemps discuté, l'existence du paludisme congénital est aujourd'hui admise par des auteurs malgré leurs divergences. En cas de paludisme maternel, il existe toujours la possibilité de passage d'hématozoaires chez le fœtus, surtout au moment de l'accouchement, pouvant induire un paludisme congénital.

En zone d'endémie, le paludisme congénital est rare (prévalence estimée à 0,5% des naissances) en raison d'une transmission materno-foetale d'anticorps importants. En revanche, il est plus fréquent (10%) chez les nouveaux nés de

mères à faible immunité en zone de faible transmission car le taux d'anticorps transmis est bas.

Deux formes cliniques sont à distinguer :

**a) Paludisme Congénital-Infestation (PCI)**

C'est une parasitémie cliniquement asymptomatique et qui disparaît spontanément en 2 ou 3 jours.

**b) Paludisme Congénital-Maladie (PCM)**

Il se traduit par une parasitémie persistante avec des manifestations cliniques, pathologiques au cours des sept premiers jours de vie. Il a une évolution spontanée souvent fatale.

Ces deux formes sont à distinguer du paludisme néonatal qui est dû à une inoculation postnatale précoce (piqûre d'anophèle femelle infectée ou par transfusion de sang parasité) et qui apparaît généralement dès le 15<sup>e</sup> jour de vie ou parfois tôt après le 7<sup>e</sup> jour de vie lorsqu'il s'agit du *Plasmodium falciparum*.

Fréquent en zone d'endémie et d'hypo-endémie palustres, le Paludisme Congénital-Maladie (PCM) pose souvent des difficultés diagnostiques.

## **6. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES DU PALUDISME**

### **6.1. L'Anémie**

L'anémie est en relation avec la destruction des globules rouges parasites par les plasmodies et l'opsonisation d'hématies normales et par la présence d'éventuels auto-anticorps anti-érythrocytaires. Le développement intracellulaire du plasmodium modifie le métabolisme et les propriétés de la membrane érythrocytaire, entraînant ainsi la lyse des hématies au cours de l'accès palustre. De plus les globules rouges parasites présentent à leur surface des antigènes d'origine parasitaires permettant l'action des anticorps spécifiques ce qui explique l'intensité de l'anémie au cours du paludisme.

## **6.2. L'hémolyse**

Une forte hausse de bilirubinémie peut être causée par, une hémolyse ou une augmentation de la dégradation des globules, donnant une augmentation de la bilirubine libre et conjuguée.

La bilirubine est un pigment jaune issu de la dégradation des globules rouges son accumulation dans le sang et les tissus est à l'origine de l'ictère, d'autres causes sont possibles.

## **6.3. La thrombopénie**

Le paludisme entraîne souvent une thrombopénie moyenne c'est-à-dire un nombre de plaquettes inférieur à 150000/mm<sup>3</sup> affectant 40-85% des patients .elle est modérée entre 50000-100000/mm<sup>3</sup> chez 35-50% des patients et sévère voir grave en dessous de 50000/mm<sup>3</sup> dans 6-16% des cas.

Au cours du paludisme cette thrombopénie est associée à la splénomégalie, la séquestration splénique et la destruction de plaquettes par les macrophages.

## **6.4 . L'atteinte hépatique**

C'est une conséquence de la phase hépatocytaire du paludisme .En effet après inoculation des sporozoïtes par l'anophèle, elles viennent s'abriter dans les cellules hépatiques pour se diviser. Les merozoïtes issues de la multiplication vont envahir les érythrocytes. Le foie affecté va augmenter l'activité de l'Alanine amino- transférase(ALAT) et de l'Aspartate amino-transférase (ASAT) qui sont des marqueurs de l'atteinte hépatique.

## **6.5 L'atteinte rénale**

La symptomatologie de l'insuffisance rénale aiguë au cours du paludisme est peu spécifique .On retrouve l'hypertension, l'asthénie, dyspnée voire OAP, trouble de la conscience.

Au niveau urinaires on retrouve la protéinurie massive, la l'hématurie macroscopique, colique néphrétique....

Comme signe spécifique nous avons l'oligurie (diurèse inférieure à 400ml/jour) et l'anurie quand c'est inférieur à 100ml par jour.

## 7. DIAGNOSTIC [3, 9, 19, 23]

### 7.1. Diagnostic direct

Le diagnostic de certitude du paludisme est apporté par la mise en évidence du parasite dans le sang.

Il se réalise par l'examen direct au microscope optique de prélèvements sanguins effectués de préférence avant tout traitement antipaludique, au moment des pics fébriles. Les techniques les plus utilisées sont la goutte épaisse et le frottis sanguin.

#### ✓ Goutte épaisse

Elle a l'avantage de concentrer 20 fois plus de parasites qu'un frottis mince. C'est l'examen de référence. Sa réalisation consiste à prélever et à déposer une goutte de sang (souvent par piqûre au doigt) sur une lame porte objet bien nettoyée, puis par un mouvement en spirale et à l'aide d'un coin d'une autre lame, défibriner la goutte sur une surface d'environ un centimètre de diamètre.

Le prélèvement est séché puis coloré, sans fixation préalable, ensuite déshémoglobinisé et enfin coloré au Giemsa. Après coloration, les leucocytes et les parasites éventuels resteront sur la lame. L'examen se fait au microscope optique, à l'objectif 100 en utilisant de l'huile à immersion. La numération se fait en comptant les parasites rapportés au nombre de leucocytes selon la formule suivante :

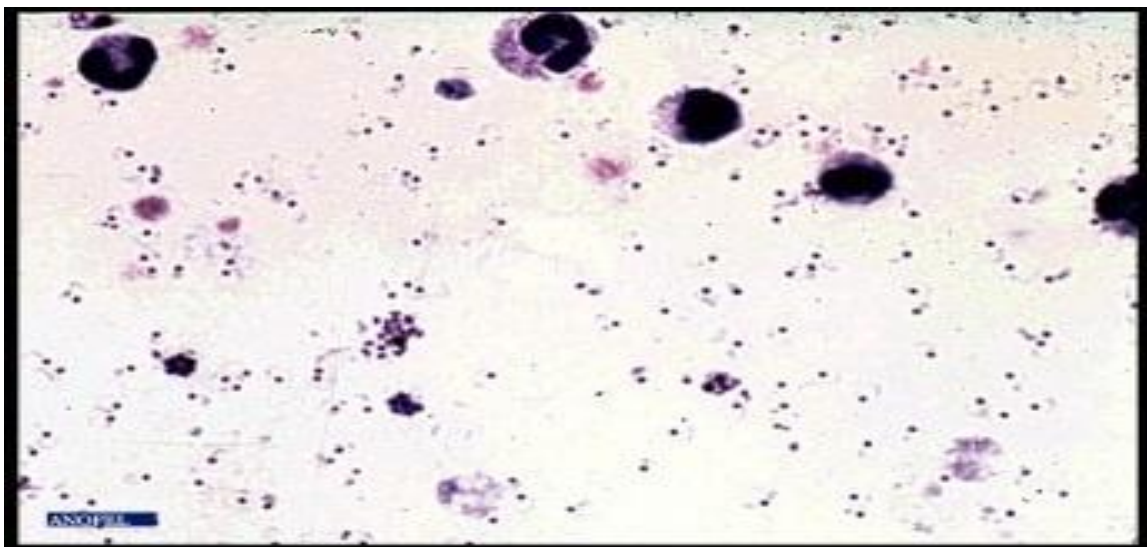
$$DP = \frac{\text{Nombre de formes asexuées}}{200} \times 8000$$



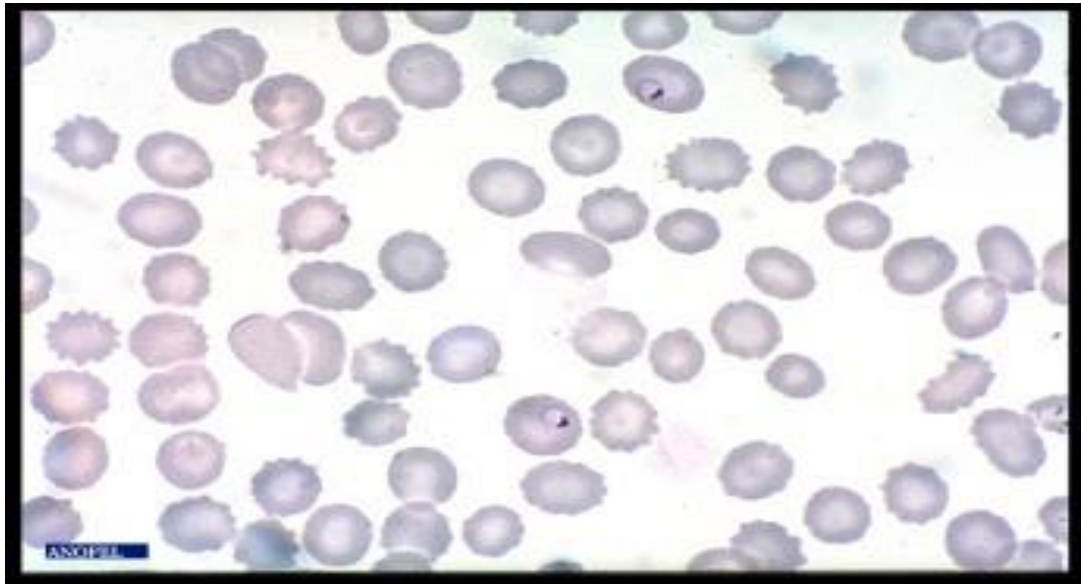
L'examen peut mettre en évidence de faibles taux de parasitémie de l'ordre de 10 à 20 parasites par microlitre de sang. (Voir figure 3)

### ✓ Frottis sanguin

C'est l'étalement mince d'une goutte de sang prélevée au doigt sur une lame de verre. L'examen se fait après fixation à l'alcool et coloration au Giemsa. Il permet un diagnostic d'espèce plus précis mais ne permet pas de dépister de faibles parasitémies. Le seuil de positivité du test est d'environ 150 à 200 hématies parasitées par microlitre. (Voir figure 4)



**Figure 3:** Goutte épaisse. *P. falciparum*. Trophozoïtes et rosaces (MGG)



**Figure 4:** Frottis de sang. *P. falciparum*. Trophozoïte (MGG)

✓ **QBC (Quantitative Buffy Coat)**

Cette méthode a une sensibilité élevée mais ne permet pas une identification précise des espèces plasmodiales ni une numération parasitaire.

✓ **PCR (Polymerase Chain Reaction)**

C'est un processus d'amplification de l'ADN parasite utilisant des stades de dénaturation et d'amplification du matériel génétique. Son coût élevé limite son utilisation en pratique courante.

## **7.2. Indirect**

✓ **Méthodes sérologiques**

Ce sont des méthodes immunologiques. La présence de Plasmodium dans le sang provoque la formation d'anticorps dirigés contre les antigènes du parasite. On peut ainsi titrer les anticorps.

Les différentes techniques utilisées sont :

- l'immunofluorescence indirecte ;
- l'immunoélectrophorèse ;
- l'immuno-enzymologie (ELISA) ;
- l'hémagglutination, l'immuno-diffusion.

### ✓ **TDR (Tests de Diagnostic Rapide)**

Des anticorps monoclonaux dirigés contre l'Histidin Rich Protein HRP-2 (HRP-2) ou l'enzyme Lactate Déshydrogénase (pLDH), sont fixés sur une bandelette de nitrocellulose ; après la mise en contact avec le sang, la présence de l'antigène est visualisée par action d'un deuxième anticorps révélateur (mono ou polyclonal) selon le test utilisé. La réponse est rapide (moins de 15 minutes), visuelle sous forme d'un trait sur la bandelette et ne nécessite pas de compétence particulière.

Ces méthodes reposent sur le principe de la détection de la protéine HRP-2 ou de l'enzyme pLDH présente dans les infections palustres.

- **Les tests qui détectent l'antigène HRP-2**

Plusieurs tests détectent uniquement l'antigène HRP-2 :

- ✓ PALUTOP<sup>®</sup>
- ✓ KAT-QUICK MALARIA<sup>®</sup>
- ✓ PARACHEK<sup>®</sup>
- ✓ PARASIGHT<sup>®</sup>
- ✓ CORE MALARIA<sup>®</sup>

NOW<sup>®</sup> Malaria : Un test détecte l'antigène HRP-2 et une aldolase commune aux quatre espèces plasmodiales.

- **Les tests qui détectent la LDH :**

- ✓ OptiMAL<sup>®</sup>-IT
- ✓ PALUTOP+4<sup>®</sup>

## **8. TRAITEMENT [6;7; 13; 15; 16;48;56;66]**

### **8.1. Les médicaments antipaludiques**

Ils peuvent être classés en deux (2) groupes :

- les schizonticides ;
- les gamétocytocides.

#### **8.1.1. Les Schizonticides**

Ils sont actifs contre les schizontes intra globulaires et sont capables de traiter ou de prévenir un accès palustre. On peut distinguer d'après leur mode d'action :

- les Schizonticides sanguins électifs ou plasmodicides, d'action rapide, qui tuent le parasite dans l'hématie (Quinine, Artémisinine et dérivés, chloroquine, Amodiaquine, Halofantrine, Méfloquine) ;
- les antimétabolites d'action lente qui inhibent la croissance du parasite en bloquant la division de son noyau. On parle de plasmodistatiques (Anti-foliques et anti-foliniques)

##### **8.1.1.1 Les Schizonticides naturels**

###### **8.1.1.1.1. La quinine**

Elle demeure parmi les quatre principaux alcaloïdes extraits de l'écorce de quinquina, l'antipaludique majeur. Elle est d'absorption et d'élimination rapide. La quinine est un aryl méthanol (vinyl 1 – quinuclidyl – 2 méthoxy – 6 quinolyl – 4) carbinol.

Elle se fixe sur l'ADN du parasite au niveau de plusieurs sites dont elle inhibe la réplication bloquant ainsi la schizogonie. Elle est aussi le médicament de choix qui agit rapidement.

- **Indication**

La quinine est indiquée dans le traitement d'urgence du paludisme grave (voie parentérale) et dans l'accès palustre simple (voie orale)

- **Posologie**

Les doses générales préconisées sont de 25 mg / kg / j de quinine base en 3 prises espacées de 8 heures pendant 3 à 7 jours.

**8.1.1.1.2 Artémisinine et ses dérivés (Ester et Ether)**

❖ **Historique**

Devant les problèmes de chimiorésistance qui ont entraîné des échecs thérapeutiques à travers le monde, l'O.M.S. se tourna vers la Chine où les populations traitaient les cas de paludisme et ce depuis 2000 ans avec des préparations d'une plante de la famille des astéracées appelée l'armoise douce ou annuelle : *Artemisia annua* encore appelée Qinghao en chinois.

En 1972 le principe actif fut extrait des feuilles et des fleurs d'armoise, c'est l'Artémisinine appelé Qinghaosu.

La structure fut élucidée en 1973 par GEREMIC. Il s'agit en fait d'une lactone géante sesquiterpénique présentant un groupement endopéroxyde support de l'activité antipaludique.

L'extraction se fait à partir des feuilles et des fleurs d'*Artémisia annua* L. Il est très peu soluble dans l'eau (0,46 mg / ml à 37°C) et n'est utilisé que par voie orale, rectale ou sous forme de suspension huileuse pour injection intramusculaire. D'autres parts les rendements lors de l'extraction furent toujours très faibles de l'ordre de 0.01 à 0.05 %. Pour cette raison, la synthèse totale fut envisagée et réussie en 1983. La fugacité de son action nécessite plusieurs prises dans la journée pour éviter les rechutes de fièvre.

- ***Les dérivés de l'artémisinine :***

❖ **La dihydroartémisinine (DHA) :**

- ***Obtention***

Elle est obtenue par réduction de la fonction cétone de l'artémisinine en 12 par action du borohydrure de sodium ( $\text{Na BH}_4$ )

- ***Formes et Présentation***

En comprimé dosées à 60 mg de DHA et en suspension buvable dosée à 2 mg de DHA par ml (parfum noix de coco)

- ***Mécanisme d'action***

Le mode d'action est toujours mal connu. Des études *in vitro* ont montré qu'après administration, la DHA s'accumulait de manière préférentielle dans les globules rouges parasités par le *Plasmodium falciparum*. Cette accumulation est 300 fois plus élevée comparée aux globules rouges non infestés. Ceci s'expliquant par l'altération de la membrane des érythrocytes parasités et/ou à la liaison de la DHA à des substrats du parasite.

Le pont peroxyde joue un rôle essentiel. Après son ouverture dans le *Plasmodium*, il libère de l'oxygène naissant et forme un radical libre qui sont tous les deux cytotoxiques.

Les résultats suggèrent que la DHA provoque une diminution de la synthèse des acides nucléiques suite à une inhibition de l'inosine mono phosphate déshydrogénase.

La DHA est 200 fois plus active que l'artémisinine pour réduire la croissance du 3 H-Hypoxanthine. L'action inhibitrice de la DHA sur l'incorporation de la 3 H-lencine au sein des protéines du parasite est plus rapide que celle de l'hypoxanthine, ce qui conduit à l'hypothèse que la synthèse protéique pourrait être un des premiers buts de l'action du principe actif.

## ❖ L'Artéméther

### - *Obtention*

Elle est obtenue par action du méthanol ( $\text{CH}_3\text{-OH}$ ) sur le dihydroartémisinine. Il s'agit d'un méthyl éther d'artémisinine.

### - *Présentation*

Elle est présentée sous forme de solution huileuse en ampoule injectable de 1 ml à la dose de 80 mg et 40 mg en boîte de 6, sous forme de suspension buvable à la dose de 300 mg en flacon de 100 ml, également sous forme de comprimés et de suppositoires mais peu utilisés.

Elle agit en détruisant rapidement les plasmodiums par blocage de la digestion de l'hémoglobine.

### - *Efficacité :*

C'est un éther méthylique dérivé de la dihydroartémisinine qui est soluble dans l'huile. Il est préconisé dans le traitement des formes graves ou suspectes de résistance. L'artémether réduit le portage gamétocytaire. Il n'a pas d'action sur les hypnozoïtes.

### - *Pharmacocinétique :*

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont atteintes 1 à 2h après la prise orale. La demi-vie plasmatique moyenne est de 2 à 3h. L'activité antipaludique plasmatique est sensiblement plus élevée après une injection intramusculaire qu'après une prise par voie orale car on évite le premier passage.

- ***Posologie recommandée :***

Paludisme non compliqué :

Mono thérapie : la dose de charge est de 4 mg/Kg le premier jour puis 2 mg/Kg une fois par jour pendant 6 jours

Combinaison : il est donné à la dose de 4 mg/Kg une fois par jour pendant 3 jours plus l'antipaludique associé

Paludisme grave :

La dose de charge est de 3,2 mg/Kg en IM le premier jour puis 1,6 mg par jour pendant au moins 3 jours jusqu'à ce que le malade puisse prendre le traitement oral.

- ***Contre indication :*** grossesse

- ***Effets indésirables :***

Des effets neurotoxiques dose dépendante ont été observés chez le chien et le chat

❖ **L'Artesunate:** Arsumax®, Plasmotrim®, Arinate®, Arthesis®.

- ***Obtention et structure***

Elle est obtenue par action de l'anhydride succinique en présence de carbonate de sodium sur la dihydroartémisinine. Il s'agit d'un ester succinique = dihydroartémisinine 10  $\alpha$  hemisuccinate.

Son efficacité schizonticide par voie orale a été prouvée *in vivo* sur des souches de plasmodium chloroquino-résistantes (*Plasmodium berghei* chez la souris, *Plasmodium lanowlesi* chez le singe).

- ***Formes et présentation***

En comprimé et en suppositoire à 50 mg, 100 mg et 200mg et en ampoule injectable de 1 ml (mais pas utilisée au Sénégal).



- ***Efficacité :***

C'est un dérivé hémisuccinique hydrosoluble de la dihydroartémisinine. Il est instable en solution neutre et ne peut donc être administré que sous forme d'acide artésunique. Il est efficace contre les souches *Plasmodium falciparum* résistants et est dénué d'activité hypnozoïtique. Il réduit le portage gamétocytaire.

- ***Pharmacodynamie :***

L'artesunate a un spectre d'action antipaludique très large. Les concentrations dans le plasma des patients se situent entre 150 et 500 microgrammes par litre, des concentrations plusieurs fois plus élevées que la concentration nécessaire pour tuer les parasites *in vitro*. Elle a une marge de sécurité importante et n'affecte apparemment aucun organe à dose thérapeutique.

- ***Pharmacocinétique***

10 minutes après son administration par voie orale, sa concentration dans le sang devient élevée. La liaison aux protéines plasmatiques est de 59 % et sa demi-vie est de 2 heures environ chez l'animal.

- ***Posologie***

chez l'adulte : a) 200 mg en deux prises le 1<sup>er</sup> jour et 100 mg en deux prises du 2<sup>ème</sup> au 5<sup>ème</sup> jour pour l'Arsumax ® ;  
b) 400 mg en deux prises le 1<sup>re</sup> jour et 200 mg en une prise du 2<sup>ème</sup> au 5<sup>ème</sup> jour pour le Plasmotrim ®.

chez l'enfant : 4mg /kg/j en deux prises le 1<sup>er</sup> jour puis 2 mg /kg/j en deux prises du 2<sup>ème</sup> au 5<sup>ème</sup> jour.

- ***Contre indication***

Au cours du premier trimestre de la grossesse.

L'Artésunate est très efficace, bien tolérée et d'administration facile.

- *Effets indésirables*

Diminution des réticulocytes, élévation transitoire des transaminases.

**8.1.1.2. Les schizonticides de synthèse**

**8.1.1.2.1. Les Amino – 4 – quinoléines**

❖ **Chloroquine :**

C'était l'antipaludique de première ligne pendant près de 50 ans. La chloroquine fut synthétisée par des chimistes des laboratoires BAYER (en Allemagne) en 1939.

C'est un Amino – 4 – quinoléine halogéné en position 7 par le chlore, donnant le chloro 7 (diéthyl amino - 4' – méthyl -1' butyl amino) 4 – quinoléine.

❖ **Amodiaquine**

Elle est découverte aux USA en 1948 par BURCKHALTER, c'est une chloro – 7 (diéthyl amino méthyl – 3'hydroxy – 4' – anilino) – 4 quinoléine. Comme la chloroquine, elle inhibe la réplication de l'ADN après s'être intercalée au niveau des brins de la double hélice.

- *Présentation et formes*

Comprimé de 200 mg, 600 mg et en suspension buvable dosée à 50 mg / 5ml sous forme de chlorydrate (FLAVOQUINE®, CAMOQUIN ®).

- *Indications*

Son utilisation en curatif et en prophylaxie date de 1950. Malheureusement en 1986 des accidents mortels ont été observés dans de nombreux pays chez les sujets sous prophylaxie prolongée. Depuis lors, l'Amodiaquine est réservé au traitement curatif uniquement.

- ***Posologie***

Elle est de 30 mg / kg à répartir sur 3 à 5 jours.

***Pharmacocinétique***

Bonne absorption par voie orale. Sa demi-vie d'élimination est de 30 minutes à 6 heures. Elle est rapidement métabolisée au niveau du foie en un produit actif mono désethyl amodiaquine).

L'élimination est biliaire et rénale.

Elle traverse le placenta et est retrouvée en faible quantité dans le lait maternel.

- ***Effets indésirables***

Identiques à ceux de la chloroquine. De plus l'amodiaquine peut être responsable d'hépatite et de toxicité hématologique à type d'agranulocytose.

- ***Contre indication***

En prophylaxie, en cas de rétinopathie, d'antécédents d'atteinte hépatique ou hématologique.

#### **8.1.1.2.2. Les Aryl – Amino – Alcools**

Cette famille renferme des molécules identifiées à partir de 1970. Deux médicaments sont déjà commercialisés : la méfloquine et l'halofantrine.

##### **❖ La Méfloquine (Méphaquin®)**

C'est une méthanol-4 quinoléine synthétisée en 1971 par OHNMATCH. Elle est active sur les schizontes érythrocytaires des quatre (4) espèces plasmodiales humaines.

- ***Indications***

Elle est indiquée aussi bien en traitement curatif qu'en prophylaxie.

- ***Pharmacocinétique***

L'absorption est importante de l'ordre de 87 %. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 20 jours et l'élimination est essentiellement biliaire et fécale avec une faible quantité éliminée par les urines.

❖ **L'halofantrine (Halfan®)**

Elle est synthétisée en 1972 par COLWELL mais les essais cliniques ont duré très longtemps, ce qui fait que ce produit n'a été mis sur le marché qu'en 1988.

- ***Indication***

Utilisé uniquement en curatif et pas en préventif.

- ***Pharmacocinétique***

Son métabolisme est essentiellement hépatique, sa demi-vie d'élimination est de 24 heures, avec une excrétion fécale.

8.1.1.2.3 Les Antimétabolites

Ils agissent par inhibition de la synthèse des acides nucléiques des *Plasmodiums*.

❖ **Les antifoliques**

Ils sont constitués par :

- les sulfamides : la sulfadoxine, la sulfaméthopyrazine (Fansidar®)
- les sulfones : le Diamino-diphényl sulfone

Ils agissent en inhibant la dihydrofolate synthétase qui inhibe ainsi la réduction de l'acide folique en acide dihydrofolique.

Par ailleurs les deux produits agissent par compétition avec l'acide para amino benzoïque (PABA) car ces deux produits ont une analogie structurale, prenant la place du PABA et conduisant à un faux acide folique, avec comme conséquence le blocage de la biosynthèse de l'ADN des plasmodies.

Ces deux antifoliques ne sont pas employés isolément mais en association aux antifoliques.

### ❖ Les Antifoliniques

Ils sont constitués par :

- les biguanides dont le plus connu est le Proguanil (PALUDRINE ®) avec une bonne tolérance, il est utilisé dans la prévention du paludisme ;
- Les diamino 2, 6 pyrimidine : avec la pyriméthamine (DARAPRIM® ou MADOCIDE ®).

Elles sont rarement utilisées seules actuellement du fait de la prévalence élevée de la résistance qu'elles entraînent.

Elles agissent en inhibant la dihydrofolate réductase, empêchant ainsi la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique conduisant à l'acide folinique.

Les antiméthabolites sont actuellement surtout utilisés en prophylaxie.

### 8.1.1.3 Les Associations Schizontocides

#### ❖ Associations sans dérivés d'Artémisinines

- Sulfamethopyrazine + Pyrimethamine = Metakelfin®
- Dapsone + Pyrimethamine = MALOPRIM®
- Sulfadoxine + Pyrimethamine + Mefloquine = FANSIMEF®
- Chloroquine + Proguanil = SAVARINE®
- Sulfamethopyrazine/Pyrimethamine+Amodiaquine = DUALKIN®
- Atovaquone + Proguanil = Malarone®
- Amodiaquine + Sulfadoxine-Pyrimethamine

#### ❖ Associations à base de dérivés d'Artémisinines

- Artemether + Lumefantrine = coartem®, Artefan®, Lufanther®

Ce produit présente à la fois des propriétés schizonticides et gamétocytocide.

#### - *Présentation*

C'est une association de l'Artéméther 20 mg et de la Luméfantrine 120mg.

Il est commercialisé sous forme de comprimé en boîte de 24 (Coartem®).

Il est aussi présenté en boîte de 12 comprimés au dosage de 40 mg d'Artéméther et 240 mg de Luméfantrine (Lufanther®).

Il existe également sous forme de suspension orale de 60 ml dosée à 180 mg d'Artéméther et 1080mg de Luméfantrine

- ***Posologie :***

*Comprimé*

- chez l'adulte : une prise de 4 comprimés deux fois par jour pendant trois jours.
- Chez l'enfant de 15 à 25 kg : 2 comprimés deux fois par jour pendant trois jours.
- Chez l'enfant de 5 à 15 kg : 1 comprimé deux fois par jour pendant trois jours.

*Suspension orale*

4mg /kg/jour pendant trois jours

L'absorption est rapide et sa tolérance bonne.

- ***Contre indication***

La femme enceinte et allaitante.

- ***Effets indésirables***

Prurit, asthénie, vomissements, douleurs abdominales, troubles du sommeil

- Artésunate + Amodiaquine = CAMOQUIN PLUS®, COARSUCAM®, ARTEDIAM®

- ***Formes et Présentation***

En comprimé d'Artésunate 50 mg et d'Amodiaquine 153 mg

- ***Indication***

Traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* en cas de résistance aux autres antipaludiques.

- ***Posologie***

Elle peut être adaptée en fonction du poids à raison de 4 mg / kg d'Artésunate et 10 mg / kg d'Amodiaquine en prise unique pendant 3 jours.

Elle peut être adaptée en fonction de l'âge :

- enfant de moins de 7 ans : 1 comprimé d'Artésunate + 1 comprimé d'Amodiaquine pendant 3 jours.
  - enfant de 7 à 13 ans : 2 comprimés d'Artésunate + 2 comprimés d'Amodiaquine pendant 3 jours
  - Après 13 ans : 4 comprimés d'Artésunate + 4 comprimés d'Amodiaquine pendant 3 jours.
- Artésunate + Méfloquine = ARTEQUIN®
  - Dihydroartémisinine + Pipéraquine =DUO-COTECXIN®
  - Sulfadoxine + Pyriméthamine + Dihydroartémisinine = ALAXIN - SP ®

### **8.1.2. Les gamétocytocides**

Ce sont des amiono-8-quinoléines qui agissent par inhibition de la synthèse de l'ADN des gamétocytes présents dans le sang. Ils ont également une activité sur les hypnozoïtes hépatiques empêchant ainsi les cas de rechute lors des infections à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*.

Les plus utilisés sont la Primaquine, la Plasmoquine et la Pamaguine. Cependant, leur utilisation est limitée du fait de leur toxicité et de leur mauvaise tolérance.

## **8.2. Prophylaxie du Paludisme**

### **8.2.1. Chimio prophylaxie [58]**

- **Chimio prophylaxie des expatriés et des voyageurs :**

La prophylaxie médicamenteuse est indispensable pour les zones à *P. falciparum*. Elle n'est pas efficace à 100%. Elle doit être prise pendant tout le séjour et après le retour pendant une durée variant avec l'antipaludique.

La durée de la chimio prophylaxie a été modifiée : jusqu'ici limitée aux trois premiers mois de séjour, elle a été prolongée à six mois.

- **Une nouvelle stratégie de prévention du paludisme :**

Le Traitement Préventif Intermittent (TPI), quelquefois dénommé traitement intermittent présomptif, consiste en l'administration de médicaments à des doses thérapeutiques, souvent à une population à risque (femmes enceintes), indépendamment du fait que la personne est infectée ou non, à plus d'une occasion, dans l'objectif de prévenir la morbidité ou la mortalité. [33]

Lorsque le TPI est administré aux femmes enceintes, on l'appelle traitement préventif intermittent de la grossesse (TPIg).

La chimio prophylaxie est recommandée par l'OMS pendant la grossesse dans les zones d'endémie palustre, SP est utilisée préférentiellement lors des visites prénatales (femmes enceintes ayant plus de 16 semaines d'aménorrhée). Deux doses de TPI séparées d'au moins un mois. La 3<sup>ème</sup> dose est à administrer si la femme enceinte est séropositive. Il s'agit d'absorber trois comprimés de SP en prise unique.

Concernant le traitement préventif intermittent chez le nourrisson et chez l'enfant, plusieurs études ont été menées et d'autres sont en cours.

Ainsi, chez les nourrissons, le TPI avec la SP, administré pendant la première année lors des séances du Programme Elargi de Vaccination, semble diminuer l'incidence du paludisme et de l'anémie. Dans une étude récente menée au Ghana, le TPI avec SP diminue bien l'incidence du paludisme (25%) et de l'anémie (35%) jusqu'à l'âge de 15ans. [69]



En 2002, un essai clinique randomisé en double aveugle a été conduit à Niakhar, dans la région centrale du Sénégal, sur financement du Gates Malaria Partnership (GMP). La sulfadoxine-pyriméthamine (SP) combinée à de l'artesunate a été donnée à des enfants âgés de 2 à 59 mois, trois fois, à un mois d'intervalle entre les doses, de septembre à novembre ; période de haute transmission de la maladie. Les résultats obtenus montrent une réduction de l'incidence de la morbidité de l'ordre de 86%. [18]

### **8.2.2. Lutte antivectorielle**

**Objectif** : éviter la transmission des parasites à la population par l'anophèle. Elle s'attaque au vecteur, aux différents stades de son développement. Pour cela, on utilise plusieurs méthodes nécessitant la bonne connaissance de la biologie de l'anophèle :

- aménagements de l'environnement destiné à diminuer le nombre de gîtes anophéliens ;
- aspersions intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent ;
- moustiquaires imprégnées d'insecticides (deltaméthrine, perméthrine) : outil majeur de prévention du paludisme au niveau communautaire, stratégie de lutte recommandée par l'OMS. Il est nécessaire de ré-imprégner régulièrement les moustiquaires pour maintenir leur efficacité. Actuellement, l'heure est au développement de moustiquaires imprégnées «longue durée» avec une rémanence de plusieurs années ;
- port de vêtements imprégnés de perméthrine (utilisés par les armées),
- répulsifs (insecticides ou répellents). Beaucoup de répulsifs sont disponibles sur le marché. Deux produits sont recommandables en pratique : le DEET et le KBR 3023.

### **8.2.3. Vaccination [4, 5]**

Les vaccins candidats sont basés sur les divers antigènes issus des différents stades du cycle évolutif parasitaire :

- vaccin anti-stade pré-érythrocytaire : le vaccin RTS, S
- vaccin anti-stade sanguin asexué : (vaccin MSP/RESA)
- vaccin bloquant la transmission

Les AVS (antigène variant de surface) exprimés par les parasites adhérents au placenta (AVS-PAP) sont des candidats prometteurs pour une vaccination spécifique contre le paludisme de la femme enceinte.

## **9. LUTTE CONTRE LE PALUDISME AU SENEGAL [66]**

Le Sénégal faisant sienne la déclaration mondiale sur la lutte antipaludique de la conférence ministérielle réunie à Amsterdam les 26 et 27 octobre 1992 et conformément à sa déclaration de politique nationale de santé de juin 1989, a mis en place en 1995 une structure dénommée Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) qui s'est engagée à :

- prendre en charge la lutte contre cette endémie en tant qu'élément essentiel du développement sanitaire du pays à travers un programme intégré aux autres activités de santé primaire ;
- associer activement les communautés aux activités de lutte antipaludique ;
- mobiliser les ressources humaines et financières.

### **9.1. Objectif général**

Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) vise à prévenir la mortalité, à réduire la morbidité, notamment chez les enfants de 0 à 5 ans et chez les femmes enceintes atténuant ainsi les graves pertes sociales et économiques qui en résultent.

### **9.2. Stratégies**

#### **9.2.1. La prise en charge correcte des cas**

Elle se fera au niveau des structures sanitaires et au niveau de la communauté. Elle comporte quatre composantes : le diagnostic, le traitement, l'orientation, le recours et le conseil au malade.

- **Directives du PNLN relatives au traitement du paludisme simple**

Depuis Août 2007, les TDR sont mis à la disposition des agents dans tous les points de prestation du secteur public et les directives de prise en charge modifiées. Par conséquent, tout patient venant en consultation et présentant des signes cliniques de paludisme simple, devra effectuer un test de confirmation du paludisme (goutte épaisse ou TDR) avant de recevoir un traitement associant

l'artesunate et l'amodiaquine (ou (Arthéméter-Luméfantrine) pendant trois jours. Les comprimés d'Artesunate et d'Amodiaquine doivent être pris en même temps et de préférence après le repas.

Un ordinogramme a été élaboré pour les consultations pour fièvre, ce qui permettra une meilleure méthodologie diagnostique mais aussi et surtout une meilleure rationalisation de l'utilisation de TDR et d'ACT.

- **Directives relatives au traitement du paludisme grave**

La quinine est le médicament de choix pour le traitement du paludisme grave. Elle peut être administrée en perfusion IV ou en IM.

Par voie IV : 25 mg/kg de quinine base répartis en deux ou trois perfusions par jour dans du sérum glucosé à 10%. A défaut, on utilisera du sérum glucosé à 5 %. La quinine est diluée dans 5 à 10 ml/kg de sérum glucosé. La durée de la perfusion est de 4 heures et les deux perfusions sont espacées de 10 heures à 12 heures si on fait deux perfusions par jour et une perfusion de 4 heures toutes les 8 heures si on fait trois perfusions par jour.

La durée du traitement par la quinine va de 5 à 7 jours. Cependant, si le malade va beaucoup mieux, après trois jours de traitement, il est recommandé de faire un relais par la voie orale, avec l'amodiaquine associée à l'artesunate.

### ✓ **La prévention et la surveillance**

La prévention du paludisme repose sur :

- le traitement préventif intermittent ;
- l'utilisation des Moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) ;
- la lutte anti vectorielle.

# **DEUXIEME PARTIE**

# A-METHODOLOGIE

## 1. Description de l'étude

Cette étude a été conçue dans le cadre des essais cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance des combinaisons thérapeutiques à bases de dérivés d'Artémisinine au Sénégal lors des saisons de transmissions 2008, 2009 et 2010. Au cours de ces essais cliniques les traitements suivants ont été étudiés : Artesunate-Mefloquine (ASMQ), Artesunate-Amodiaquine (ASAQ), Artemether-Lumefantrine (AL) et Dihydro-artemisinine-Piperaquine (DHAPQ). Des essais phase IV, randomisés, ouverts et sans insu sur le traitement ont été réalisés au niveau des districts sanitaires de Pikine (Poste de santé de Deggo) et de Kaolack (Poste de santé de Médina Baye)..

## 2. Population d'étude

### a. Critères d'inclusion

Etaient inclus dans ces études tous les sujets :

- âgés de plus de 6 mois ;
- avec une infestation monospécifique par *P. falciparum* détectée par examen microscopique ;
- avec une parasitémie comprise entre 1000 et 100 000 parasites/ $\mu$ l (formes parasitaires asexuées) ;
- avec une température axillaire ou tympanique  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  ou température orale ou rectale  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ou antécédent de fièvre au cours des dernières 24 heures ;
- avec une capacité à prendre des médicaments par voie orale ;
- montrant une volonté de respecter le protocole pendant la durée de l'étude et de respecter le calendrier de consultations ; et
- consentement éclairé du patient, ou du père ou de la mère, ou du tuteur, lorsqu'il s'agit d'enfants.

## **b. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- présence de signes généraux de danger chez les enfants de moins de cinq ans ou de signes de paludisme à *P. falciparum* grave selon les définitions de l'OMS ;
- infestation mixte ou infestation monospécifique par une autre espèce de *Plasmodium*, détectée par examen microscopique ;
- malnutrition sévère (selon la définition, enfant dont la courbe de croissance se situe au-dessous de la courbe -3 (valeur du z), qui présente un œdème symétrique touchant au moins les deux pieds et dont le périmètre brachial à mi-hauteur est <110 mm) ;
- état fébrile dû à des maladies autres que le paludisme (par exemple rougeole, infection aiguë des voies respiratoires basses, maladie diarrhéique grave avec déshydratation) ou à d'autres maladies sous-jacentes chroniques ou graves connues (par exemple maladie cardiaque, rénale ou hépatique, VIH/sida) ;
- prise régulière de médicaments, qui risquerait de gêner la pharmacocinétique antipaludique ;
- antécédents d'hypersensibilité à l'un quelconque des médicaments testés ou utilisés comme traitement de remplacement, ou de contre-indication à ces médicaments ;
- test de grossesse positif ou allaitement pour les patientes en âge de procréer ;
- patiente ne pouvant ou ne souhaitant pas effectuer un test de grossesse ou prendre de contraceptifs (pour les femmes en âge de procréer).

## **3. Suivi et traitement des patients**

### **a. Suivi des patients (voir tableau)**

Un suivi de 28 jours était effectué pour tout patient inclus dans l'étude, en utilisant le protocole OMS 2003 d'évaluation de l'efficacité des antipaludiques.

Un examen clinique et un interrogatoire étaient réalisés avant l'inclusion du patient.

Après inclusion et administration de la première dose de traitement, les patients étaient revus tous les jours durant les 4 premiers jours, puis au J7, J14, J21 et J28. A chaque visite de suivi, un examen clinique et un interrogatoire permettant d'évaluer l'évolution des signes cliniques mais aussi, la survenue d'événements indésirables, seront effectués.

La goutte épaisse et le frottis mince étaient réalisés chez tous les patients inclus dans cette étude. Ces deux examens ont permis de déterminer l'espèce plasmodiale en cause et la densité parasitaire à J0, J1, J2 et à J3. Ces examens seront ensuite répétés à J7, J14, J21 et J28.

Un bilan hématologique (hémogramme) et biochimique était effectué à J0 et J7 de suivi.

Les prélèvements de sang ont été faits par ponction veineuse. Pour chaque patient, 5ml de sang ont été prélevé dans un tube EDTA (Ethylène Diamine Tétra Acétique) pour la détermination des paramètres de la NFS. La même quantité de sang a été prélevée dans un tube sec pour étudier les paramètres biochimiques.



**Tableau III: Suivi des patients**

	Suivi à court terme					Suivi à long terme			
<b>Jour d'étude</b>	<b>J0</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>	<b>J7</b>	<b>J14</b>	<b>J21</b>	<b>J28</b>	<b>Autres jours de suivi</b>
ATCD	X								
Age/Pds/Taille/sexe	X								
Examen Clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Traitement	X	X	X						
Tolérance Clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ex. parasitologiques	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NFS	X				X				
Créatininémie	X				X				
ASAT/ALAT,Bilirubine	X				X				
PCR à l'inclusion et à J7, J14 ; J21, J28 si GE positive	X				X	X	X	X	

## **b. Traitements de l'étude**

Au cours de ces essais cliniques les traitements suivants ont été étudiés : Artesunate-Mefloquine (ASMQ), Artesunate-Amodiaquine (ASAQ), Artemether-Lumefantrine (AL) et Dihydro-artemisinin-Piperaquine (DHAPQ). La posologie des médicaments était donnée comme suit :

- Artemether-Lumefantrine (AL): 120 mg d'Artemether plus 20 mg de Lumefantrine en 2 prises par jour pendant 3 jours à la posologie de :
  - 2 cp / jour pour les enfants de 5 à 14kg
  - 4 cp / jour pour les enfants de 15 à 24kg
  - 6 cp / jour pour les sujets de 25 kg à 45kg
  - 8 cp / jour pour les sujets de plus de 45kg
- Artesunate-Mefloquine (ASMQ): 50 mg d'artesunate et 125 mg de mefloquine en raison d'un sachet par jour. .
- Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHAPQ): 320 mg de DHA plus 40 mg de PQ en prise unique par jour pendant 3 jours à la posologie de :
  - > 16 ans : 3cp à J1 ; 3cp à J2; 2cp à J3
  - 11> âge < 16ans : 2cp à J1 ; 2cp à J2; 2cp à J3
  - 6> âge < 11ans : 1,5cp à J1 ; 1,5cp à J2; 1cp à J3
- Artesunate-Amodiaquine (ASAQ): 4mg/kg/jour d'Artesunate plus 10 mg/kg/jour d'Amodiaquine. Voir tableau pour la posologie

**Tableau IV : Posologie d'ASAQ**

<b>Intervalle de poids</b> (intervalle d'âge approximatif)	<b>Produit</b>	<b>1<sup>er</sup> jour de traitement</b>	<b>2<sup>ème</sup> jour de traitement</b>	<b>3<sup>ème</sup> jour de traitement</b>
<b>≥4,5 kg à &lt;9 kg</b> (2 à 11 mois)	ASAQ 25 mg/67,5 mg blister de 3 cps	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
<b>≥9kg à &lt;18kg</b> (1 à 5 ans)	ASAQ 50 mg/135 mg blister de 3 cps	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
<b>≥18kg à &lt;36kg</b> (6 à 13 ans)	ASAQ 100 mg/270 mg blister de 3 cps	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
<b>≥ 36kg</b> (14 ans et plus)	ASAQ 100 mg/270 mg blister de 6 cps	2 comprimés	2 comprimés	2 compri més

### 3. Collecte de données

Les données socio-démographiques et biologiques ont été extraites de ces différents essais cliniques.

- l'âge défini en 2 catégories : enfants de moins de 15 ans et adultes de plus de 15 ans
- le sexe : masculin ou féminin
- l'attribution du traitement
- la parasitémie : classée en parasitémie faible (Moins de 5000 trophozoïtes/mm<sup>3</sup>), modérée (entre 5000 et 25000 trophozoïtes/mm<sup>3</sup>) et élevée (supérieur à 25000 trophozoïtes/mm<sup>3</sup>).
- le taux d'hémoglobine en g/l
- le nombre de plaquettes/mm<sup>3</sup> de sang
- Les marqueurs biochimiques : les transaminases (ALAT et ASAT), la bilirubinémie (mg/dl) et la créatininémie (mg/l).

#### **4. Examen de laboratoire**

##### **a. Goutte épaisse et frottis sanguin**

- Goutte épaisse : Deux microlitre de sang (il est préférable de prélever du sang capillaire) sont déposés au milieu d'une lame de verre. A l'aide du coin d'une seconde lame, on exécute un mouvement en spirale durant 2 minutes afin de favoriser la défibrination et d'obtenir un étalement homogène de 5 mm de diamètre environ. La goutte épaisse est ensuite séchée à l'étuve entre 38 – 40°C ou à la température ambiante pendant 24 heures. On procède ensuite à la déshémoglobination de la goutte.

Pour cela couvrir la lame d'eau distillée, attendre 10 minutes et renouveler l'eau 3 fois jusqu'à ce que celle-ci soit claire. Puis la goutte est colorée à l'aide d'une solution de Giemsa diluée à 10%. La lecture était faite au microscope optique à l'objectif 100 à immersion. La parasitémie était ensuite déterminée après avoir compté 200 leucocytes et exprimée en nombre de parasite par  $\mu\text{L}$  de sang selon la formule suivante : nombre de parasites comptés  $\times 8000 / 200$ .

- Le frottis sanguin : Deux microlitre de sang sont déposés sur une lame de verre. Une seconde lame de verre est posée à environ 45° sur la première lame au niveau de la goutte de sang. Le sang doit fuser le long du bord de la lame puis est étalé par un geste rapide vers l'extrémité de la première lame. Le frottis doit ensuite être séché rapidement (en l'agitant vigoureusement) afin de ne pas altérer les hématies qui doivent être jointives sans se chevaucher. Il est ensuite fixé au méthanol une minute puis rincé à l'eau avant d'être coloré. La lecture du frottis sera ensuite réalisée au microscope optique au grossissement 100. L'examen du frottis sanguin va permettre d'identifier l'espèce parasitaire en cause.

##### **b. Hémogramme**

L'automate Sysmex XS 1000i, des laboratoires Sysmex a été utilisé pour la détermination des paramètres hématologiques.

##### **c. Détermination des paramètres biochimiques**

L'automate A15 des laboratoires biosystems a été utilisé pour la détermination des paramètres biochimiques.

## **5. Saisie et analyse des données**

Les données ont été saisies sur logiciel Excel et l'analyse était faite avec le logiciel Stata IC 12. Les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyennes. Pour les variables qualitatives, une description en termes d'effectif, de pourcentage de données renseignées était effectué. Le seuil de signification des tests statistiques sera de 5%.

## **6. Considérations éthiques et déontologiques**

Le protocole et ses annexes ont été soumis à l'approbation du comité national d'éthique de recherche du Sénégal. Ces études ont été conduites en concordance avec la déclaration d'Helsinki.

Pour conserver l'anonymat des patients et la confidentialité des informations recueillies sur eux, un numéro d'identification était attribué à chacun d'eux lors du recrutement dans l'étude. Toutes les informations nécessaires concernant l'étude étaient expliquées aux participants.

## **B-RESULTATS**

Au total 720 patients ont été inclus dans notre étude.

### **1. Caractéristiques des patients à l'inclusion**

#### **a. Age**

L'âge des patients variaient entre 1 et 65 ans avec une moyenne de  $9,43 \pm 9.1$ . La répartition en fonction de la catégorie d'âge avait montré que la population d'étude était principalement représentée par les enfants de moins de 15 ans avec un effectif de 604 soit un pourcentage de 83.89%. Les sujets adultes (âge supérieur à 15 ans) représentaient un effectif de 116 soit 16.11%.

#### **b. Sexe**

Les sujets de sexe masculin représentaient un effectif de 421 soit 58.47% comparés aux sujets de sexe féminin qui représentaient un effectif de 299 (41.53%) soit un sexe ration de 1,4.

#### **c. Attribution du traitement**

Parmi les 720 patients inclus dans l'étude, 352 soit un pourcentage de 48,89% avaient reçu Artemether-Lumefantrine (AL), 160 patients avaient reçu Arteunate-Mefloquine, (ASMQ) ; 120 patients avaient reçu Dihydroartemisine-Piperaquine (DHAPQ) et 88 patients avaient reçu Artesunate à Amodiquine (AS-AQ).

**Tableau V** : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Paramètres	Nombre	Pourcentage	IC (95%)
<b>Age</b>			
<i>Enfants (moins 15 ans)</i>	604	83.89	80,95-86.46
<i>Adultes (plus 15 ans)</i>	116	16.11	13,54-19.05
<b>Sexe</b>			
<i>Masculin</i>	421	58.47	54,77-62.09
<i>Féminin</i>	299	41.53	37,91-45.23
<b>Traitement</b>			
<i>AS-MQ</i>	160	22.22	19,17-25.47
<i>AL</i>	352	48.89	45,18-52.61
<i>DHA-PQ</i>	120	16.67	14,06-19.64
<i>AS-AQ</i>	88	12.22	9,96-14.89

## 2. Caractéristiques biologiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les parasitémiées variaient entre 1020 et 98845 trophozoïtes / $\mu$ L de sang avec une moyenne de 31677 trophozoïtes / $\mu$ L de sang au niveau du groupe ASMQ. Chez les patients du groupe AL, les parasitémiées étaient comprises entre 1025 et 100000 trophozoïtes / $\mu$ L de sang; la parasitémie moyenne dans ce groupe était de 35630 trophozoïtes / $\mu$ L de sang. Dans le groupe ASAQ, les parasitémiées variaient entre 1040 et 988000 trophozoïtes / $\mu$ L de sang avec une moyenne de 30805 trophozoïtes / $\mu$ L. Au niveau du bras DHAPQ, les parasitémiées variaient entre 1100 et 98291 trophozoïtes / $\mu$ L de sang avec une moyenne de 36343 trophozoïtes / $\mu$ L de sang.

Le taux d'hémoglobine moyen à l'inclusion était de 10,05 g/dl dans le groupe DHAPQ et AL contre 9,62 et 8,48 dans les groupes ASMQ et ASAQ. L'anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl était plus fréquente dans le groupe ASAQ (86,59%) et dans le groupe ASMQ (76,51%). Dans les groupes AL et DHAPQ, la prévalence de l'anémie était respectivement de 66,96% et 67,24%.

Le taux moyen de plaquette à l'inclusion était de 199000 plaquettes/mm<sup>3</sup> de sang dans le groupe ASAQ et 161194 dans le groupe AL. Ce taux était plus bas dans les groupes DHAPQ et ASMQ avec respectivement 125786 et 131216 plaquettes/mm<sup>3</sup> de sang.

La thrombopénie avec un taux de plaquettes inférieur à  $150000/\text{mm}^3$  de sang, était de l'ordre de 63,33%, 56,25%, 50% et 36,36% respectivement dans les groupes DHAPQ, AL, ASMQ et ASAQ

La fonction hépatique était normale chez la plupart des sujets inclus dans l'étude. Un taux d'ALAT moyen de 32 UI/L était retrouvé chez les patients du groupe ASMQ. Dans les groupes DHAPQ AL et ASAQ, ce taux était respectivement de 27,3 UI/L, 28,04UI/L et 29,2UI/L. Un taux d'ALAT normal était retrouvé dans 85% chez les patients du groupe DHAPQ, 83,24% chez les patients du groupe AL, 80,68% au niveau du groupe ASAQ et 70,63% au niveau du groupe ASMQ.

Un taux d'ASAT moyen de 33,05 UI/L était retrouvé chez les patients du groupe DHAPQ comparé aux sujets des groupes AL, ASAQ et ASMQ où le taux d'ASAT moyen était respectivement de 42,3 UI/L, 42,8 UI/L et 51,4 UI/L. Le taux d'ASAT était normal chez 80,83% des patients du groupe DHAPQ, 61,65% des patients du groupe AL, 54,55% des patients du groupe ASAQ et 42,5% des patients du groupe ASMQ.

A l'inclusion, la bilirubinémie moyenne était de 1,3 mg/dl au niveau du groupe DHAPQ, 1,1 mg/dl au niveau du groupe ASAQ, 1,8 mg/dl au niveau du groupe AL et 0,8 mg/dl au niveau du groupe ASMQ. La bilirubinémie était normale dans 55,83% des cas dans le groupe DHAPQ. Dans les groupes AL et ASMQ, le pourcentage de patients avec une bilirubinémie normale était respectivement de 25,57% et 24,38%. Dans le groupe ASAQ, aucun sujet n'avait une bilirubinémie normale.

La créatininémie moyenne était de 6,2 mg/l au niveau du groupe ASMQ et 5,9 mg/l dans le groupe ASAQ. Cette moyenne était de 8 mg/l dans les groupes DHAPQ et AL. Tous les sujets inclus dans l'étude avaient une fonction rénale normale.



**Tableau VI: Caractéristiques biologiques des patients à l'inclusion**

	DHAPQ	AL	ASMQ	ASAQ
<b>Parasitémie moyenne</b>	36343	35630	31677	30805
<b>Hémoglobine moyenne (g/dl)</b>	10,05±1,8	10,05±1,9	9,62±1,8	8,48±2,1
<b>Anémie (Hb&lt;11g/dl) en %</b>	67,24	66,96	76,51	86,59
<b>Taux plaquettes (/mm<sup>3</sup> sang)</b>	125786	161194	131216	199000
<b>Thrombopénie (&lt;150000/mm<sup>3</sup> sang)</b>	63,33	56,25	50	36,36
<b>ALAT moyenne (UI/l)</b>	27,3±21,7	28,04±20	32±23	29,2±23,4
<b>Patients avec ALAT normal (%)</b>	85	83,24	70,63	80,68
<b>ASAT moyenne (UI/l)</b>	33,05±25,8	42,3±32	51,4±32	42,8±26,8
<b>Patients avec ASAT normal (%)</b>	80,83	61,65	42,5	54,55
<b>Bilirubinémie moyenne (mg/dl)</b>	1,3	1,8	0,8±0,9	1,1±0,8
<b>Patients bilirubinémie normale (%)</b>	55,83	25,57	24,38	0
<b>Créatininémie moyenne (mg/l)</b>	8,64±9,2	8,06±2,1	6,2±1,8	5,9±1,8

### 3. Evolution des paramètres biologiques de J0 à J7

#### a. Evolution de J0 à J7 dans le groupe ASMQ

Le taux d'hémoglobine à J0 était de 9,62±1,85 g/dl comparé à J7 où le taux d'hémoglobine était de 9,01±1,9 g/dl. La différence était statistiquement significative entre J0 et J7 ( $p=0,0043$ ). La prévalence de l'anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl était plus importante à J7 (86,52%) comparée à J0 où la prévalence était de 76,51%. La différence était statistiquement significative ( $p=0,028$ ).

Le nombre moyen de plaquettes était à J0 de 131216,5/mm<sup>3</sup> et à J7 de 314826,3/mm<sup>3</sup> avec une différence statistiquement significative entre J0 et J7 ( $p < 10^{-3}$ ). La thrombopénie était également plus fréquente à J0 qu'à J7 ( $p < 10^{-3}$ ).

Le taux moyen d'ALAT à J0 était de 32±23 UI/L comparé à J7 où le taux moyen était de 19,8±9,9. La proportion de sujets avec un taux d'ALAT normal était similaire à J0 et à J7 (70,63%).

A J0, le taux moyen d'ASAT était de 51,4±31,6 contre 33,5±12 à J7 avec une différence statistiquement significative ( $p=0,0001$ ).

Le nombre de patient avec un taux d'ASAT normal à J0 était de 42,5% comparé à J7 où ce nombre était de 69,38%. La différence était statistiquement significative entre J0 et J7 ( $p=0,0001$ ).

La Bilirubinémie moyenne à J0 était de  $0,8\pm0,9$  mg/dl et de  $0,4\pm0,3$  à J7 mg/dl avec une différence statistique significative ( $p=0,0001$ ). 24,38% des patients avaient une bilirubinémie normale à J0 contre 30,63% à J7. Toutefois, la différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,21$ ).

La fonction rénale n'a pas connu de variations majeures entre J0 et J7. A J0, la Créatininémie moyenne était de  $6,2\pm1,8$  mg/l et à J7 de  $6,2\pm1,8$  mg/l ( $p=0,57$ ).

**Tableau VII: Evolution des paramètres de J0 à J7 dans le groupe ASMQ**

Paramètres	ASMQ (160)		
	J0	J7	p value
Taux moyen Hb (g/dl)	$9,62\pm1,85$	$9,01\pm1,9$	0,0043
Anémie (Hb<11g/dl) en %	76,51	86,52	0,028
Nombre Plaquettes	131216,5	314826,3	10
Thrombopénie en %	50	9,38	$< 10^{-3}$
ALAT moyenne (UI/l)	$32\pm23$	$19,8\pm9,9$	0,0001
Patients avec ALAT normal (%)	70,63	70,63	1
ASAT moyenne (UI/l)	$51,4\pm31,6$	$33,5\pm12$	0,0001
Patients avec ASAT normal (%)	42,5	69,38	0,0001
Bilirubinémie moyenne (mg/dl)	$0,8\pm0,9$	$0,4\pm0,3$	0,0001
Patients avec Bilirubinémie normale	24,38	30,63	0,21
Créatininémie moyenne (mg/l)	$6,2\pm1,8$	$6,1\pm1,6$	0,57
Patients avec créatininémie normale (%)	70,6	73,1	0,62

## **b. Evolution des paramètres biologiques de J0 à J7 dans le groupe AL**

A l'inclusion, le taux d'hémoglobine était de  $10,04 \pm 1,9$  g/dl. Par contre, à J7 ce taux était de  $9,77 \pm 1,9$  g/dl. La différence n'était pas statistiquement significative entre J0 et J7 ( $p=0,084$ ). A J7. L'anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl était de l'ordre 77,71% comparée à J0 où elle était de 66,96% ( $p=0,001$ ).

A J0, le nombre moyen de plaquettes était de  $161194,3/\text{mm}^3$  et à J7 de  $342962,5/\text{mm}^3$ . La différence était statistiquement significative entre J0 et J7 ( $p < 10^{-3}$ ). A l'inclusion, la prévalence de la thrombopénie était de 56,25%. Par contre, à J7 cette prévalence était de 5,11%. La différence était statistiquement significative entre J0 et J7 ( $p=0,0001$ ).

Un taux moyen d'ALAT de  $28 \pm 20$  UI/L était retrouvé à l'inclusion. A J7, ce taux moyen était de  $20,4 \pm 10$ . 83,24% des sujets avaient un taux d'ALAT normal à l'inclusion contre 88,07 à J7 mais sans différence statistique significative ( $p=0,067$ ).

A l'inclusion, le taux moyen d'ASAT était de  $42,3 \pm 32$ . Par contre à J7, ce taux était  $27,8 \pm 12$ . ( $p < 10^{-3}$ ).

La proportion de patient avec un taux d'ASAT normal était plus importante à J7 (81,82%) contre 61.65% à J0 ( $p=0,0001$ ).

La Bilirubinémie moyenne était de  $7,1 \pm 12,2$  mg/l à l'inclusion comparée à J7 où elle était de  $4,03 \pm 4,5$  à J7 mg/l mais avec une différence statistique significative ( $p < 10^{-3}$ ). 25,57% des patients avaient une bilirubinémie normale à J0 contre 46,88% à J7. Toutefois la différence était statistiquement significative ( $p=0,0001$ ).

Aucune perturbation de la fonction rénale n'a été notée entre J0 et J7.

**Tableau VIII : Evolution des paramètres de J0 à J7 dans le groupe AL**

Paramètres	AL (N=352)		
	J0	J7	p value
Taux moyen Hb (g/dl)	10,04± 1,9	9,77±1,9	0,084
Anémie (Hb<11g/dl) en %	66,96	77,71	0,001
Nombre Plaquettes	161194,3	342962,5	$p < 10^{-3}$
Thrombopénie en %	56,25	5,11	0,0001
ALAT moyenne (UI/l)	28±20	20,4±10	0,83
Patients avec ALAT normal (%)	83,24	88,07	0,067
ASAT moyenne (UI/l)	42,3±32	27,8±12	$< 10^{-3}$
Patients avec ASAT normal (%)	61,65	81,82	0,0001
Bilirubinémie moyenne (mg/dl)	7,1±12,2	4,03±4,5	$< 10^{-3}$
Patients avec Bilirubinémie normale	25,57	46,88	0,0001
Créatininémie moyenne (mg/l)	4,6±3,1	4,5±3,1	0,85
Patients avec créatininémie normale (%)	48,3	48,5	0,94

### c. Evolution de J0 à J7 dans le groupe ASAQ

Le taux d'hémoglobine à J0 était de 8,48±2,1 g/dl alors qu'à J7 il était de 8,44±1,6 g/dl ( $p=0,88$ ). A l'inclusion, 86,59% des patients présentaient une anémie ( $hb<11$  g/l) comparée à J7 où 95,95% des sujets étaient anémiés ( $p=0,035$ ).

Concernant les plaquettes, le nombre moyen était à J0 de 199000/mm<sup>3</sup> contre 353608/mm<sup>3</sup> à J7 avec une différence statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ). La thrombopénie était plus fréquente à J0 qu'à J7 ( $p=0,00004$ ).

Un taux moyen d'ALAT de 29±23 UI/L était retrouvé à J0 de comparé à J7 où le taux moyen était de 19±11 UI/L. 80,68 % des patients avaient un taux d'ALAT normal à J0 et 79,55% des patients à J7. Toutefois la différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,85$ ).

Le taux moyen d'ASAT était plus élevé à J0 ( $42 \pm 26$  UI/L) qu'à J7 ( $27,8 \pm 12$  UI/L). Le pourcentage de sujets avec un taux d'ASAT normal à J0 était de 54,55%. Par contre à J7 ce pourcentage était de 76,14%. La différence était statistiquement significative entre J0 et J7 ( $p=0,002$ ).

La Bilirubinémie moyenne était plus importante à J0 ( $11 \pm 8,3$  mg/dl) comparée à J7 où elle était de  $8,2 \pm 5,5$  mg/dl. La différence statistique était significative ( $p=0,007$ ).

Aucun des patients n'a présenté une bilirubinémie normale entre J0 et J7.

La fonction rénale n'a connu aucune perturbation biologique entre J0 et J7. A J0, la Créatininémie moyenne était de  $5,9 \pm 1,8$  mg/l et à J7 de  $6,3 \pm 1,7$  mg/l ( $p=0,127$ ). La proportion des patients avec une fonction rénale normale était plus importante à J7.

**Tableau IX:** Evolution des paramètres de J0 à J7 dans le groupe ASAQ

Paramètres	ASAQ (N=88)		
	J0	J7	p value
Taux moyen Hb (g/dl)	$8,48 \pm 2,1$	$8,44 \pm 1,6$	0,88
Anémie (Hb<11g/dl) en %	86,59	95,95	0,035
Nombre Plaquettes	199000	353608	$< 10^{-3}$
Thrombopénie en %	36,36	10,23	0,00004
ALAT moyenne (UI/l)	$29 \pm 23$	$19 \pm 11$	0,0003
Patients avec ALAT normal (%)	80,68	79,55	0,85
ASAT moyenne (UI/l)	$42 \pm 26$	$27,8 \pm 12$	0,0002
Patients avec ASAT normal (%)	54,55	76,14	0,002
Bilirubinémie moyenne (mg/dl)	$11 \pm 8,3$	$8,2 \pm 5,5$	0,007
Patients avec Bilirubinémie normale	0	0	1
Créatininémie moyenne (mg/l)	$5,9 \pm 1,8$	$6,3 \pm 1,7$	0,127
Patients avec créatininémie normale (%)	63,63	72,72	0,19

#### **d. Evolution des paramètres biologiques de J0 à J7 dans le groupe DHAPQ**

A l'inclusion, un taux d'hémoglobine moyen de  $10,04 \pm 1,8$  g/dl était retrouvé. Au 7<sup>e</sup> jour de suivi après le traitement, ce taux était de  $10,73 \pm 1,6$  g/dl. La différence entre J0 et J7 était statistiquement significative ( $p=0,001$ ). La proportion de sujets avec une anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl) était plus importante à J0 (67,24%) comparée à J7 où le pourcentage de sujets avec anémie était de 58,62% mais sans différence statistique significative ( $p=0,14$ ).

A l'inclusion, le nombre moyen de plaquettes était de  $125786/\text{mm}^3$ . Par contre, à J7 ce nombre était de  $344407/\text{mm}^3$ . La différence était statistiquement significative entre J0 et J7 ( $p < 10^{-3}$ ).

La prévalence de la thrombopénie avec un nombre de plaquettes inférieur  $150000/\text{mm}^3$  était plus importante à J0 (63,33%) qu'à J7 (4,14%) avec une différence statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ).

Le taux moyen d'ALAT à J0 était de  $27 \pm 21$  UI/L comparé à J7 où le taux moyen était de  $24 \pm 15$ . Le nombre de patients avec un taux d'ALAT normal n'a pas connu de variation significative entre l'inclusion et J7 ( $p=0,48$ ).

A J0, le taux moyen d'ASAT était de  $33 \pm 25$  contre  $25 \pm 12$  à J7 ( $p=0,002$ ). Toutefois, le nombre de sujets avec un taux d'ALAT normal était plus élevé à J0 comparé à J7 mais sans différence significative ( $p=0,22$ ).

La bilirubinémie était plus importante à J0 (1,6 g/l) comparé à J7 où la bilirubinémie était de 0,54 g/l. Le nombre de patients avec une bilirubinémie normale était plus important à J7 90,83% contre 55,86% à J0. La différence était statistiquement significative ( $p < 10^{-3}$ ).

La créatininémie moyenne était plus importante à J0 (10,7 mg/l) qu'à J7 (9,8 mg/l) mais sans différence significative ( $p=0,55$ ). Aucune perturbation de la fonction rénale n'a été notée entre J0 et J7.

**Tableau X:** Evolution des paramètres de J0 à J7 dans le groupe DHAPQ

Paramètres	DHAPQ (N=120)		
	J0	J7	p value
<b>Taux moyen Hb (g/dl)</b>	10,04±1,8	10,73±1,6	0,001
<b>Anémie (Hb&lt;11g/dl) en %</b>	67,24	58,62	0,14
<b>Nombre Plaquettes</b>	125786,3	344407,1	< 10 <sup>-3</sup>
<b>Thrombopénie en %</b>	63,33	4,17	< 10 <sup>-3</sup>
<b>ALAT moyenne (UI/l)</b>	27±21	24±15	0,22
<b>Patients avec ALAT normal (%)</b>	85	81,67	0,48
<b>ASAT moyenne (UI/l)</b>	33±25	25±12	0,002
<b>Patients avec ASAT normal (%)</b>	80,83	86,67	0,22
<b>Bilirubinémie moyenne (mg/dl)</b>	1,6±1,2	0,54±0,56	< 10 <sup>-3</sup>
<b>Patients avec Bilirubinémie normale</b>	55,83	90,83	< 10 <sup>-3</sup>
<b>Créatininémie moyenne (mg/l)</b>	10,7±9	9,8±4,6	0,55

#### 4. Facteurs associés à l'anémie et à la thrombopénie à J0

Il a été montré au cours de notre étude qu'il n'y avait pas d'association entre l'âge et l'anémie et entre le sexe et l'anémie. Par contre notre étude a montré une association entre la parasitémie et l'anémie. Les sujets qui avaient une parasitémie modérée présentaient 10% plus de risque d'être anémié (ORa=1,16 [0,68-1,98] p=0,57) que les sujets qui avaient une parasitémie faible et élevée.

**Tableau XI: Facteurs associés à l'anémie**

<i>Anémie (Hb&lt;11g/dl) N=490</i>				
<b>Variables</b>	<b>Nombre (%)</b>	<b>OR* (95% CI)</b>	<b>ORa* (95% CI)</b>	<b>p value</b>
<b>Age (année)</b>				
<i>[Moins de 15]</i>	437 (72,35%)	1	1	
<i>[Plus de 15 ans]</i>	53 (45,67%)	0,26 (0,17–0,39)	0,25 (0,16-0,38)	0,000
<b>Sexe</b>				
<i>Féminin</i>	208 (42,45%)	1	1	
<i>Masculin</i>	282 (69,5%)	0,84 (0,59-1,18)	0,77 (0,54-1,1)	0,16
<b>Parasitémie</b>				
<i>Faible</i>	75 (64%)	1	1	
<i>Modérée</i>	163 (70,8%)	1,1 (0,66-1,61)	1,16 (0,68-1,98)	0,57
<i>Elevée</i>	146 (67,7%)	1 (0,62-1,61)	0,97 (0,59-1,59)	0,91

Une association entre l'âge et la thrombopénie a été notée au cours de cette étude. Ainsi, les patients âgés de plus de 15 ans présentaient 2 fois plus de risque de faire une thrombopénie (ORa=2,32 [1,5-3,6] p=0,0002) comparés aux sujets âgés de moins de 15 ans.

Cette étude a aussi montré une association entre le sexe et la thrombopénie. Les sujets de sexe masculin présentaient 10% plus de risque de faire une thrombopénie (ORa=1,1 [0,81-1,5] p=0,52) comparés aux sujets de sexe féminin.

Au cours de cette étude, nous avons noté une association entre la parasitémie et la thrombopénie. Les sujets qui avaient une parasitémie modérée présentaient 2 fois plus de risque de faire une thrombopénie (ORa=2,01 [1,26-3,2] p=0,0035) comparés aux sujets qui avaient une parasitémie modérée. Les sujets avec une parasitémie élevée, présentaient 3 fois plus de risque de faire une thrombopénie (ORa=3,4 [2,18-5,3] p=0,000) comparés aux sujets qui avaient une parasitémie modérée et faible.



**Tableau XII: Facteurs associés à la thrombopénie**

<i>Thrombopénie (Taux plaquette &lt; 150 000/mm<sup>3</sup> de sang) N= 386</i>				
<b>Variables</b>	<b>Nombre (%)</b>	<b>OR* (95% CI)</b>	<b>ORa* (95% CI)</b>	<b>p value</b>
<b>Age (année)</b>				
<i>[Moins de 15]</i>	306 (50,6%)	1	1	
<i>[Plus de 15 ans]</i>	80 (68,9%)	2,16 (1,41–3,3)	2,32 (1,5-3,6)	0,0002
<b>Sexe</b>				
<i>Féminin</i>	208 (42,45%)	1	1	
<i>Masculin</i>	228 (54,15%)	1,05 (0,78-1,42)	1,1 (0,81-1,5)	0,52
<b>Parasitémie</b>				
<i>Faible</i>	39 (33,33%)	1	1	
<i>Modérée</i>	116 (50,4%)	2,03 (1,28-3,2)	2,01 (1,26-3,2)	0,0035
<i>Elevée</i>	231 (62%)	3,27 (2,1-5,07)	3,4 (2,18-5,3)	< 10 <sup>-3</sup>

# DISCUSSION

Le paludisme pose un réel problème de santé public surtout dans les pays sous développés de l'Afrique sub saharienne. Ainsi, depuis plusieurs années, l'OMS a recommandé une prise en charge correcte des cas par un diagnostic biologique et un traitement à base d'ACT. Beaucoup d'études ont été effectuées pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ces combinaisons. Cependant, il faut noter que les modifications des paramètres biologiques ne sont pas toujours bien étudiées au cours du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* dans les zones d'endémies palustres comme l'Afrique sub saharienne. De même, il existe peu d'études comparant au moins quatre ACT utilisés dans le traitement du paludisme simple. Ceci rend difficile l'appréciation des modifications imputables au paludisme ou à la toxicité des médicaments anti palustres.

Notre étude nous offre une occasion de faire une méta analyse sur les modifications des paramètres biologiques et biochimiques sur quatre groupes de patients traités avec différentes combinaisons thérapeutiques utilisé au Sénégal dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

Les combinaisons évaluées étaient : DHAPQ, ASAQ, AL et ASMQ.

Deux prélèvements sanguins ont été effectués à J0 et J7 (avant et après traitement) chez 720 patients majoritairement des enfants de moins de 15ans (83,89% de l'effectif) et 116 adultes de plus de 15 ans (16,11% de l'effectif).

Au vu de ces résultats, nous pouvons dire que les enfants de moins de 15 ans constituent une cible hautement vulnérable au paludisme par rapport aux adultes.

Les études de *Nguen et al* au Vietnam en 2012 ont montré les mêmes tendances. En effet le pourcentage des enfants infestés par le *Plasmodium falciparum* était de 32,5% contre 26,2% chez les adultes avec une différence significative ( $p < 0,005$ ). (36)

Dans notre étude, la baisse de la moyenne du taux d'hémoglobine entre J0 et J7 était fréquente. Cette anémie est présente dans les quatre groupes de patients traités par combinaisons thérapeutiques étudiées avec une légère baisse de la moyenne du taux d'hémoglobine à J7 par rapport à J0, sauf pour le groupe traité par DHAPQ qui a présenté une légère hausse à J7. Le pourcentage de sujet porteur d'une anémie avec un taux d'Hb inférieur à 11g /dl suit la même tendance entre J0 et J7. Nous avons aussi noté que le groupe traité par ASAQ présentait la moyenne du taux d'hémoglobine la

plus basse à J0 et à J7 ( $8,48 \pm 2,1$  g/dl et  $8,44 \pm 1,6$  g/dl). Quelque soit le bras du traitement, l'anémie observée à J0 persistait après J7.

**Price et al** dans leur étude ont montré que l'anémie était fréquente et qu'elle ne revenait à la normale qu'au bout de 42 jours après traitement en absence d'autres causes d'anémie et de résistance aux antipaludéens (65).

Dans notre contexte de pays du tiers monde où la pauvreté est présente de même que la malnutrition, les infections multiples surtout chez les enfants et les hémopathies comme la drépanocytose sont des facteurs pouvant favoriser la survenue de l'anémie et ceci indépendamment du sexe et de l'âge.

En effet les études de **Tine et al** à Boconto au Sud du Sénégal ont montré qu'en dehors du paludisme, les modifications génétiques au niveau de l'hémoglobine font parties des sources d'anémies pouvant aggraver l'infection par le *Plasmodium*. (67)

**Zwang et al** ont comparé les changements survenus sur les paramètres hématologiques dans une méta analyse en comparant l'association Artesunate –Amodiaquine à d'autres combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. Ainsi, 4502 patients (dont 72% était âgé de moins de 5 ans) de 13 sites dans 9 pays suivis pendant 28 jours ont été inclus et analysés. L'artésunate –amodiaquine était utilisée dans 45% contre 27% pour les autres ACT, 12% pour les autres combinaisons et 16% de monothérapie. L'analyse effectuée, avait montré que l'anémie était retrouvée dans 39% et elle était plus marquée dans le groupe traité par ASAQ (20%) par rapport aux autres ACT. (40)

**Faye et al** en évaluant dans une étude multicentrique (Sénégal, Côte d'Ivoire et Cameroun), les paramètres biologiques entre J0 et J7, ont noté une augmentation significative de l'anémie entre J0 et J7. Et Cette anémie était plus accentuée dans le groupe ASAQ que dans le groupe AL. Le taux moyen d'hémoglobine observé était de  $9,5 \pm 2$  g/dl contre  $9,3 \pm 1,5$  g/dl entre J0 et J7 pour l'ASAQ ( $p=0,75$ ) et  $10 \pm 2$  g/dl contre  $9,6 \pm 1,6$  g/dl pour AL ( $p=0,63$ ). (30)

En 2012, **Gargano et al** en Inde ont montré les mêmes tendances au cours de leur étude portant sur l'efficacité thérapeutique et la sécurité de la DHAPQ versus ASMQ. Le taux moyen d'hémoglobine observé était de 10,5g/dl pour la DHAPQ et 10,4g/dl

pour l'ASMQ à J0 contre 10,3g/dl et 10g/dl à J7 respectivement pour les combinaisons. (50)

**Olliaro** et **al** ont aussi étudié au cours d'une méta analyse les paramètres hématologiques chez des enfants de moins de 5 ans atteints de paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* en Afrique Sub-saharienne. L'analyse a porté sur 3044 enfants suivis pendant 28 jours dans 14 sites de 9 pays de l'Afrique. Les traitements reçus étaient Artesunate Amodiaquine dans 54% cas, Artemether - Lumefantrine dans 13% cas et Artesunate Sulfadoxine-Pyrimethamine dans 7% des cas. Les paramètres hématologiques ont été étudiés à J0, J7, J14, J21 et J28. L'accès palustre simple induisait une baisse de -13% de l'hémoglobine et de - 49% pour les plaquettes. (52)

Dans notre analyse, la thrombopénie était présente dans 51.48% à l'inclusion sur la population étudiée et elle se normalisait à J7 (7.22%) quelque soit le traitement reçu. Une association entre l'âge et le sexe a été retrouvée de même que avec la parasitemie. Les patients de plus de 15 ans présentaient 2 fois plus de risques de faire une thrombopénie par rapport aux enfants de moins de 15 ans avec un risque de 5% en faveur des hommes. Ce risque est multiplié par deux pour les patients présentant une parasitemie moyenne.

Au Cameroun, **Mbanya** et **al** ont étudié en 2002 les étiologies de la thrombopénie auprès de 180 adultes âgés entre 15 et 77 ans présentant une thrombopénie inférieure à  $100000/\text{mm}^3$ . Dans cette étude, 55% des patients étaient infestés par *Plasmodium falciparum* avec une densité parasitaire moyenne de 9978 trophozoïtes/ $\mu\text{l}$ . La thrombopénie était inversement proportionnelle à la parasitémie. (25)

A Dakar, dans le service de pédiatrie de l'hôpital principal, **Gérardin** et **al** ont retrouvé en 2002 une thrombopénie inférieure à  $100000/\text{mm}^3$  chez 56.5% des enfants admis en réanimation pour accès palustre. Chez l'enfant, une thrombopénie inférieure  $150000/\text{mm}^3$  était significativement plus fréquente dans les formes graves que dans les formes simples (68,4% versus 56,2 % ;  $p < 0,02$ ). (64)

Pour L'OMS, l'existence d'une thrombopénie n'était considéré jusqu'à présent ni comme un facteur pronostique, ni comme un facteur de gravité d'un accès palustre (voir critères de gravité OMS). Néanmoins l'étude de **Gérardin** et **al** tend à montrer le

contraire. En effet, un taux de plaquette inférieur à 100000/mm<sup>3</sup> serait associé à un moins bon pronostic vital. (64)

Dans une autre étude française menée sur des populations pédiatriques soumises à des risques palustres différents (64 enfants voyageurs, 85 enfants africains de zone de moyenne endémie, 81 enfants de zones hyper endémiques) aucune relation n'a été retrouvée entre l'existence d'une thrombopénie initiale (présente dans 58% des enfants infectés) et la gravité de l'accès. (47)

Dans notre étude, le taux moyen ALAT n'a pas connu de modification significative entre J0 et J7 avec des valeurs moyennes dans les limites de la normale quelque soit la combinaison thérapeutique reçue.

Par contre une hausse significative a été notée pour l'ASAT surtout pour les patients sous ASMQ, AL, et ASAQ. Cependant, ces valeurs se normalisent à J7. La cytolysé hépatique est possible au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum* avec notamment élévation des ASAT et ALAT en règle transitoire atteignant parfois 5 à 10 fois la normale mais n'atteignant jamais les niveaux observés au cours de l'hépatite virale. Une hausse prédominante sur les ASAT en début d'évolution résulte de la conjonction de l'hémolyse érythrocytaire et de l'ischémie hépatique. Elle peut aussi s'intégrer dans le cadre d'une rhabdomyolyse (39)

**Nodim et al** dans une étude comparative sur les transaminases et le glucose chez 100 patients infestés par le *Plasmodium falciparum* âgés de 10 à 20 ans ont montré que les ASAT et ALAT étaient élevés de façon significative ( $p < 0.05$ ) comparé au groupe témoin. (51)

**Faye et al** en 2012 ont rapporté une augmentation de l'ASAT supérieure à trois fois la normale à J7 à propos d'un cas ayant nécessité une exclusion de l'étude mais avec évolution favorable à J28. (30)

La bilirubinémie a connu peu de modifications entre J0 et J7. L'hyper bilirubinémie au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum* résulte de la jonction de plusieurs mécanismes d'importance inégale. L'hémolyse intra vasculaire des érythrocytes parasités est le mécanisme principal à l'origine d'une hyper bilirubinémie libre (bilirubinémie supérieure à 70 % de la bilirubinémie totale). L'existence d'une

altération de la fonction de conjugaison hépatique et d'élimination biliaire expliquent une hyperbilirubinémie mixte ou à prédominance conjuguée.

**Sam Ekobo et al** au cours d'une étude d'évaluation de la tolérance clinique et biologique de Fansimef dans le traitement des accès palustres ont montré les mêmes tendances en effet le taux de bilirubine était de 5,8 mg/dl à J0 et de 5,9 mg/dl à J7, la différence n'était pas significative. (68)

Dans notre étude la créatinémie n'a pas connu de modification. Elle reste normale et aucune insuffisance rénale n'a été notée aussi bien à J0 qu'à J7.

**Padhi et al** en Inde ont étudié la part de l'insuffisance rénale chez les enfants atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* entre juillet 2006 et novembre 2008. Ainsi, 50.9% de leurs patients ont présenté une souffrance rénale dont la plupart avait un âge compris entre 5 et 10 ans. Cette manifestation est courante pour le paludisme sévère nécessitant une prise en charge en milieu de réanimation. (60)

**Limites de notre étude :** Une des limites de notre étude était l'impossibilité de faire un prélèvement à J28 pour voir l'évolution des paramètres biologiques. Ceci aurait permis de connaître les délais à partir desquels certains paramètres comme l'hémoglobine se normalisent.

De même, nous n'avons pas étudié le statut nutritionnel des patients et le portage possible de parasites intestinaux qui peuvent influencer la survenue de l'anémie.

# CONCLUSION



Le paludisme constitue la première endémie parasitaire des régions tropicales du globe. L'Afrique reste le continent le plus touché avec 90% de tous les décès enregistrés pour paludisme. Entre 2000 et 2010, 1,1million de décès dus au paludisme ont pu être évités.

Sur le plan biologique, des modifications de certains paramètres hématologiques et biochimiques sont fréquemment notées au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Il s'agit en particulier de la formule leucocytaire, du taux d'hémoglobine, du nombre des plaquettes, des transaminases hépatiques et enfin de la créatinémie. Ces modifications ont une valeur d'orientation pour le diagnostique du paludisme mais aussi une valeur pronostic permettant de prédire de possibles complications. En Afrique, le statut hématologique joue un rôle important dans l'évolution du paludisme surtout chez l'enfant. En effet, l'anémie constitue un signe de gravité pouvant influencer l'issue de la maladie malgré un traitement antipaludique.

Notre étude avait comme objectif principal d'étudier les modifications des paramètres biologiques au cours du paludisme simple à *Plasmodium faciparum* après traitement par les ACT au cours de plusieurs études menées au Sénégal. Les objectifs secondaires étaient:

- D'étudier les variations du taux d'hémoglobine ;
- D'étudier les variations des plaquettes ;
- D'étudier les variations des transaminases (ALAT et ASAT) ;
- D'étudier les variations de la Créatinémie ;
- D'étudier les variations de la bilirubinémie ;
- D'étudier les possibles interactions entre paludisme et anémie et entre paludisme et thrombopénie.

Ainsi, 720 patients ont bénéficié d'un traitement par l'une des quatre combinaisons thérapeutiques que sont l'Artemether Lumefantrine, l'Artesunate-Amodiaquine, l'Artesunate-Mefloquine et la Dihydroartemisinin-Piperaquine.

Un dosage des différents paramètres cités plus haut a été effectué à J0 et J7.

Nous avons constaté des variations des paramètres biologiques et biochimiques du sang surtout chez les enfants.

A l'inclusion le pourcentage de patients avec un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl était de 67, 24%; 66,96% ; 76,51% et 86,59%, respectivement dans les groupes DHAPQ, AL, ASMQ et ASAQ contre 58,62%; 77,71%; 86,52% et 95,95% à J7. Les patients étaient majoritairement anémiés et cette anémie persistait après traitement à J7.

Concernant la thrombopénie définie par un taux de plaquettes inférieur 150000/mm<sup>3</sup>, elle était de 63,33% dans le groupe DHAPQ; 56,25% dans le groupe AL ; 50% dans le groupe ASMQ et 36% dans le groupe ASAQ. Par contre à J7 après le traitement, la prévalence de la thrombopénie était de 4,17% ; 5,11% ; 9,38% et 10,23% respectivement dans les groupes DHAPQ, AL, ASMQ, et ASAQ

Les autres paramètres biologiques n'ont pas connus de modifications significatives.

Concernant l'étude analytique, les principaux facteurs associés à l'accès palustre simple sont l'anémie qui persiste après le traitement, la thrombopénie, l'hémolyse érythrocytaire et enfin des transaminases sériques.

Il a été noté au cours de notre étude qu'il n'y avait pas d'association entre l'âge et l'anémie et entre le sexe et l'anémie. Par contre notre analyse a montré une association significative entre la parasitémie et l'anémie. Ainsi, les patients qui avaient une parasitémie modérée présentaient 10 fois plus de risque d'être anémié.

Une association entre l'âge et la thrombopénie a été également notée. Les patients âgés de plus de 15 ans présentaient 2 fois plus de risque de faire une thrombopénie comparés aux sujets âgés de moins de 15 ans.

La principale limite de notre étude était surtout l'absence de possibilité d'évaluer l'évolution de des paramètres hématologiques et biochimiques à J28 et peut être au delà.

En perspective, il serait intéressant d'avoir une étude plus longue dans la durée pour mieux étudier ces paramètres biologiques et leurs évolutions. De même, une analyse d'autres facteurs pouvant influencer la survenue de ces modifications tels que le portage de parasites intestinaux et le statut nutritionnel permettrait de mieux comprendre le rôle du paludisme et des différentes combinaisons d'antipaludiques utilisées dans le traitement sur la survenue de ces modifications.

Au terme de cette étude, il nous a paru important de formuler les recommandations suivantes :

- Sensibiliser la population générale pour une prise en charge précoce des accès palustres pour éviter la survenue de complications.
- Renforcer les mesures prophylactiques pour l'anémie par une supplémentation en fer et élimination des parasites hématophages chez les patients.
- Rechercher et prendre en charge les autres maladies génétiques sources d'anémie.

En définitive, le paludisme demeure toujours un problème de sante publique malgré les succès retentissant observés au cours des dernières années. L'atteinte des objectifs tels que la pré élimination nécessite d'avantage une implication de tous les acteurs participant à la lutte.

# **BIBLIOGRAPHIE**

**1. AMBROISE THOMAS P.**

Paludisme : Physiopathologie, réceptivité, résistance innée

*Editions Marketing - Ellipses/AUPELF*, 1991 ; 60-65

**2-AMBROISE THOMAS P., CARNEVALE P., FELIX H. et MOUCHET J.**

Le Paludisme

*Encycl. Med. Chiro. (Paris), Maladies infectieuses* 8089, 1984; 9: A10 et A20

**3-AMBROISE THOMAS P., PINEL C., PELLOUX H., PICOT S.**

Le diagnostic du Paludisme : actualités et perspectives.

*Cahiers Santé*, 1992 ; 3 : 280-284

**4-ALONSO PL, SACARLAL J, APONTE JJ, LEACH A, MACETE E, MILMAN J, MANDOMANDO I, SPIESSENS B, GUINOVART C, et al**

Efficacy of the RTS, S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial.

2004 Oct 16-22; 364(9443):1380-3.

**5-ALONSO PL, SACARLAL J, APONTE JJ, LEACH A, MACETE E, MILMAN J, MANDOMANDO I, SPIESSENS B, GUINOVART C, et al**

Efficacy of the RTS, S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial. 2005 Feb 5-11 ; 365(9458) :472-3.

**6- ASHLEY E.A., WHITE N.J.**

Artemisinin-based combinaisons. *Curr opin Infect Dis* 2005, 18:531-536

**7- BADIANE M., BA D.**

Le point sur les antipaludiques

*Bull. trim. OMS ; Sénégal* 1995, 5: 11 –16

**8- BARENNE H., KAILOU D., MUNJAKAZI M., PUSSARD E., VERDIER F..**

La quinine injectable diluée par voie intra-rectale : une solution pour le

Traitement précoce du paludisme grave de l'enfant ? Bilan des études cliniques sur les accès graves

*Archives Centre Muraz Bobo Dioulasso, B. Faso* 07/02/2000

**9-BEAUVAIS P., BEAUVAIS B.**

Drépanocytose et Paludisme, données actuelles.

*Arch. Fr. Pédiatr.*, 1986; 43: 279-282

**10-BERGAL S., NORES J. M., ROSENHEIM M., PEIGNOT J. F., PARAF F.**

Paludisme : Préparation aux certificats et au concours de l'internat

*Editions Special*, 6/1986 n° 5626.

**11- BRASSEUR P., AGNAMEY P., GAYE O., VAILLANT M., WALTER R.J.,  
OLLIARO P.**

Efficacy and safety of artesunate plus amodiaquine in routine use for the treatment of uncomplicated malaria in Casamance, southern Senegal. *Malar J* 2007, 6:150

**12-BOUKARY B.S., NAPO-KOURA G., KAMPITIBE N.**

Le paludisme congénital: considérations cliniques, parasitologiques et histologiques; à propos de 200 cas colligés au C.H.U de LOME et à l'hôpital KPALIME.

*Bull. Soc. Path. Exo.*1991 ; 84(5) : 448-57

**13- BOULOS M. et al.**

Rôle de l'Artemisinine et de ses dérivés dans le traitement du paludisme.

*Rapport OMS*, 1994 ; n°1067: p. 35 – 40

**14- BOUREE P., TANGOURDEAU P., VAN NG**

Le paludisme

*Editions Dopamine SA*, 1993 ; laboratoires Smith Kline Beecham

**15- BRISKIER A., LABROT M. T.**

Paludisme et médicaments

**16- CHARMOT G.**

Paludisme : protocoles thérapeutiques.

*Edition Marketing, Ellipses / AUPELF*, 1991: 198 – 221

**17-CHIPAUX J.P. ; MASSOUGBODJI. A.**

Note sur le passage transplacentaire de *Plasmodium falciparum* chez des parturientes non fébriles en régions holoendémiques.

BULL.SOC.PATH.EXO.1991; 84: 458-64

**18- CISSE B, SOKHNA C, BOULANGER D, MILET J, BA EL H, RICHARDSON KHALLETT R, SUTHERLAND C, SIMONDON K, SIMONDON F, ALEXANDER N, GAYE O, TARGETT G, LINES J, GREENWOOD B, TRAPE JF.**

Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: A randomised, placebo-controlled, double-blind trial.

*2006 Feb 25; 367(9511):659-67*

**19-COULAUD J P.**

La prophylaxie du paludisme.

*Cahiers Santé, 1993 ; 3 : 315-322*

**20- DANIS M., MOUCHET J.**

Paludisme.

*Editions Marketing Ellipses/AUPELF, Paris, 1991.*

**21- DANSOKHO E.F., KI-ZERBO G., BADIANE S.**

Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'accès palustre simple dans la région de Dakar au Sénégal.

*Ann. Soc. Belge Med. Trop., 1994 ; 291-300*

**22-DAVIS R. ; ICKE G.**

Le paludisme

*RPH Laboratory Med. 1998-2002*

**23-DAVIS R. ; ICKE G.**

Le paludisme

*RPH. Laboratory Med. 1998 – 2002. Edition Arnette – 1988*

**24- DIOUF A.**

Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de l'Artemether/lumefantrine versus Artesunate/amodiaquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*. Etude menée à Kaolack. *Thèse Pharm.: Dakar; 2007;*

**25-DORA MBANYA, JEAN-BAPTISTE TAPKO, FRANÇOIS AZOWE, LAZARE KAPTUE.** Les étiologies et présentations cliniques des thrombopénies chez les adultes camerounais : Place du *Plasmodium falciparum*.

*Cahier d'études et de recherches francophones/Sante, Volume 12 .Numéro 3.331-5Juillet-Septembre 2002.Etudes originales*

**26-El RAPHA**

[www.el-rapha.org/historique](http://www.el-rapha.org/historique)

04.06.2008

**27-Erhart Laura M; Yingyuen Kritsanai, Chuanak Niphon, Buathong Nilawan, Laoboonchai Anintita, Miller R. Scott; Meshnick Steven R.; Gasser JR.Robert A.; and Wongsrichanalai Chansuda.**

Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand.

*Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 70(1), 2004, pp. 8–14

**28- FALADE CO, OGUNDELE AO, YUSUF BO, ADEMOWO OG, LADIPO SM.** High efficacy of two artemisinin-based combinations (artemether-lumefantrine and artesunate plus amodiaquine) for acute uncomplicated malaria in Ibadan, Nigeria. *Trop Med Int Health.* 2008 May;13(5):635-43. Epub 2008 Mar 12.

**29- FARGIER J. J., LOUIS F. J., COT M., MAUBERT B., HOUNSINOU C., LOUIS J. P., LE BRAS J., TOUZE J. E.** Reduction of coma by quinine loading dose in *falciparum* cerebral malaria.

*The Lancet*, vol 338: Oct. 5, 1991.

**30- FAYE B, KUETE T, BARRO P.C , TINE R.C, NKOA T, NDIAYE J.L, KAKPO A.C, SYLLA K, MENAN E.H, GAYE O, FAYE O, EKOBO A.S AND KONE M.**

Multicentre study evaluating the non-inferiority of the new paediatric 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



**31. FRANÇOIS NOSTEN AND NICHOLAS J. WHITE.**

Artemisinin-Based Combination Treatment of Falciparum Malaria.

*Am J Trop Med Hyg*, 77, 2007, pp. 181-192

**32. FRIEDMAN M J., ROTH E F., NAGEL R L., TRAGER W.**

*Plasmodium falciparum*: physiological interactions with the human sickle cell.

*Exp. Parasitol.*, 1979; 47: 73.

**33-GREENWOOD B :**

The use of anti-malarial drugs to prevent malaria in the population of malaria endemic areas

*Am J Trop Med Hyg* 2004 Jan; 70(1):1-7

**34-GENTILLINI M.**

Médecine Tropicale. Flammarion Médecine-sciences, Paris : 5<sup>ème</sup> édition ,1993

**35- GOLVAN Y.G.**

Eléments de parasitologie médicale

Editions Flammarion; Paris; 1983 ; p 276

**36-Hong Van Nguyen,Peter van den Eede,Chantal van Overmeir,Ngo Duc Thang,Le Xuan Hung,Umberto D'Alessandro,and Annette Erhart.**

Marked Age-Dependent Prevalence of symptomatic and patent Infections and complexity of distribution of human Plasmodium Species in central Vietnam.

*Am J Trop Med Hyg*, 87(6), 2012, pp 989-995

**37-HOMMEL M.**

Physiopathologie des symptômes du paludisme : rôle des cytokines, de la cytoadhérence, et de la prémunition.

*Presse Med.* 1996 ; 25 : 70-76.

**38. IDOWU ADEJUMOKE AYEDE1, ADEGOKE GBADEGESIN FALADE, AKINTUNDE SOWUNMI FRANS HERWIG JANSEN.** An open randomized clinical trial in comparing two artesunate-based combination treatments on plasmodium falciparum malaria in Nigerian children: artesunate/sulphamethoxypyrazine/pyrimethamine (fixed dose over 24hours) versus artesunate/Amodiaquine (fixed dose over 48 hours)

*Malar J* 2010, 9:378

### **39. JEAN MARI SAISSY**

Le Paludisme grave. PARIS.GROUPE LIAISON S.A.2001

### **40. JULIEN ZWANG,JEAN LOUIS NDIAYE,ABDOULAYE DJIMDE,GRANT DORSEY,ANDREAS MARTENSSON,CORINE KAREMA ,PIERO OLLIARO**

Comparing changes in hematologic parameters occurring in patients included in randomized controlled trials of artesunate-amodiaquine versus single and combination treatments of uncomplicated falciparum in sub Saharan Africa.

*Malaria Journal* 2012, **11**:25

**41-KOBBE R, KLEIN P, ADJEI S, AMEMASOR S, THOMPSON WN, HEIDEMANN H, NIELSEN MV, VOHWINKEL J, HOGAN B, KREUELS B, BÜHRLEN M, LOAG W, ANSONG D, MAY J.** A randomized trial on effectiveness of artemether-lumefantrine versus artesunate plus amodiaquine for unsupervised treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian children.

*Malar J.* 2008 Dec 19;7:261.

**42- MÅRTENSSON A, STRÖMBERG J, SISOWATH C, MSELLEM MI, GIL JP, MONTGOMERY SM, OLLIARO P, ALI AS, BJÖRKMAN A.** Efficacy of artesunate plus amodiaquine versus that of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated childhood *Plasmodium falciparum* malaria in Zanzibar, Tanzania.

*Clin Infect Dis.* 2005 Oct 15;41(8):1079-86. Epub 2005 Sep 13.

### **43. MAZIER D.**

Le paludisme : cycle et biologie des plasmodiums.

*Ed. Market., Ellipses/ Aupelf.* 1991 :25-34

**44-MEREMIKWUM M., ALARIBE A., EJEMOT R., OYO-ITA A., EKENJOKU J., NWACHUKUKWU C., ORDU D., EZEDINACHI E.**

Artemether-Lumefantrine versus Artesunate plus Amodiaquine for treating uncomplicated childhood malaria in Nigeria: randomized controlled trial.

*Malar J.* 2006 May 16;5:43.

### **45-MOUCHET J. ; CARNEVALE P.**

Le paludisme : répartition et classification écologique

*Edition Marketing / AUPELF ; 1991: 77-83*

**46-MOUCHET J., CARNEVALE P., COOSEMANS M., FONTENILLE D. RAVAONJANAHARY C., RICHARD A., et al.**

Typologie du paludisme en Afrique.

*Cahiers Santé* .1993; 3: 220-238.

**47-MOULIN F, LESAGE F, LEGROS AH ET AL.**Thrombocytopenia and *Plasmodium falciparum* malaria in children with different exposures.

*Arch Dis Child* 2003 Jun;88(6):540-1.

**48-NDAYIRAGIJE A., NIYUNGEKO D., KARENZO J., NIYUNGEKO E., BARUTWANAYO M., CIZA A. et al.**

Efficacy of therapeutic combinations with artemisinin derivatives in the treatment of non complicated malaria in Burundi.

*Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:673-679.

**49. N'DIAYE J. L. A..**

La Quinine administrée par voie intra-rectale, une alternative intéressante aux injections intramusculaires dans le traitement des accès palustres simples chez l'enfant en centre de santé périphérique au Sénégal.

*Thèse Médecine, UCAD* 1998.

**50. NICOLA GARGANO, DAVID UBBEN, SILVA TOMMASINI, ANTONELLA BACCHIERI, MARCO CORSI, PRABHASH C BHATTACHARYYA, BAPPANAD HK RAO, NAGESH DUBASHI, VAS DEV , SUSANTA K GHOSH, ASHWANI KUMAR, BINA SRIVASTAVA and NEENA VALECHA.**

Therapeutic efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in India

*Malaria Journal* 2012, **11**:233

**51-Nnodim J.K, Nwanjo H.U, and Opara A.U.** Blood glucose level and liver enzymes activities in malaria patients in Owerri.

*Journal of Medical Laboratory Science* Volume 1, No 1 (2010)

**52-Olliaro P,\* Djimdé A , Dorsey G , Karema C , Mårtensson A , Ndiaye JL , Sirima S B,Vaillant M, and Zwang J**

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

*Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 85(4), 2011, pp. 619–625

### **53- OMS 2001**

L'Utilisation des antipaludiques : Rapport d'une consultation informelle de l'OMS. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/CDS/RBM/2001.33).

### **54- OMS 2001**

Les Combinaisons thérapeutiques antipaludiques : Rapport d'une consultation technique de l'OMS, -5 avril 2001. Genève, Organisation mondiale de la Santé (WHO/CDS/RBM/2001.35).

### **55- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**

Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué.

*WHO/HTM/RBM/2003.50. Organisation Mondiale de la Santé, Genève.*

### **56- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**

Stratégies d'utilisation des antipaludiques

*WHO / Mal / 94. 1070*

### **57- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**

Severe falciparum malaria.

*WHO/HTM/RBM/2003.50*

### **58. OMS : Santé des voyageurs et recommandations sanitaires**

*Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2006.N° 23-24/2006, pp. 153-176.*

### **59-OYAKHIROME S, PÖTSCH M, SCHWARZ NG, DÖRNEMANN J, LAENGIN M, SALAZAR CO, LELL B, KUN JF, KREMSNER PG, GROBUSCH MP.**

Artesunate--amodiaquine combination therapy for falciparum malaria in young Gabonese children

*Malar J. 2007 Mar 12;6:29.*

### **60-PADHI RAJESH KUMAR, MISHRA SOUMYA.**

Incidence of renal involvement in malaria in children in Odisha.

2012. *Hindawi Publishing Corporation.*

### **61-PALUDISME EN PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE**

*ANN O'FEL Edition C et R, 1987, 3<sup>ème</sup> Edition*

**62.PASVOL G, WEATHERALL D.J,WILSON RJ.**

The increased susceptibility of young red cells to invasion by the malarial parasit *Plasmodium falciparum*.

*Br J Haematol.*1980 Jun;45(2):285-95

**63-PATRICE BOUREE**

Aide mémoire de parasitologie

Editions Flammarion; Paris; 1994; p114.

**64-PATRIC GERARDIN P, ROGIER C, KA AS, JOUVENCEL P, BROUSSE V, IMBERT P.** Prognostic value of thrombocytopenia in African children with *falciparum* malaria.

*Am J Trop Med Hyg* 2002 ; 66 (6) : 686-91

**65-Price Ric N., Simpson Julie A., Nosten François, Luxemberger Christine, Hkirjaroen Lili, Kuile Feiko Ter, Chongsuphajaisiddhi Tan, and White Nicholas J.** Factors contributing to anemia after uncomplicated *falciparum* malaria.

*Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 65(5), 2001, pp. 614–622

**66-Programme National de Lutte contre le Paludisme :** Plan statégique de lutte contre le paludisme au senegal 2000-2010

Doc Ministère de la santé et de la prévention médicale. Jan 2006

**67- ROGER CK TINE,MAGATTE NDIAYE,HELLE HOLM HANSSON,CHEIKH T NDOUR,BABACAR FAYE, MICHAEL ALIFRANGIS, K SYLLA, JEAN L NDIAYE, PASCAL MAGNUSSEN, IB C BYGBJERG AND OUMAR GAYE.** The association between malaria parasitaemia, erythrocyte polymorphisms, malnutrition and anaemia in children less than 10 years in Senegal: a case control study.

*BMC Research Notes* 2012, 5:565

**68-SAME-EKOBO A., NGOGANG J., LOHOUE J. et GNASSOUNOU J. P.**

TOLERANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE FANSIMEF® DANS LE TRAITEMENT DES ACCES PALUSTRES

Médecine d’Afrique noire : 1992,39(11)

**69-SCHLAGENHAUF P., TSCHOPP A., JOHNSON R and al**

Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double-blind, four arm study.

*BMJ*, 2003, 237, 1078-1083.

**70-SIRIMA SB, TIONO AB, GANSANE A, DIARRA A, OUEDRAOGO A, KONATE AT, KIECHEL JR, MORGAN CC, OLLIARO PL, TAYLOR WR.**

The efficacy and safety of a new fixed-dose combination of amodiaquine and artesunate in young African children with acute uncomplicated *Plasmodium falciparum*.

Malar J. 2009 Mar 16;8:48.

**71-THE WORLD MALARIA REPORT.** Geneva, Geneva, World Health Organization, 2012 (unpublished document WHO/HTM/MAL/2005.1102

**72-VINÍCIUS MARCUS LACERDA GUIMARÃES; MOURÃO MARIA PAULA GOMES; COELHO HELENA CRISTINA CARDOSO; SANTOS JOÃO BARBERINO.** Thrombocytopenia in malaria: who cares? April 2012.

*Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Vol. 106, Special Issue, pp. 52-63

## ***SERMENT D'HIPPOCRATE***

« En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité  
dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un  
salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui  
s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon  
état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs  
enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes  
promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprise de mes confrères si j'y  
manque. »

VU

**LE PRESIDENT DU JURY**

VU

**LE DOYEN**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR**