

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> _____	9
Figure 2: Répartition géographique du paludisme dans le monde _____	17
Figure 3: Prévalence parasitaire à <i>P. falciparum</i> chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, comparaison entre 2000 et 2015 _____	17
Figure 4: Incidence du paludisme par District sanitaire en 2015 au Sénégal _____	19
Figure 5: Evolution morbidité, mortalité de 2001 à 2015 _____	19
Figure 6: Technique de prélèvement et réalisation d'une lame de goutte épaisse _____	31
Figure 7: Goutte épaisse. <i>P. falciparum</i> . Trophozoïtes et rosaces _____	31
Figure 8: Frottis de sang. <i>P. falciparum</i> . Trophozoïte _____	32
Figure 9: Recherche de <i>Plasmodium sp.</i> par la technique QBC Malariae _____	32
Figure 10: Cartographie des interventions mises en œuvre par strate période 2016-2020 _____	45
Figure 11 : Disposition des patients de l'étude _____	62
Figure 12 : Evolution de la clairance parasitaire de J0 à J28 _____	68
Figure 13 : Evolution de la clairance thermique de J0 à J28 _____	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des zones en fonction des niveaux d'endémicité palustre _____	15
Tableau II: Définition d'un Paludisme à <i>P. falciparum</i> grave ou compliqué d'après l'OMS (2002). _____	25
Tableau III: Récapitulatif du dosage et de la posologie d'ASAQ _____	57
Tableau IV : Calendrier de suivi des patients _____	60
Tableau V : Caractéristiques sociodémographiques des patients _____	63
Tableau VI : Caractéristiques biologiques des patients à l'inclusion _____	64
Tableau VII : Efficacité thérapeutique à J28 avant correction par PCR _____	65
Tableau VIII : Efficacité thérapeutique à J28 après correction par PCR _____	67
Tableau IX : Tolérance clinique des médicaments _____	70
Tableau X : Réponse clinique et parasitologique adéquate d'analyses en PP après correction par PCR d'autres études au Sénégal _____	73
Tableau X : Réponse clinique et parasitologique adéquate d'analyses en PP après correction par PCR d'autres études en Afrique _____	74
Tableau X : Réponse clinique et parasitologique adéquate d'analyses en PP après correction par PCR d'autres études dans le monde _____	75

SIGLES ET ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ACT	Combinaison Thérapeutique à base de dérivés d'Artémisinine
Ag	Antigène
AL	Artemether-Lumefantrine
ANOFEL	Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
AQ+SP	Amodiaquine et de Sulfadoxine-Pyriméthamine
ASAQ	Artesunate-Amodiaquine
ASS	Afrique Sub-saharienne
AVS	Antigène Variant de Surface
Cp	Comprimé
CPS	Chimio-prévention du paludisme Saisonnier
CSP	Circumsporozoïtes Protéine
CIVD	Coagulation Intra Vasculaire Disséminée
CTA	Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine
CU	Couverture Universelle
DEET	NN Diéthyl 3 méthylbenzamide
DHAPO	Dihydro-Artémisinine-Pipéraquline
DP	Densité Parasitaire
ECT	Echec Clinique Tardif
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPT	Echec Parasitologique Tardif
ETP	Echec Thérapeutique Précocce
FSAT	Focal Test And Treat
FTAT	Focal StreaN And Treat
GE	Goutte Epaisse
HRP	Histidin Rich Protein
IgG	Immunoglobulines G
IP	Indice Plasmodique

IS	Indice Splénique
ITT	Intention de Traiter
PECADOM	Prise en Charge à Domicile
RBM	Roll Back Malaria
MGG	May Grunwald Giemsa
MILDA	Moustiquaires Imprégnées à Longue Durée d'Action
MSAS	Ministère de la Santé et de l'Action Sociale
MSP	Mérozoïte Surface Protéine
NA	Non Applicable
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P.	<i>Plasmodium</i>
PABA	Acide Para-Amino-Benzoïque
PCI	Paludisme Congénital Infestation
PCM	Paludisme Congénital-Maladie
PCR	Réaction de Polymérisation en Chaîne
PEV	Programme élargi de vaccination
pLDH	Lactate Déshydrogénase
Pf	<i>Plasmodium falciparum</i>
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
PP	Per Protocole
PQP	Pipéraquline
PSN	Plan Stratégique National
QBC	Quantitative Buffy Coat
RCPA	Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SMH	Splénomégalie malarique hyper-réactive
SP	Sulfadoxine Pyriméthamine
TDD	Type De Description
TDR	Test de Diagnostic Rapide

TNF	Tumor Necrosis factor
TPI	Traitement Préventif Intermittent
TPI-e	Traitement Préventif Intermittent de l'enfant
TPI-n	Traitement Préventif Intermittent du nourrisson
TPI-g	Traitement Préventif Intermittent la grossesse
TTT	Traitement
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO	World Health Organization (Organisation Mondiale de la Santé)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE PALUDISME	4
I- DEFINITION	5
II- HISTORIQUE	5
II-1 La fièvre et les marais.....	5
II-2 Le cinchona et la quinine.....	6
II-3 Le plasmodium et l'anophèle.....	6
III- EPIDEMIOLOGIE	6
III-1 Agents pathogènes.....	6
III-1-1 <i>Plasmodium falciparum</i>	7
III-1-2 <i>Plasmodium vivax</i>	7
III-1-3 <i>Plasmodium ovale</i>	7
III-1-4 <i>Plasmodium malariae</i>	7
III-1-5 <i>Plasmodium knowlesi</i>	8
III-2 Cycle parasitaire	8
III-2-1 La phase asexuée ou Schizogonie.....	8
III-2-2 La phase sexuée ou Sporogonie	10
III-3 Transmission.....	11
III-3-1 Le vecteur.....	11
III-3-2 Le réservoir de parasite	11
III-3-3 Les modes de contamination.....	11
III-3-4 Les facteurs favorisant la transmission.....	12
III-4 Faciès épidémiologiques	13
III-5 Indicateurs épidémiologiques.....	14
III-5-1 Chez l'homme	14
III-5-2 Chez le vecteur	16
III-6 Répartition géographique	16
III-6-1 Dans le monde.....	16

III-6-2 Au Sénégal	18
IV- IMMUNOLOGIE	20
IV-1 Différents types d'immunité antiplasmodiale	20
IV-2 La réponse immune	20
V- PHYSIOPATHOLOGIE	21
VI- SIGNES CLINIQUES	22
VI-1 TDD : Accès palustre à fièvre périodique de l'adulte dû à <i>Plasmodium falciparum</i> (accès intermittent)	22
VI-1-1 Incubation	22
VI-1-2 Le début ou phase prodromique.....	22
VI-1-3 La phase d'état	22
VI-1-4 Evolution.....	23
VI-2 Formes cliniques	23
VI-2-1 Formes symptomatiques	23
VI-2-2 Formes compliquées et graves.....	24
VI-2-2-1 L'accès pernicieux palustre ou neuropaludisme	24
VI-2-2-2 Paludisme viscéral évolutif	26
VI-2-2-3 Splénomégalie malarique hyper-réactive	26
VI-2-2-4 Fièvre bilieuse hémoglobinurique.....	26
VI-2-3 Formes étiologiques.....	27
VI-2-3-1 Paludisme à <i>Plasmodium malariae</i>	27
VI-2-3-2 Paludisme à <i>Plasmodium vivax</i>	27
VI-2-3-3 Paludisme à <i>Plasmodium ovale</i>	27
VI-2-3-4 Paludisme à <i>Plasmodium knowlesi</i>	27
VI-2-4 Formes selon le terrain.....	27
VI-2-4-1 Paludisme de l'enfant	27
VI-2-4-2 Paludisme de la femme enceinte	28
VI-1-4-3 Paludisme chez le drépanocytaire	28

VI-2-5 Formes selon le mode de contamination	28
VI-2-5-1 Paludisme transfusionnel.....	28
VI-2-5-2 Paludisme congénital.....	28
VII- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	29
VII-1 Diagnostic direct	29
VII-1-1 Goutte épaisse.....	30
VII-1-2 Frottis sanguin	31
VII-1-3 Quantitative Buffy Coat	32
VII-1-4 Polymérase Chaîne Réaction.....	32
VII-2 Diagnostic indirect	33
VII-2-1 Méthodes sérologiques	33
VII-2-2 Tests de Diagnostic Rapide	33
VIII- TRAITEMENT.....	34
VIII-1 Traitement curatif.....	34
VIII-1-1 Les antipaludéens	34
VIII-1-1-1 Les schizonticides	34
VIII-1-1-2 Les gamétocytocides.....	36
VIII-1-1-3 Combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine	36
VIII-1-2 Les antibiotiques	37
VIII-1-3 La médication adjuvante	38
VIII-2 Prophylaxie du paludisme.....	38
VIII-2-1 Chimio prophylaxie.....	38
VIII-2-2 Lutte antivectorielle.....	40
VIII-2-3 Vaccination.....	41
IX- LUTTE CONTRE LE PALUDISME AU SENEGAL.....	42
X- CHIMIORESISTANCE	46
X-1 Définition	46
X-2 Mécanisme	46

X-3 Facteurs favorisants	47
X-4 Méthodes d'évaluation.....	47
X-4-1 La méthode in vitro	47
X-4-2 La méthode in vivo.....	47
X-5 Classification de la réponse thérapeutique selon l'OMS.....	48
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL DE RECHERCHE	51
I- OBJECTIFS.....	52
I-1 Objectif principal.....	52
I-2 Objectifs secondaires.....	52
II- CRITERES DE JUGEMENT.....	52
II-1 Critère de jugement principal.....	52
II-2 Critères de jugement secondaires.....	52
III- METHODOLOGIE	52
III-1 Cadre de l'étude	52
III-2 Type et période d'étude	53
III-3 Taille de l'échantillon	54
III-4 Population de l'étude	54
III-4-1 Critères d'inclusion (critères OMS).....	54
III-4-2 Critères de non inclusion (critères OMS)	55
III-4-3 Critères d'arrêt de suivi.....	56
III-5 Modalités de traitement et de suivi.....	56
III-5-1 Traitement	56
III-5-1-1 Médicaments de l'étude.....	56
III-5-1-2 Médicaments adjuvants	58

III-5-2 Suivi des patients.....	58
III-5-2-1 Suivi clinique.....	58
III-5-2-2 Suivi biologique.....	59
III-6 Saisie et Analyse des données	60
III-7 Considérations éthiques et déontologiques.....	61
IV- RESULTATS	62
IV-1 Disposition des patients à l'étude	62
IV-2 Caractéristiques sociodémographiques des patients.....	63
IV-2-1 Age.....	63
IV-2-2 Sexe.....	63
IV-3 Données cliniques et biologiques des patients à l'inclusion	63
IV-3-1 Température axillaire	63
IV-3-2 Symptomatologie	63
IV-3-3 Parasitémie	64
IV-4 Efficacité thérapeutique.....	64
IV-4-1 Critère de jugement principal (RCPA)	64
IV-4-1-1 Analyse de l'efficacité en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP) avant correction PCR.....	64
IV-4-1-2 Analyse de l'efficacité en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP) avant correction PCR.....	65
IV-4-2 Critères secondaires d'efficacité	68
IV-4-2-1 Clairance parasitaire	68
IV-4-2-2 Clairance thermique.....	69
IV-5 Tolérance clinique	69
DISCUSSION	71
CONCLUSION.....	80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	84

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la morbidité et la mortalité liées au paludisme ont considérablement baissé depuis 2000 [57].

Au niveau mondial, la baisse du nombre de cas de paludisme est estimée à 18%, de 262 millions en 2000 (plage comprise entre 205 et 316 millions) à 214 millions en 2015 (plage comprise entre 149 et 303 millions). La mortalité associée au paludisme quant à elle a diminué de 48 %, passant de 839 000 décès en 2000 (plage comprise entre 653 000 et 1,1 million) à 438 000 en 2015 (plage comprise entre 236 000 et 635 000). La plupart des cas de paludisme et des décès associés sont estimés dans la région Afrique de l'OMS (88 %), loin devant la région Asie du Sud-Est [57].

L'évolution de la prévalence parasitaire de 2009 à 2015, classe toujours le Sénégal parmi les pays de l'Afrique Sub-saharienne (ASS) où le paludisme est endémique et constitue un problème de santé. Toutefois ce fardeau a connu une régression significative de plus de 50% entre 2009 et 2015. En effet, la prévalence parasitaire est passée de 3% à 1,2% et la mortalité toutes causes confondues de 72 ‰ naissances vivantes à 33‰ naissances vivantes chez les moins de 5 ans entre 2009 et 2014. Ces résultats probants ont permis au Sénégal d'atteindre les objectifs de Roll Back Malaria (RBM) en 2015.

Il faudra toutefois noter que le fardeau de la maladie est toujours lourd dans certaines régions du pays où les décès qui lui sont attribuables persistent. Des défis demeurent encore, notamment ceux en rapport avec l'accès universel aux interventions majeures comme l'utilisation des Moustiquaires Imprégnées à Longue Durée d'Action (MILDA) et le traitement par les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) jusqu'au niveau communautaire après un diagnostic avec les tests de diagnostic rapide (TDR) [64].

La forte utilisation des CTA a certes eu un impact positif dans la lutte contre le paludisme, mais a aussi plongé le pays dans une situation de rupture de CTA pendant une courte période. Ce qui a entraîné l'utilisation de l'association Dihydro-Artémisinine-Pipéraquline (DHAPQ), sur don du gouvernement

Chinois, dans les structures sanitaires du pays pour pallier au manque de CTA occasionné par la forte utilisation.

Malgré les bons résultats observés en terme de réduction de la morbi-mortalité palustre, une baisse de la sensibilité des CTA a été observée dans certains pays d'Asie [20, 54].

Devant cette forte utilisation des CTA au niveau national et devant l'apparition récente d'une baisse de la sensibilité aux CTA observée en Asie, le Sénégal a mis en place un programme annuel d'évaluation de l'efficacité des CTA. Cette activité est menée en collaboration avec le PNLP comme l'a recommandé l'OMS [20, 54].

C'est dans ce cadre que nous avons mené cette étude dont l'objectif principal était d'évaluer **l'efficacité thérapeutique et la tolérance à J28 des associations Artemether-Lumefantrine (AL), Dihydro-Artemisinine-Piperaquine (DHAPQ) et Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* non compliqué** au niveau des districts sanitaires de Vélingara et de Ndoffane.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Mesurer la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) avant et après correction par PCR à J28 de ces trois combinaisons ;
- Comparer la clairance de la parasitémie et la clairance de la fièvre après traitement avec les CTA ;
- Evaluer l'incidence des manifestations indésirables au cours des traitements ;
- Formuler des recommandations aux autorités sanitaires et aux populations.

Ce travail consistera dans une première partie à faire la revue de la littérature sur le paludisme et dans la deuxième partie nous déclinerons notre travail de recherche.

Première partie :
Généralités sur le paludisme

I- DEFINITION

Le paludisme (du latin *paludis* « Marais ») aussi appelé malaria (de l'italien *mal'aria* « mauvais air ») est une maladie parasitaire anciennement classée dans le groupe des « fièvres intermittentes » jusqu'à la découverte de l'agent pathogène en 1888 par Alphonse LAVERAN [47]. Il est dû à la présence dans l'organisme humain d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* qui est transmis par la piqûre d'une femelle moustique infectée du genre *Anopheles*.

Il s'agit d'une parasitose humaine potentiellement mortelle pour les populations en zone d'endémie (intertropicale) mais aussi pour les voyageurs (non immuns). Au temps colonial le continent africain était considéré comme le « pays des fièvres, tombeau de l'homme blanc » où les voyageurs étaient des proies de cette maladie [47]. Le paludisme reste la première endémie parasitaire mondiale. Selon l'OMS, il est responsable de 219 millions de cas et 660000 décès chaque année [54].

II- HISTORIQUE [13, 18, 30, 31, 14]

En Egypte, étaient décrits sur des papyrus une symptomatologie associant frissons, 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.

Au IV^{ème} siècle avant Jésus-Christ, HIPPOCRATE a réalisé ses premières descriptions cliniques des fièvres palustres avec la triade classique « fièvre-frissons-sueurs » selon des séquences quotidienne, tierce ou quarte.

II-1 La fièvre et les marais

Au II^{ème} siècle avant Jésus-Christ, les grecs et les romains ont révélé une corrélation étiologique entre les fièvres intermittentes et la proximité des marécages. Le terme français de « Paludisme », introduit par LAVERAN (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.

II-2 Le cinchona et la quinine

Les mineurs indiens mâchaient l'écorche d'un certain arbre lorsqu'ils sentaient venir les frissons. Le vice roi de Pérou, le comte de CHICHON utilisa ce médicament en 1630 et l'introduisit à la cour d'Espagne en 1634. Ce nom lui sera donné comme genre botanique (cinchona). En 1820, PELLETIER et CAVENTOU isolent l'alcaloïde actif : la quinine.

II-3 Le *Plasmodium* et l'*Anophele*

En 1880, LAVERAN, découvre le parasite qui attaque les globules rouges 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.

III- EPIDEMIOLOGIE

III-1 Agents pathogènes

Les agents responsables du paludisme sont des protozoaires qui sont très fréquents dans le règne animal avec des niveaux de pathogénicité variables. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (70 à 80) mais seulement cinq (5) de ces espèces sont identifiées en pathologie humaine [47]. Ce sont *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*.

Elles sont toutes différentes sur le plan clinique et biologique, également par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus largement répandue dans le monde. Elle est celle qui développe des résistances aux

antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques graves et mortelles [7].

Une autre espèce, *P. vivax-like*, a été identifiée chez l'homme et pourrait être la sixième espèce de parasite humain [65].

III-1-1 *Plasmodium falciparum*

C'est l'espèce responsable des formes cliniques graves notamment du neuropaludisme. Elle est la plus fréquente et rencontrée dans les régions équatoriales et dans les régions subtropicales en période chaude et humide. Elle est transmise toute l'année avec des recrudescences saisonnières.

Sa transmission est réduite en température basse car le développement de son cycle chez le moustique nécessite une température supérieure à 18°C. C'est un parasite redoutable par la résistance qu'il entraîne aux antipaludiques. Il parasite toutes les hématies.

III-1-2 *Plasmodium vivax*

L'infection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne (fièvre tierce bénigne) mais des répercussions graves peuvent être observées en zone d'endémie surtout avec les anémies chez l'enfant. Ce parasite est le plus répandu après *P. falciparum* et se rencontre en Amérique du sud, en Asie et rarement en Afrique. Il attaque préférentiellement les hématies jeunes. Des résistances médicamenteuses à *P. vivax* ont quand même été observées [7].

III-1-3 *Plasmodium ovale*

Responsable d'une fièvre tierce bénigne et très proche de *P. vivax*, *P. ovale* est un parasite qui sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest. Schématiquement on dit qu'il remplace *P. vivax* là où cette dernière est absente.

III-1-4 *Plasmodium malariae*

Agent responsable d'une fièvre dite quarte, il parasite les hématies âgées mais l'affection reste bénigne. *P. malariae* peut néanmoins entraîner des

complications rénales. Il sévit en Afrique de façon plus sporadique, en Asie et plus rarement en Amérique intertropicale. Il est capable d'entraîner des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans).

III-1-5 *Plasmodium knowlesi*

Responsable d'un paludisme ancien mais de découverte récente ; les formes jeunes du parasite ressemblent à *P. falciparum*. Il peut entraîner des formes graves. Ces dernières années, de nombreux cas humains de paludisme à *Plasmodium knowlesi* ont été enregistrés [55].

III-2 Cycle parasitaire

L'homme, le parasite et l'anophèle sont les trois éléments indispensables du cycle évolutif du *Plasmodium* (Figure 1). Cet ensemble **homme/parasite/vecteur** constitue le complexe pathogène du paludisme qui n'évolue que dans des conditions climatiques et écologiques favorables à la transmission de la maladie [7].

Le cycle du *Plasmodium* exige un déroulement successif chez l'homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif). Chez l'homme le cycle comporte deux phases : une phase hépatique ou pré-érythrocytaire et une phase sanguine ou érythrocytaire [47].

III-2-1 La phase asexuée ou Schizogonie

- Phase hépatique ou schizogonie pré-érythrocytaire

Cette phase est également appelée la phase exo-érythrocytaire (hors du globule rouge). Elle débute par la piqûre de l'anophèle femelle qui, lors de son repas sanguin, injecte dans la peau de l'homme des sporozoïtes contenus dans ses glandes salivaires. Ces sporozoïtes sont des éléments fusiformes, allongés et mobiles qui gagnent en une trentaine de minutes, la lymphe puis le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à arriver dans le foie pour se loger dans les hépatocytes. Dans l'hépatocyte, le sporozoïte s'arrondit et donne un trophozoïte. Le trophozoïte subit à son tour des

modifications nucléaires pour devenir un trophozoïte âgé. Ce dernier se transforme ensuite en schizonte pré-érythrocytaire (ou « **corps bleus** ») par division nucléaire en plusieurs petits noyaux. Après quelques jours de maturation, le schizonte éclate et libère plusieurs milliers de mérozoïtes (10 000 à 30 000 selon l'espèce) qui passent dans le sang et pénètrent dans les hématies (début de la phase érythrocytaire).

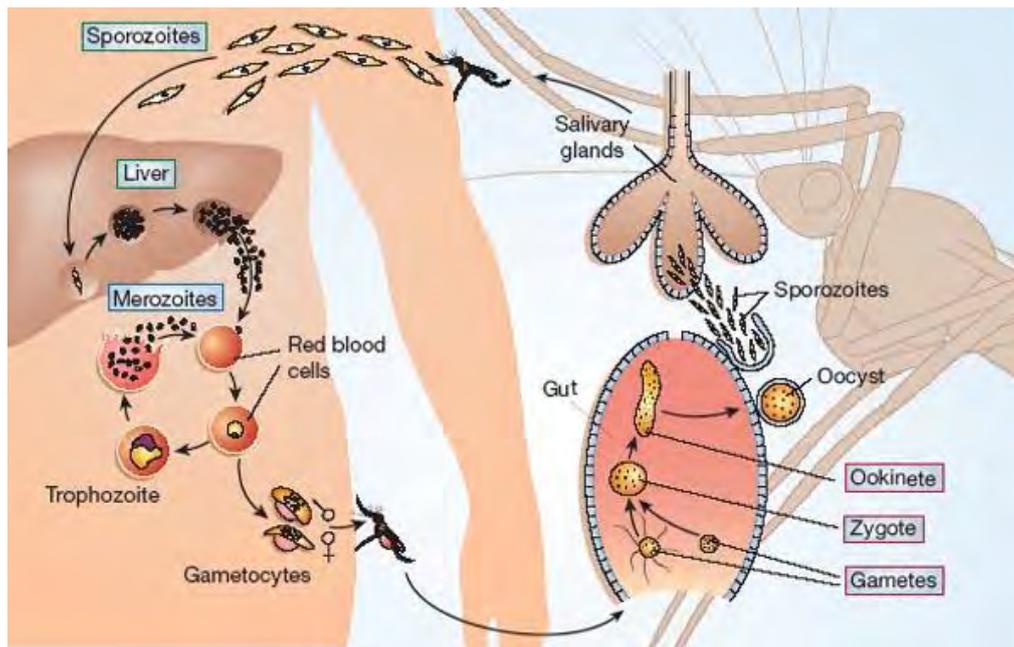


Figure 1: Cycle évolutif du plasmodium (Source <http://e-sante.futura-sciences.com/stade-immunite-paludisme-maladie-infection.html>)

Dans les affections à *P vivax* et à *P ovale*, on peut observer une schizogonie hépatique retardée (hypnozoïtes) avec une libération des mérozoïtes des mois après la piqûre du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces [7].

- **Phase sanguine ou schizogonie érythrocytaire**

Les mérozoïtes libérés après l'éclatement du schizonte gagnent la voie sanguine. Comme dans la phase précédente, certains sont phagocytés par les macrophages mais beaucoup pénètrent rapidement les globules rouges et s'y multiplient. Ils s'y transforment en trophozoïtes jeunes qui vont se développer en trophozoïtes âgés. Le trophozoïte âgé subit une modification du noyau puis une division

nucléaire pour donner le schizonte aussi appelé **corps en rosace**. L'hématie, contenant le schizonte, éclate à son tour et libère 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Certains mérozoïtes vont se transformer en gamétocytes qui peuvent vivre une vingtaine de jours dans le sang avant de disparaître tandis que les autres vont pénétrer dans de nouveaux globules rouges et débiter un nouveau cycle de réplication. La destruction de l'hématie s'accompagne de la libération d'hémozoinés qui vont migrer dans tout le corps pour atteindre l'hypothalamus et perturber la température. Ces substances sont responsables de la fièvre dans le paludisme. L'augmentation du nombre de mérozoïtes dans le sang augmente le taux d'hémozoinés dans l'organisme et aggrave ainsi la fièvre dans le paludisme. Cette phase sanguine, allant de la pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte à sa maturation en **trophozoïte** et en schizonte, prend 48 ou 72 heures en fonction de l'espèce plasmodiale.

III-2-2 La phase sexuée ou Sporogonie

Le moustique, lors d'un repas sanguin chez un sujet infecté, absorbe des gamétocytes qui passent dans son tube digestif. Arrivés dans l'estomac de l'anophèle femelle, les gamétocytes se transforment en gamètes mâles et femelles qui vont fusionner et donner un œuf libre, mobile, appelé **ookinète**. Cet ookinète va ensuite se fixer à la paroi externe de l'estomac et se transformer en **oocyste**. Après multiplication des cellules parasites, l'oocyste mûrit puis éclate en libérant des centaines de sporozoïtes qui vont ensuite migrer vers les glandes salivaires du moustique. Lors d'un prochain repas sanguin par piqûre, le moustique inocule à l'homme, avec sa salive, ces sporozoïtes qui représentent les formes infestantes directes. La durée de cette phase est variable en fonction des conditions climatiques mais aussi de l'espèce plasmodiale [9].

III-3 Transmission

III-3-1 Le vecteur

L'agent du paludisme est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique appelé **anophèle**. Il s'agit d'un insecte diptère de la famille des *Culicidae*, de la sous famille des *Anophelinae*, du genre *Anopheles* dont seule la femelle transmet la maladie. Elle pique le plus souvent à partir du crépuscule avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures du matin. De nombreuses espèces d'anophèles existent mais toutes ne sont pas vectrices du paludisme. Les espèces vectrices sont généralement les espèces **anthropophiles** qui ont une préférence pour le sang de l'homme comme repas (plutôt que pour celui de l'animal) et les espèces endophiles qui préfèrent être à l'intérieur des maisons. Plus de 450 espèces d'anophèles ont été identifiées dans le monde et seules 70 à 80 sont considérées comme vectrices [47]. La durée de vie de l'anophèle dépend de la température du milieu. Elle est de 30 jours en moyenne pour une température située entre 20 à 30°C [7]. Le développement des larves d'anophèle se fait au niveau des collections d'eau. Au Sénégal, la transmission des parasites est assurée par six espèces anophéliennes dont trois vecteurs majeurs (*Anopheles gambiae*, *Anopheles Arabiensis* et *Anopheles funestus*) et trois vecteurs secondaires ou d'importance locale (*Anopheles melas*, *Anopheles nili* et *Anopheles pharoensis*) [63].

III-3-2 Le réservoir de parasite [13, 16]

L'anophèle femelle et l'homme infecté constituent les réservoirs de parasites pour les cinq espèces plasmodiales pathogènes pour l'homme. Cependant *Plasmodium malariae* a été aussi retrouvé chez le singe.

III-3-3 Les modes de contamination [44]

Le plus souvent, le Plasmodium est transmis à l'homme par la piqûre de l'anophèle femelle infestée. La femelle, en prenant le repas sanguin nécessaire à sa ponte, injecte le parasite à son hôte.

La transmission peut se faire entre mère et enfant à travers la barrière hémato-placentaire : on parle de paludisme congénital que si des plasmodiums sont retrouvés dans le sang avant le 8^{ème} jour de vie.

Enfin, au cours d'une transfusion sanguine peut survenir un paludisme post transfusionnel où l'apparition des symptômes est précoce car le cycle hépatique est shunté.

III-3-4 Les facteurs favorisant la transmission

La transmission de paludisme dépend de certaines conditions climatiques qui peuvent influencer sur l'abondance et la survie des moustiques, telles que le régime des précipitations, la température et l'humidité.

En Afrique subsaharienne, la transmission est saisonnière avec un pic pendant ou juste après la saison des pluies. Des épidémies de paludisme peuvent survenir lorsque le climat et d'autres facteurs favorisent la transmission dans des régions où les populations sont peu ou pas immunisées. Parmi ces facteurs, les plus importants sont :

- La température :

La phase sporogonique du cycle nécessite une température minimale de 15°C pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae*, 18° et 19°C pour *Plasmodium falciparum* et une limite supérieure de 35°C. L'optimum thermique est de 22°C pour *P. vivax* et 25°C pour *P. falciparum*. En dessous de cet optimum, la durée du cycle s'allonge et entraîne une diminution de la transmission.

- L'eau et l'humidité :

Les *Anopheles* se reproduisent dans l'eau et chaque espèce a ses préférences. Certaines par exemple préfèrent l'eau douce de faible profondeur comme les flaques, les rizières et les empreintes laissées par les sabots d'animaux.

- Les facteurs anthropiques :

Ces facteurs relatifs à l'activité humaine modifient l'épidémiologie du paludisme en jouant un rôle dans sa transmission. Les modifications du réseau

hydrographique (barrages et irrigations) entraînent la prolifération des vecteurs. Les cours d'eau constituent des gîtes privilégiés pour les différentes espèces d'anophèles qui pullulent dans les mares résiduelles et peuvent entretenir la transmission en saison sèche.

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.

L'homme par ses migrations et le développement des transports de plus en plus rapides, est capable d'entraîner une dissémination des vecteurs du parasite dans tous les pays du monde.

III-4 Faciès épidémiologiques

La notion de faciès épidémiologique a été définie afin de traduire la dynamique de la transmission en fonction des variations du biotope à travers un gradient de diversité. On appelle faciès épidémiologique, un lieu ou un ensemble de lieux où le paludisme présente les mêmes caractéristiques de transmission, de développement de l'immunité et de manifestations pathologiques. Les faciès peuvent être regroupés en strates épidémiologiques [47].

Dans cette notion de faciès sont intégrées les caractéristiques climatiques et phytogéographiques (forêt, savane, sahel, steppe, plateaux et zones montagnardes).

Plusieurs faciès sont 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 prémunitaire pendant la première enfance, au prix d'une mortalité infanto-juvénile élevée, les adultes étant ensuite peu touchés par la maladie.
- Le **faciès sahélien** où la stabilité du paludisme est dite intermédiaire, savanes sèches sahéliennes. La transmission est faible à recrudescence saisonnière courte. La prémunitaire est beaucoup plus longue à apparaître [8].

- Le **faciès désertique et montagnard** où le paludisme est instable. L'irrégularité de la transmission empêche le développement d'une prémunité 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 (Faciès locaux et anthropiques).

- **Le paludisme urbain : 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 prémunité et s'infecteront essentiellement à l'occasion de brefs séjours en zone rurale et pourront développer quelque soit l'âge, des formes graves de paludisme.

III-5 Indicateurs épidémiologiques [11, 30, 46]

La paludométrie est l'étude des indices parasitaires permettant d'apprécier la fréquence et la répartition du paludisme dans une population. Elle permet de définir différents niveaux de transmission et d'endémicité qui sont les éléments indispensables pour l'élaboration des stratégies de lutte. Ainsi, on détermine :

III-5-1 Chez l'homme :

- **L'indice plasmodique (IP)** : il représente le pourcentage de sujets examinés présentant des plasmodies 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 splénique (IS)** : il est peu spécifique et représente le pourcentage de sujets présentant une splénomégalie dans une population donnée. Il est apprécié chez les sujets de 2 à 9 ans, non soumis à une chimiothérapie. Il reflète les réinfections successives.
- **L'indice gaméocytaire** : il représente le pourcentage de sujets porteurs de gaméocytes dans la population humaine. Il indique le potentiel infectant de la population vis-à-vis des anophèles et donc le risque d'infectivité.
- **Le risque 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 permettent la classification en fonction du niveau d'endémicité (Tableau I).

Tableau I : Classification des zones en fonction des niveaux 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%

III-5-2 Chez le vecteur

- **L'indice sporozoïtique** : il représente le pourcentage d'anophèles d'une espèce donnée chez lesquelles les glandes salivaires disséquées dans les 24 heures suivant la capture contiennent des sporozoïtes.
- **L'indice oocystique** : il représente le pourcentage d'anophèles d'une espèce donnée chez lesquelles une dissection exécutée dans les 24 heures suivant la capture établit la présence d'oocytes dans l'estomac.

Ces indices représentent la prévalence et la circulation du parasite dans la population mais ils ne mesurent pas l'impact de la maladie en santé publique. En effet l'expression clinique du parasite est inhibée par le développement de la prémunition dans les régions de forte prévalence. Paradoxalement les épidémies les plus meurtrières ont été relevées dans des régions où la prévalence était faible. Ainsi, prend-t-on actuellement comme critère de la sévérité du paludisme et pour l'évaluation des mesures de lutte, l'incidence des cas cliniques, établie par l'identification des cas de fièvre d'étiologie palustre.

III-6 Répartition géographique

III-6-1 Dans le monde [57]

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. La répartition géographique varie d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre, d'une région à une autre, d'un village à un autre et même parfois au sein d'un même village. Le nombre de pays et de territoires où la transmission du paludisme est active a diminué depuis l'an 2000.

En 2000, la transmission du paludisme était active dans 106 pays et territoires, contre 95 à la fin 2015. Les données présentées dans le Rapport sur le paludisme dans le monde 2015 proviennent de ces 95 pays et territoires, et des 6 autres pays ayant récemment éliminé la maladie (Figure 2).

Depuis 2000, le pourcentage d'infections palustres a diminué de moitié chez les enfants des régions endémiques d'Afrique. La prévalence parasitaire chez les enfants âgés de 2 à 10 ans est passée de 33 % en 2000 (incertitude comprise entre 31 % et 35 %) à 16 % en 2015 (incertitude : 14 %-19 %) (Figure 3).

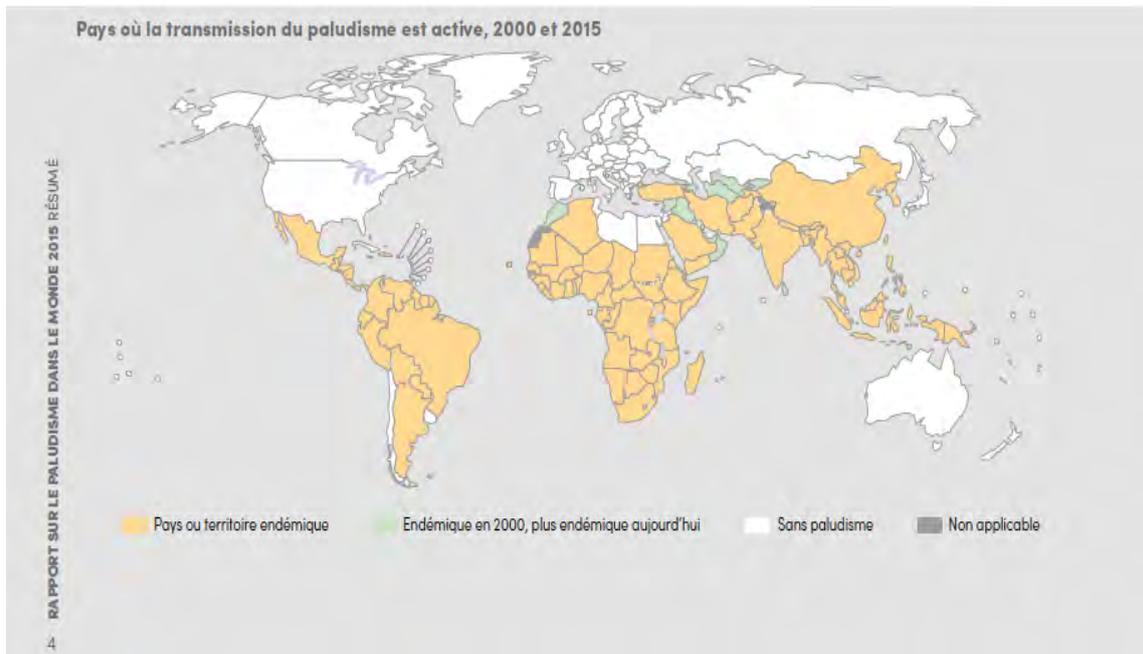


Figure 2: Répartition géographique du paludisme dans le monde. OMS, 2015.

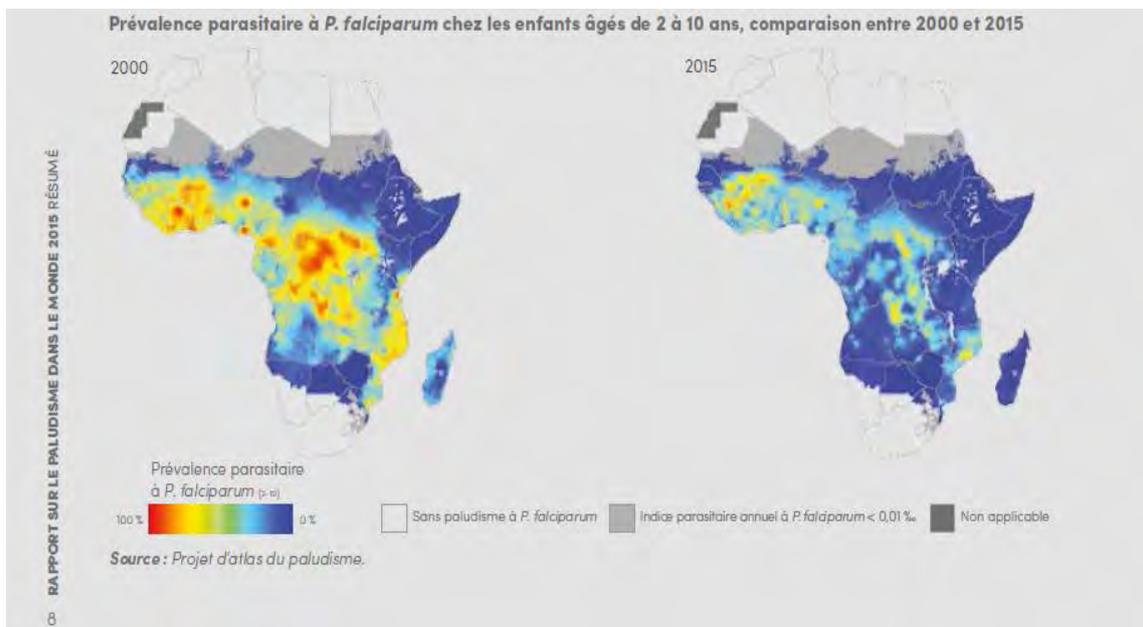


Figure 3: Prévalence parasitaire à *P. falciparum* chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, comparaison entre 2000 et 2015. OMS, 2015.

III-6-2 Au Sénégal [64]

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. Cependant dans les localités situées en zone marécageuse ou à proximité d'un cours d'eau, la transmission peut être permanente (Figure 4). Elle dure 4 à 6 mois au niveau du faciès sahélien. La population anophélienne du Sénégal est composée d'une vingtaine d'espèces dont trois seulement assurent l'essentiel de la transmission : *Anopheles gambiae ss*, *Anopheles arabiensis* et *Anopheles funestus*.

Plasmodium falciparum, retrouvé dans plus de 80% des examens de sang positifs est le seul responsable des cas de décès par le paludisme. *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale* sont souvent rencontrés en association avec *Plasmodium falciparum* et représentent respectivement 1 à 15% et 1 à 5% des sujets infectés [15].

L'épidémiologie du paludisme a beaucoup changé avec l'avènement des TDR et des ACT. Avec le passage aux ACT et la mise en place des TDR, la morbidité palustre est passée de 22,25% en 2007 à 5,74% en 2008 et 4,86% en 2015 (Figure 5). Le nombre de cas de paludisme est passé de 1 555 310 en 2006 à 492 253 en 2015 [33, 40]. Les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans en ont payé le plus lourd tribut mais force est de noter que la morbidité palustre a beaucoup baissé chez ces deux groupes cibles.

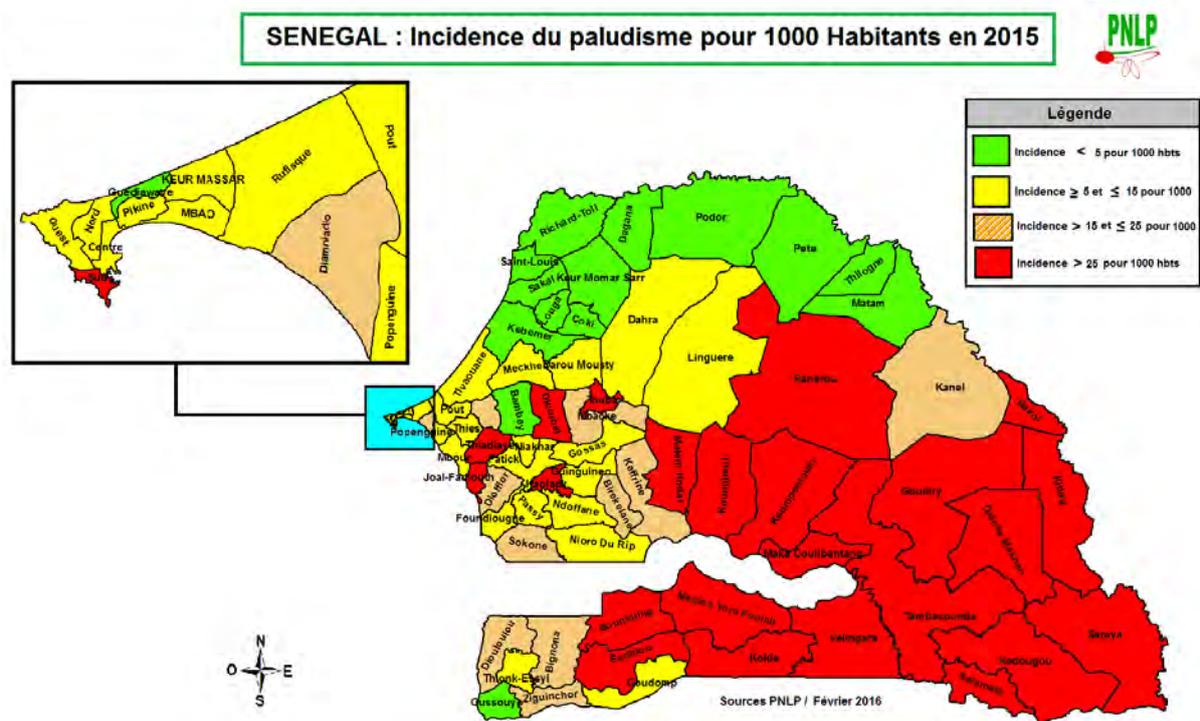


Figure 4: Incidence du paludisme par district sanitaire en 2015 (Source PNL)

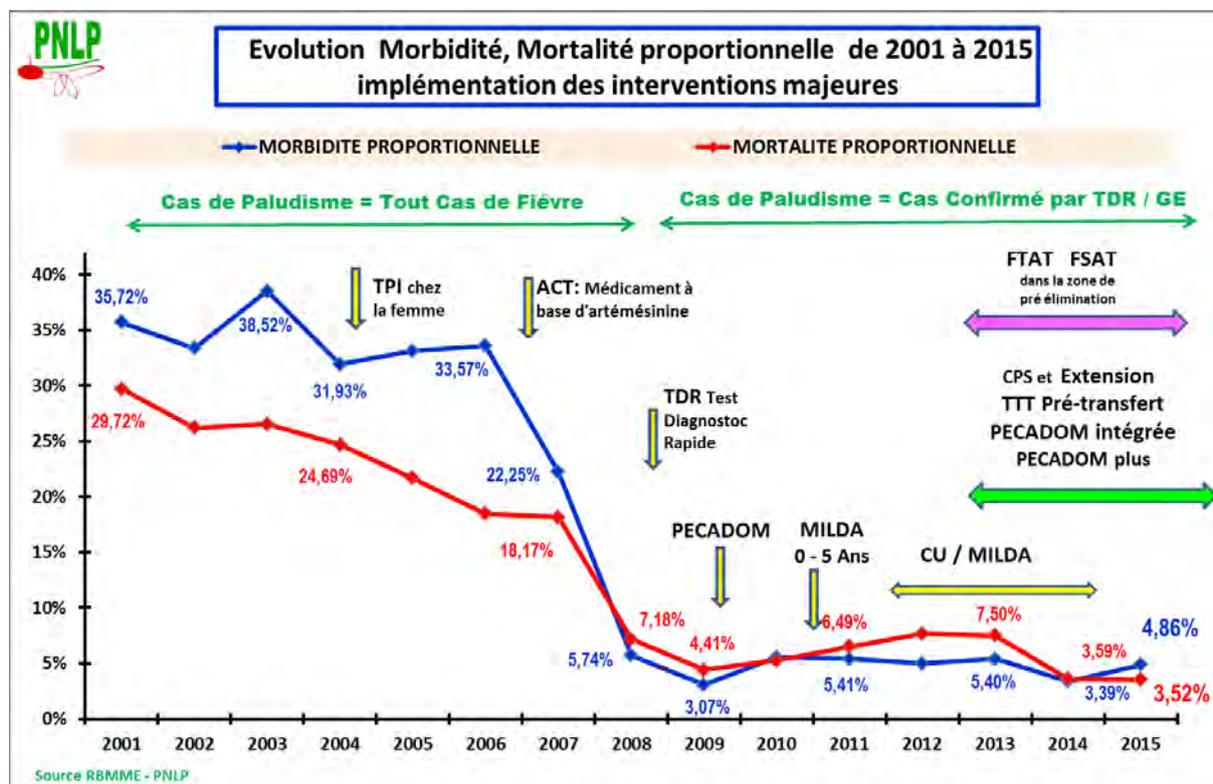


Figure 5: Evolution morbidité, mortalité proportionnelle de 2001 à 2015 (Source PNL)

IV- IMMUNOLOGIE [5, 10]

IV-1 Différents types d'immunité antiplasmodiale

- Immunité naturelle :

C'est un état réfractaire d'un hôte vis-à-vis d'un parasite relevant de la constitution de l'hôte. La résistance innée au paludisme est exceptionnelle. Les sujets ne présentant pas d'antigène Duffy sur leurs hématies (génotypes F y (a ; b)) sont naturellement résistants à l'infection par *Plasmodium vivax*. Ce qui explique l'extrême rareté du paludisme à *Plasmodium vivax* chez les sujets de race noire dépourvus de cet antigène, d'où l'absence de cette espèce en Afrique intertropicale.

La protection que confère l'hémoglobine S (drépanocytose), limite la gravité des accès à *Plasmodium falciparum* chez les hétérozygotes, sans empêcher l'impaludation.

Des facteurs nutritionnels telles que la carence en vitamine E, l'hypo protidémie, la carence en fer et en acide para amino-benzoïque constituent une barrière dans la survenue de paludisme grave chez l'enfant.

- Immunité acquise :

C'est un état immunitaire, conférant une protection relative acquise progressivement (2 à 6 ans), provoquée et entretenue par la présence de parasites dans l'organisme de l'hôte. Il est incomplet d'où l'appellation de « prémunition », de type non stérilisant. Il s'estompe après le départ de la zone d'endémie, peu après la disparition des parasites (12 à 24 mois).

- Immunité congénitale :

C'est la transmission par la mère prémunie à l'enfant d'immunoglobulines G (IgG) synthétisées chez la mère par passage transplacentaire. Le nouveau-né sera ainsi protégé pendant les 3 à 4 premiers mois de la vie.

IV-2 La réponse immune

Au cours de l'infection plasmatique, le système immunitaire est tenu de réagir contre tous les antigènes relargués par le parasite. La majorité des antigènes

n'induit pas d'immunité protectrice : les anticorps concernés sont des témoins d'un contact récent avec le parasite.

Les antigènes qui induisent la protection sont situés à la surface du parasite. Ils sont spécifiques du stade parasitaire, d'où l'absence de protection croisée entre immunité anti-sporozoïte, anti-mérozoïte et anti-gamétocyte.

V- PHYSIOPATHOLOGIE [5, 6, 36]

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 du *Plasmodium* ont un effet pathogène, notamment le stade de schizonte. La rupture du schizonte mûr va libérer des antigènes et endotoxines parasitaires qui vont induire la production de cytokines par les cellules de l'hôte.

Les cytokines, particulièrement le TNF (Tumor Necrosis factor), joue 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.

VI- SIGNES CLINIQUES [6, 10, 11, 1516, 18, 30]

VI-1 TDD : Accès palustre à fièvre périodique de l'adulte dû à *Plasmodium falciparum* (accès intermittent)

VI-1-1 Incubation

Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (sept à douze jours après la piqûre infectante). Elle est totalement asymptomatique.

VI-1-2 Le début ou phase prodromique

Cette phase est marquée par la survenue de céphalées, anorexie, nausées, asthénie, arthralgies, herpès labial. Ces signes annonciateurs de l'accès sont identiques pour chaque malade. Cette phase dure une à deux heures puis brutalement survient l'accès.

VI-1-3 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 qui sont 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 son volume est diminué; 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.

VI-1-4 Evolution

Les éléments de surveillance sont la température, le pouls, la tension artérielle, la diurèse, la fréquence respiratoire, l'examen clinique complet, la goutte épaisse de contrôle.

La guérison spontanée 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. La répétition des accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissante.

Cela explique que tout paludisme peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants. La splénomégalie palustre peut rarement se compliquer de rupture, et exceptionnellement d'un infarctus splénique.

D'autres complications redoutables peuvent toutefois survenir, faisant toute la gravité du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Avec un traitement précoce et adapté, l'évolution est souvent favorable.

VI-2 Formes cliniques

VI-2-1 Formes symptomatiques

L'accès de primo invasion : elle survient par définition chez le sujet neuf non immunisé. C'est la forme clinique la plus souvent observée en France métropolitaine et elle peut être observée chez les jeunes enfants en zone d'endémie.

- **Incubation** : elle dure 7 à 21 jours et est cliniquement muette.
- **Invasion** : elle est marquée par une fièvre continue d'apparition brutale souvent accompagnée d'un malaise général avec des céphalées, myalgies et d'un embarras gastrique fébrile fait d'anorexie, de douleurs abdominales, nausées, parfois de vomissements et ou diarrhées. L'examen clinique peut être normal, à un stade avancé on peut noter une hépatomégalie douloureuse. La rate devient palpable, les urines sont rares,

foncées et peuvent contenir des protéines. Un bouquet d'herpès labial peut être observé.

- **L'évolution** est favorable en quelques jours après un traitement correct et adapté. Sans traitement, la guérison spontanée est possible. L'évolution peut se faire vers un accès grave rapidement mortel.

VI-2-2 Formes compliquées et graves

VI-2-2-1 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 (OMS), par la présence de formes asexuées de *P. falciparum* à l'examen sanguin et d'une ou de plusieurs des manifestations suivantes (Tableau II).

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

Présence de formes asexuées de <i>Plasmodium falciparum</i> dans le sang (GE et frottis positif) et d'une ou plusieurs des manifestations suivantes	
Cliniques	Biologiques
-Prostration	-Anémie sévère (hémoglobine<6g/dl et hématocrite <20%)
-Troubles de la conscience	-Hypoglycémie (<2 mmol/L ou 0,4g/L)
-Respiration acidotique	-Acidose sanguine (pH artériel < 7,25 ou bicarbonates < 15 mmol / L)
-Convulsions généralisées répétées	-Hyperlactatémie (> 5mmol/L)
-Collapsus cardiovasculaire	-Insuffisance rénale (diurèse < 400ml ou 12ml/kg/24h;créatininémie>265µmol/L)
-Œdème pulmonaire	-Parasitémie élevée (> 4% chez un sujet non immun)
-Saignement anormal ou Hémorragie diffuse (ou CIVD)	
-Ictère	
-Hémoglobinurie macroscopique	

SIGNES GENERAUX DE DANGER CHEZ LES ENFANTS DES MOINS DE 5 ANS

- Incapacité de boire ou de téter
- Vomissements incoercibles
- Léthargie ou inconscience
- Convulsions ou antécédents de convulsions
- Malnutrition (au Sénégal)

Il est donc fondamental de reconnaître les signes de gravité du paludisme à *P. falciparum* afin d'identifier les patients qui justifient d'une hospitalisation en urgence, si nécessaire dans une Unité de Soins Intensifs.

Un paludisme grave peut donc prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale.

VI-2-2-2 Paludisme viscéral évolutif

Autrefois appelé cachexie palustre, c'est une forme subaiguë ou chronique de l'infection palustre. Elle survient préférentiellement chez l'enfant vivant en zone d'endémie ou chez l'adulte non prémuni, soumis à des infestations massives et répétées. Le tableau clinique associe une anémie importante, une splénomégalie, une fébricule autour de 38°C avec parfois des poussées thermiques plus importantes. On peut voir chez l'enfant un retard staturo-pondéral. L'évolution sous traitement antipaludique est spectaculaire.

VI-2-2-3 Splénomégalie malarique hyper-réactive (SMH)

Ce type de complications est surtout retrouvé chez l'autochtone vivant en zone impaludée et préférentiellement chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie des immuns complexes provoquée par une réaction anormale de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononucléés par des complexes immuns circulants.

Ce qui entraîne une splénomégalie avec hypersplénisme. L'évolution sous traitement antipaludique est favorable mais très lente.

VI-2-2-4 Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Il s'agit d'un syndrome lié au paludisme à *Plasmodium falciparum*. Il s'agit d'une forme rare qui se manifeste par un début brutal avec lombalgies, fièvre, pâleur, rapidement suivi d'un ictère, d'une oligurie avec urines rouges-porto témoignant de l'hémolyse intra vasculaire massive et hypotension artérielle.

L'utilisation de la quinine pourrait en augmenter l'incidence, d'où sa contre-indication. Le pronostic est fonction de la rapidité à corriger l'anémie et à avoir une reprise de la diurèse avant la survenue d'une insuffisance rénale.

VI-2-3 Formes étiologiques

VI-2-3-1 Paludisme à *Plasmodium malariae*

Il correspond à une schizogonie de 72 heures et se caractérise par un accès de fièvre dite quarte avec un clocher thermique survenant le premier, le quatrième et le septième jour. Cette parasitémie chronique peut être à l'origine de néphrite quartane. Son pronostic est réservé malgré un traitement.

VI-2-3-2 Paludisme à *Plasmodium vivax*

Il est responsable d'une symptomatologie moins intense caractérisée d'une fièvre tierce bénigne avec clocher thermique survenant le premier, le troisième et le cinquième jour. Des rechutes sont possibles plusieurs années après l'épisode initial, parfois 20 ans.

VI-2-3-3 Paludisme à *Plasmodium ovale*

Il est proche de celui à *Plasmodium vivax*.

VI-2-3-4 Paludisme à *Plasmodium knowlesi*

Il est proche de celui de *P. falciparum*.

VI-2-4 Formes selon le terrain

VI-2-4-1 Paludisme de l'enfant

Dans les pays développés il s'agit surtout de cas du paludisme d'importation qui est observé chez les enfants voyageurs.

En zone d'endémie palustre deux formes cliniques sont fréquemment observées, l'anémie grave et le neuropaludisme. En zone de paludisme stable (transmission

intense) on observe préférentiellement les anémies graves chez les enfants de moins de 2 ans et le neuropaludisme chez ceux ayant entre 2 ans à 5 ans. Au-delà de 5 ans l'installation progressive d'une prémunition fait baisser le risque de gravité du paludisme.

VI-2-4-2 Paludisme de la femme enceinte

Le paludisme est grave chez la femme enceinte avec un double risque :

- Un risque d'accès grave chez la mère
- Un risque d'avortement spontané ou d'accouchement prématuré pour le fœtus.

Les femmes enceintes vivant en zone d'endémie sont plus exposées au risque d'accès palustre grave que le reste de la population de la même tranche d'âge.

Les anémies déjà fréquentes sont considérablement majorées et peuvent augmenter le risque de mort maternelle à l'accouchement.

VI-1-4-3 Paludisme chez le drépanocytaire

Moins fréquent chez le drépanocytaire homozygote. Mais tout accès palustre est grave car il se comporte comme sur un terrain splénectomisé ou immunodéprimé.

VI-2-5 Formes selon le mode de contamination

VI-2-5-1 Paludisme transfusionnel

Les parasites peuvent être transmis par du sang frais conservé à 4°C entraînant chez le receveur un accès palustre simple (toutes espèces) ou grave (*Plasmodium falciparum*) mais sans rechutes (absence de cycle hépatique).

VI-2-5-2 Paludisme congénital [12, 15]

En cas de paludisme maternel, le passage d'hématozoaires chez le fœtus, surtout au moment de l'accouchement est possible et peut 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-fœtale d'anticorps important.

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 :

- **Paludisme Congénital Infestation (PCI) :** C'est une parasitémie cliniquement asymptomatique et qui disparaît spontanément en 2 ou 3 jours.
- **Paludisme Congénital Maladie (PCM) :** Il se traduit par une parasitémie persistante avec des manifestations cliniques, pathologiques au cours des 7 1^{ers} jours de vie avec 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^e jour de vie ou parfois tôt après le 7^e 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.

VII- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE [6, 11, 18, 30, 14]

Le diagnostic du paludisme repose essentiellement sur la mise en évidence du parasite dans le sang. Le rôle de ce diagnostic parasitologique est d'appuyer l'évocation clinique en confirmant le cas de paludisme et d'évaluer les échecs thérapeutiques. Les différents moyens utilisés dans le diagnostic du paludisme sont soit directs (techniques parasitologiques), soit indirects (techniques faisant appel à l'immunologie).

VII-1 Diagnostic direct

Le diagnostic de certitude du paludisme repose sur la détection du parasite dans le sang. Elle peut se faire par les gouttes épaisses de sang ou sur les frottis

sanguins en couche mince qui sont les méthodes les plus anciennes, toujours couramment utilisées.

Ces méthodes nécessitent un minimum de matériel et se réalisent par l'examen au microscope optique de prélèvements sanguins effectués de préférence avant tout traitement antipaludique, au moment des pics fébriles.

VII-1-1 Goutte épaisse

Dans la goutte épaisse, les éléments du sang sont concentrés sur une surface beaucoup plus petite que dans le frottis, ce qui accélère la recherche.

La destruction des érythrocytes rendra la reconnaissance des parasites plus difficile, mais le gain de sensibilité par rapport au frottis est d'environ 20 fois.

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 (Figure 5).

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 (Figure 6).

L'examen se fait au microscope optique à l'objectif 100 en utilisant l'huile à immersion. La numération parasitaire se fait en comptant le nombre de parasites par 200 leucocytes, nombre de parasites rapporté 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.

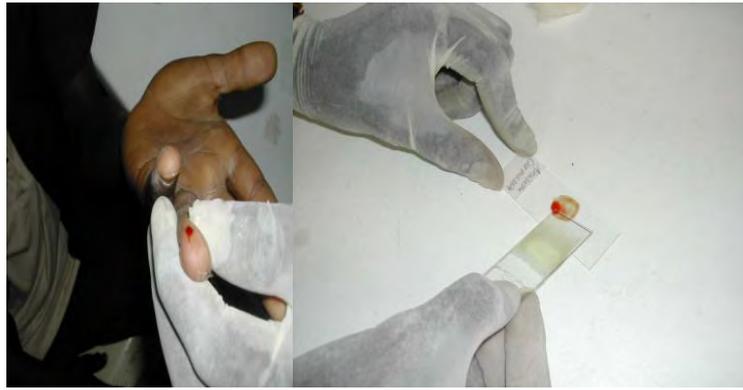


Figure 6: Technique de prélèvement et réalisation d'une lame de goutte épaisse. Source: ANOFEL.

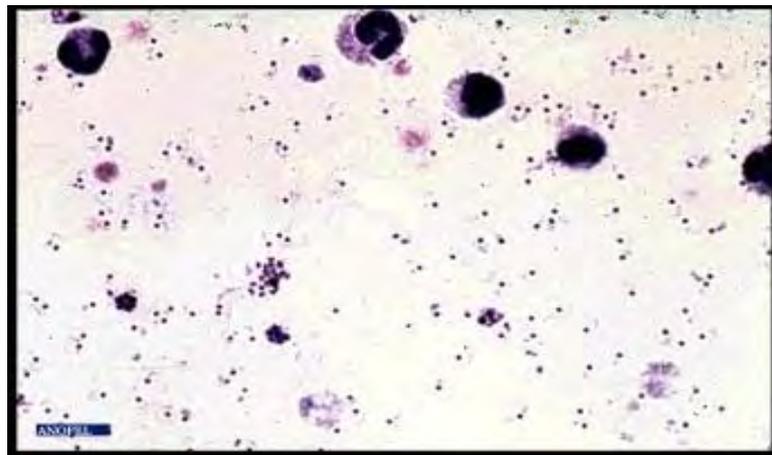


Figure 7: Goutte épaisse avec présence de *P. falciparum*. Trophozoïtes et rosaces (MGG). Source: ANOFEL.

VII-1-2 Frottis sanguin

Il est plus rapide et facile à réaliser que la goutte épaisse. 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 aisé de chaque espèce parasitaire, mais ne permet pas de dépister de faibles parasitémies (Figure 7). Le seuil de positivité du test est d'environ 150 à 200 hématies parasitées par microlitre.

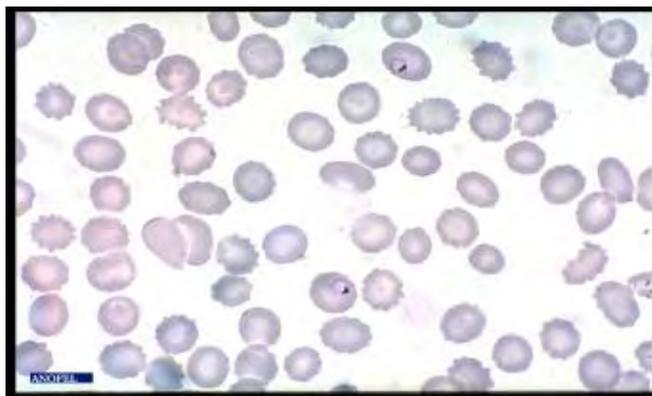


Figure 8: Frottis de sang avec présence de *P. falciparum*. Trophozoïtes (MGG). Source ANOFEL.

VII-1-3 Quantitative Buffy Coat (QBC)

Cette méthode permet l'isolement des hématies parasitées et leur coloration par un fluorochrome (acridine orange). La lecture se fait en lumière ultra violette associée à un microscope électronique (Figure 8). Le diagnostic d'espèce n'est pas toujours possible et la numération parasitaire n'est pas réalisable.

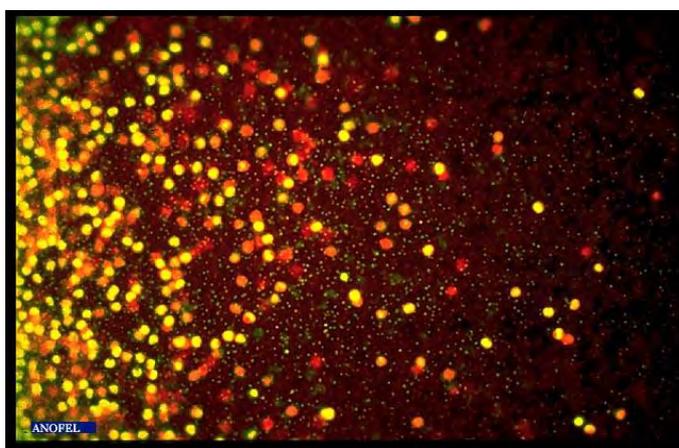


Figure 9: Recherche de *Plasmodium sp.* par la technique QBC Malariae. Source: ANOFEL.

VII-1-4 Polymérase Chaîne Réaction (PCR)

C'est un processus d'amplification de l'ADN parasite utilisant des stades de dénaturation et d'amplification du matériel génétique. Cette méthode est très sensible dans la détection des faibles parasitémies et permet un diagnostic d'espèce. Son coût élevé limite son utilisation en pratique courante.

VII-2 Diagnostic indirect

VII-2-1 Méthodes sérologiques

Ce sont des méthodes qui font appel à l'immunologie. La présence de *Plasmodium* dans le sang provoque une réaction immunitaire en mettant en jeu les différentes cellules de défense de l'organisme qui concourent à la production d'anticorps dirigés contre les antigènes du parasite. Ces méthodes permettent ainsi de détecter les anticorps antiparasitaires et de les titrer.

Le test ELISA est une de ces méthodes qui présente l'avantage de pouvoir détecter chez l'homme et chez le moustique ces anticorps, respectivement des IgG humains ou des protéines circumsporozoïtes (CSP) chez l'anophèle.

Les différentes techniques couramment utilisées sont :

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

VII-2-2 Tests de Diagnostic Rapide (TDR)

Ces méthodes ont permis la mise au point de bandelettes diagnostiques qui permettent la détection immuno-chromatographique d'un antigène protéique circulant, l'*Histidin Rich Protein* (HRP) ou la détection de la lactate déshydrogénase, enzyme produite par les formes vivantes sexuées et asexuées de *Plasmodium*. Des anticorps monoclonaux dirigés contre l'*Histidin Rich Protein* (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.

Différents tests utilisent le principe de la détection de la protéine HRP-2 ou de l'enzyme pLDH présentes dans les infections palustres :

Les tests qui détectent l'Ag HRP-2 : Plusieurs tests détectent uniquement l'Ag HRP-2 :

- PALUTOP[®]
- KAT-QUICK MALARIA[®]
- PARACHEK[®]
- PARASIGHT[®]
- CORE MALARIA[®]
- NOW[®] Malaria est un test qui détecte l'antigène HRP-2 et une aldolase commune aux quatre espèces plasmodiales.

Les tests qui détectent la LDH sont :

- OptiMAL[®]-IT
- PALUTOP+4[®]

VIII- TRAITEMENT [11, 17, 18]

VIII-1 Traitement curatif

VIII-1-1 Les antipaludiques

VIII-1-1-1 Les schizonticides

- Les schizonticides naturels

➤ Quinine

C'est le premier médicament efficace utilisé dans le traitement du paludisme. C'est un schizonticide d'action rapide et brève d'où son intérêt en urgence. Sa tolérance est relativement bonne à des doses thérapeutiques mais les seuils toxiques sont rapidement atteints entraînant des vertiges, nausées, vomissements, acouphènes, hypoacousies, amaurose, hypoglycémie, hypotension artérielle, des troubles de la conduction intracardiaque.

La posologie préconisée par l’OMS est de 25mg/Kg par 24 heures de quinine base repartis en trois prises de perfusion espacées de 8 heures dans du sérum glucosé. La dose maximale autorisée chez l’adulte est de 1,5 g/24 heures. La durée du traitement varie de 3 à 7 jours.

➤ **Artémisinine (Quinghaosou)**

Deux de ces dérivés sont utilisés :

- ✓ L’artésunate : qui se présente sous forme de comprimés dosés à 50 mg
- ✓ L’artéméter : qui est sous forme injectable dosé à 40 et 80 mg.

- **Les schizonticides de synthèse**

➤ **Les amino-4-quinoléines**

Ce sont des antipaludiques très largement utilisés.

La chloroquine : Très largement utilisée jusque récemment du fait de sa tolérance aux doses usuelles, de son coût peu élevé et de son élimination lente, assurant une imprégnation prolongée. Mais elle pose actuellement le problème de la chloroquino-résistance d’où son abandon dans plusieurs zones, notamment au Sénégal, dans le cadre des nouvelles directives nationales de prise en charge du paludisme.

L’amodiaquine : présentée sous forme de comprimés de 150 à 200 mg et en poudre pour suspension buvable de 5 mg par ml. La posologie curative est de 30 mg/kg, répartie sur trois jours.

➤ **Les amino-alcools**

La méfloquine : proche de la quinine, à la posologie de 25/mg/kg par 24 heures en trois prises espacées de 8 heures.

L’halofantrine : à la posologie de 25/mg/kg par 24 heures en trois prises espacées de 6 heures.

➤ **Les antifoliques**

Ils inhibent la transformation de l’acide para-amino-benzoïque (PABA) dont l’hématozoaire a besoin pour sa croissance, en bloquant l’activité de la

synthétase de l'acide dihydrofolique. On distingue : les sulfamides (Sulfadoxine) et les sulfones (Sulfaméthopyrazine).

➤ **Les antifoliques**

Ce sont des inhibiteurs de la réductase de l'acide dihydrofolique, empêchant ainsi la transformation de l'acide folique en acide folinique. On distingue: les biguanides (Proguanil) et les diamino-pyrimidines (Pyriméthamine, trimétoprime).

VIII-1-1-2 Les gamétocytocides

Ce sont des amino-8-quinolones qui inhibent la synthèse de l'ADN des gamétocytes et empêchant leur transformation en gamètes chez le moustique. Les principaux produits sont la primaquine et la pamaquine actuellement abandonnées à cause de leur toxicité.

VIII-1-1-3 Combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (ACT)

Le traitement par combinaison d'antipaludiques consiste en l'administration simultanée de deux schizonticides sanguins ou davantage dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques intra parasitaires sont différentes.

Le traitement combiné à base d'artémisinine (CTA) est une combinaison thérapeutique d'antipaludiques dans laquelle figure un dérivé de l'artémisinine.

- Artéméther + Luméfantrine (Coartem®)

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

Présentation : C'est une association de l'Artéméther 20 mg et d'un dérivé de l'Halofantrine, la Luméfantrine, 120 mg. Il est commercialisé sous forme de comprimés 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 1080 mg de Luméfantrine.

- Artésunate + Méfloquine (Artéquin®)

Présentation

Forme adulte : Boîte de 6 comprimés dont 3 dosés à 200 mg d'Artésunate et 3 dosés à 250 mg de Mefloquine soit 600 mg d'Artésunate et 750 mg de Mefloquine par boîte.

Forme pédiatrique : Boîte de 3 sticks. Chaque stick contient des granulés avec 50mg d'Artésunate et 125mg de Méfloquine.

- Artésunate+Amodiaquine (Coarsucam®, Camoquin plus®, artédiam®)

Forme et Présentation : En comprimés d'Artésunate 50 mg et d'Amodiaquine 153 mg.

- Artésunate + Sulfamethoxyprazine Pyriméthamine (Coarinate®)

Forme et présentation

Forme adulte : boîte contenant 3 comprimés blancs dosés à 200mg d'Artésunate et 3 comprimés roses dosés à 500mg de Sulfamethoxyprazine et 25 de Pyriméthamine ;

Forme enfant : boîte contenant 3 comprimés blancs dosés à 100mg d'Artésunate et 3 comprimés roses dosés à 250mg de Sulfamethoxyprazine et 12,5 de Pyriméthamine.

- Dihydroartémisinine-Pipéraquine (DHAPQ) (Duocotecxin®)

Forme et présentation : Chaque comprimé contient 40 mg de dihydroartémisinine et 320 mg de Pipéraquine phosphate. Chaque boîte contient un blister de 8 comprimés bleus pelliculés. **Pharmacologie** : L'absorption de DUO-COTECXIN est rapide et complète ; sa distribution tissulaire est extensive. La demi-vie de la DHA est très courte (environ 2 heures) tandis que celle de la PQP est longue (environ 9 jours).

VIII-1-2 Les antibiotiques

Ce sont surtout les tétracyclines et les macrolides qui sont les plus utilisés. Ils ont une faible activité schizonticide et sont associés à la quinine ou aux amino-4-quinolones dans les zones de baisse sensibilité ou de chloroquinorésistance.

VIII-1-3 La médication adjuvante

Elle est indispensable et est fonction de la clinique ou des complications en cours d'évolution :

- Antipyrétiques (paracétamol)
- Antalgiques
- Anticonvulsivants : Diazépam (0,15 mg /kg en IV) ;
- Solutés (sérum glucosé, macromolécules) ;
- Sang isogroupe, isorhésus : si anémie sévère ;
- Oxygène : en cas de coma profond ;
- Epuration extra rénale : si insuffisance rénale oligo-anurique prolongée et hyper azotémie.

VIII-2 Prophylaxie du paludisme

VIII-2-1 Chimio prophylaxie [14]

La chimio prophylaxie du paludisme peut être définie comme la prise périodique d'un médicament qui protège le sujet de la survenue et du développement morbide d'accès palustre. Elle a montré son efficacité dans certaines régions du monde mais présente des limites.

Elle ne peut être appliquée à une large population dans sa totalité surtout en zone de haute endémicité. Elle est réservée à certains sujets en fonction de leur statut. La prophylaxie médicamenteuse est indispensable pour tout voyageur, tous motifs de déplacement confondus, dont le séjour en zone présumée d'endémie n'excède pas trois mois. 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.

Le Traitement Préventif Intermittent (TPI), quelquefois dénommé traitement intermittent présomptif, consiste en l'administration, à des périodes prédéfinies, de médicaments antipaludiques, à des doses thérapeutiques, dans le but de traiter

et/ou de prévenir un accès palustre. Ce traitement prophylactique a été adopté après la conférence d'Abuja (avril 2000) et classé comme une politique officielle dans l'optique d'avoir une couverture efficace d'au moins 60% chez les femmes enceintes. Il permet de réduire le risque d'anémie chez la mère, le risque de parasitémie placentaire et d'insuffisance pondérale à la naissance [25, 33].

Selon l'OMS, les groupes à haut risque dans les zones de forte transmission doivent bénéficier des interventions supplémentaires que sont le traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPI-g) et le traitement préventif intermittent du nourrisson (TPI-n) [56].

Le traitement Préventif Intermittent pendant la grossesse (TPI-g) consiste à l'administration de la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) préférentiellement lors des visites prénatales chez les femmes enceintes ayant plus de 16 semaines d'aménorrhée. Deux doses de TPI séparées d'au moins un mois ; une 3^{ème} dose si la femme enceinte est séropositive. Trois comprimés de SP en prise unique pour une dose.

Au Sénégal, deux stratégies ont été testées : le TPI saisonnier chez l'enfant (TPI-e) et le TPI chez les nourrissons (TPI-n) couplé au Programme élargi de vaccination (PEV). Le TPI-e, mis en œuvre depuis 2000 et administré pendant l'hivernage, consistait à donner durant trois jours successifs une dose de traitement aux enfants de moins de cinq ans pendant la période de pic du paludisme. Le TPI-n couplé PEV consistait à administrer un demi-comprimé de Sulfadoxine-Pyriméthamine lors du vaccin pentavalent 2, pentavalent 3 et rougeole-fièvre jaune. Ces deux stratégies ont démontré leur efficacité dans la réduction de l'incidence du paludisme infantile [25].

Depuis 2012, une nouvelle approche dans la lutte antipaludique a permis la mise en place de la Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) à la place du traitement préventif intermittent de l'enfant (TPI-e) pour prévenir le paludisme chez les enfants dans toute la sous-région du Sahel. La Chimio-prévention du

paludisme saisonnier (CPS) consiste à l'administration d'un traitement complet d'Amodiaquine et de Sulfadoxine-Pyriméthamine (AQ+SP) aux enfants âgés de 3 à 59 mois à intervalles réguliers d'un mois, en commençant au début de la saison de transmission et en donnant au maximum quatre doses pendant la saison (dans la mesure où les deux médicaments conservent une efficacité antipaludique suffisante). L'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques en médicament antipaludique dans le sang pendant toute la période où le risque palustre est le plus élevé [56].

VIII-2-2 Lutte antivectorielle

La stratégie mondiale de lutte contre le paludisme repose surtout, en l'absence de vaccin efficace disponible, sur la chimioprophylaxie et sur la lutte ou la protection contre les vecteurs de la maladie. La lutte antivectorielle doit être ciblée en fonction de l'épidémiologie et du comportement des différents vecteurs. Elle a pour objectif de réduire l'incidence du paludisme en évitant la transmission des parasites à la population par l'anophèle. Elle s'attaque au vecteur, surtout à ses différents stades de développement qui constituent les cibles de cette lutte. La prévention est avant tout individuelle avant d'être collective et/ou communautaire. Pour cela, on utilise plusieurs méthodes nécessitant la bonne connaissance de la biologie de l'anophèle [47] :

- L'identification du vecteur, en l'occurrence l'anophèle, est la première démarche à suivre par des méthodes de collecte des insectes ;
- Aménagements de l'environnement destinés à diminuer le nombre de gîtes anophéliens ;
- Aspersions intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent ;
- Utilisation de moustiquaires et de rideaux imprégnés d'insecticides (deltaméthrine, perméthrine) : outils majeurs 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 ;
- Le port de vêtements répulsifs, imprégnés de perméthrine (utilisés par les armées) ;
 - Utilisation de répulsifs chimiques (insecticides ou répellents). Beaucoup de répulsifs sont disponibles sur le marché. Deux produits sont recommandables en pratique : le NN diéthyl 3 méthylbenzamide (DEET) présenté en lotion, crème ou mélange cosmétique et le KBR 3023.
 - Les tortillons fumigènes mondialement répandus dans les pays pauvres.
 - La fumée, utilisée depuis des temps, est également insectifuge notamment la fumée de certains bois comme le « neem ».
 - Utilisation des imagocides domestiques comme la bombe aérosol à action rapide.

VIII-2-3 Vaccination [3, 4, 5, 11]

Le vaccin contre le paludisme est devenu l'espoir dans la lutte contre cette maladie depuis que l'on sait que l'éradication n'atteindra pas son objectif. Etant donné la diversité d'espèces plasmodiales et le polymorphisme des différents stades de développement, il est évident que l'immunisation de l'organisme humain ne peut reposer sur un seul vaccin. Jusque là, la plus part des vaccins en développement sont surtout dirigés contre *P. falciparum* qui est l'espèce la plus à craindre et dont la biologie au plan moléculaire est de plus en plus connue. Le processus du vaccin est basé sur les divers antigènes issus des différents stades du cycle évolutif du parasite. Après un épisode palustre, le parasite persiste chez l'homme malgré la réponse immune qui empêche sa croissance. Cependant aucune de ces réponses n'est protectrice vis-à-vis d'une nouvelle infection. Chaque stade du cycle évolutif du parasite exprime des antigènes, et chaque protéine de ces antigènes est douée d'un fort polymorphisme qui rend

difficile la mise en place d'un vaccin efficace, compte tenu de l'hétérogénéité de la réponse immune chez l'homme.

En fonction des stades de développement du parasite, plusieurs antigènes ont été proposés pour être inclus dans un vaccin antipaludique parmi lesquels les antigènes des sporozoïtes dans les hépatocytes (CSP ou *circum sporozoite protein*) les plus connus, antigènes des stades hépatiques, antigènes des mérozoïtes (MSP ou *merozoite surface protein*), antigènes des érythrocytes, etc. Plusieurs essais de vaccin sont en étude parmi lesquels les plus promoteurs sont:

- vaccin anti-stade pré-érythrocytaire : le vaccin RTS, S actuellement en phase 3 d'essai.
- 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 [35, 47]. Des études sur la structure du *Plasmodium* ont montré des résultats qui pourraient être une solution de découverte de nouvelles molécules dans la lutte contre le paludisme [34].

IX- LUTTE CONTRE LE PALUDISME AU SENEGAL [64]

Le paludisme occupe depuis toujours une place importante dans la lutte contre les maladies.

Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) a adopté depuis 2010 la démarche de l'élaboration des plans stratégiques de 3ème génération qui consiste à procéder à une revue exhaustive et inclusive du programme et à une évaluation de sa mise en œuvre. Cette démarche procède d'une approche programme ou sectorielle permettant de réaffirmer les priorités du pays en matière de lutte contre le paludisme. En effet, l'un des domaines prioritaires

d'intervention dans le secteur de la santé est la réduction de la morbidité et de la mortalité palustre sur toute l'étendue du territoire.

L'élaboration de ce Plan Stratégique National (PSN) 2016-2020 a suivi le même processus, tirant sa substance des recommandations de la revue finale du PSN 2011-2015, tout en restant arrimé au cadre stratégique 2014 - 2018.

Il se veut un plan de consolidation des acquis de la mise en œuvre du plan décennal de développement sanitaire et social et entend accorder la priorité au renforcement des capacités en matière d'offres de services et de création de la demande. Ainsi, il est le cadre de référence pour les interventions de tous les acteurs impliqués dans la lutte contre le paludisme pour les cinq années à venir.

Ce PSN qui participe à donner corps à la vision de la politique de santé dans le cadre du Plan Sénégal Emergent, réaffirme l'ambition du Sénégal d'aller à l'élimination du paludisme et à la réduction de la mortalité palustre à un niveau proche de zéro en adaptant les interventions de lutte aux différents faciès épidémiologiques, mais aussi, en adoptant des interventions innovantes à haut impact.

L'approche inclusive de l'élaboration de ce document est un gage de succès à la mobilisation des ressources nécessaires à son financement afin d'atteindre les objectifs ambitieux que le Sénégal s'est fixé. L'engagement des acteurs de mise en œuvre s'en trouvera également renforcé.

Le cadre stratégique 2014-2018 de lutte contre le paludisme au Sénégal est résolument engagé vers **l'accélération du contrôle du paludisme en vue de sa pré-élimination**, d'où sa vision « **Un Sénégal émergent sans paludisme** ».

- **Vision**

Le plan stratégique 2016 -2020 de lutte contre le paludisme au Sénégal est résolument engagé vers l'accélération du contrôle du paludisme en vue de sa pré-élimination, d'où sa vision :

« **Un Sénégal émergent sans paludisme, pour un développement durable** ».

- **Mission**

Assurer un accès universel aux interventions les plus efficaces, de promotion, de prévention et de traitement du paludisme à un coût abordable à toute la population sénégalaise.

- **Principes et valeurs**

Le plan stratégique repose sur six principes fondamentaux qui constituent les piliers de l'architecture des interventions :

- L'équité dans l'accès aux soins de qualité pour tous,
- La gestion axée sur les résultats,
- L'amélioration de la gouvernance sanitaire,
- La recherche de complémentarité,
- La synergie avec les autres services et programmes du Ministère de la Santé,
- L'appui des partenaires et des autres secteurs de développement.

- **Orientations stratégiques**

- Cibler les interventions en fonction des caractéristiques épidémiologiques
- Promouvoir l'accès universel à l'ensemble des interventions ;
- Renforcer l'approche communautaire ;
- Améliorer les capacités de coordination et de gestion ;
- Renforcer le partenariat notamment avec le secteur privé ;
- Développer la multisectorialité ;
- Contribuer au renforcement durable du système de santé.

A travers ce PSN 2016-2020, le PNLP s'inscrit dans l'accélération du contrôle du paludisme en vue de l'atteinte du seuil épidémiologique de pré élimination.

Pour ce faire, les actions de lutte vont stratégiquement s'orienter vers ***le ciblage des interventions en fonction des caractéristiques épidémiologiques*** (Figure 9).

Globalement, deux zones à niveaux différents d'endémicité sont identifiées :

- Les zones nord d'endémicité faible où les objectifs visent une consolidation des acquis en vue d'atteindre l'élimination.

- Le reste du pays où l'endémicité est plus importante et où l'intensification de la mise à l'échelle des interventions permettra d'assurer rapidement le renforcement du contrôle de la maladie.

Par ailleurs, le renforcement de la surveillance épidémiologique sera de mise à tous les niveaux.

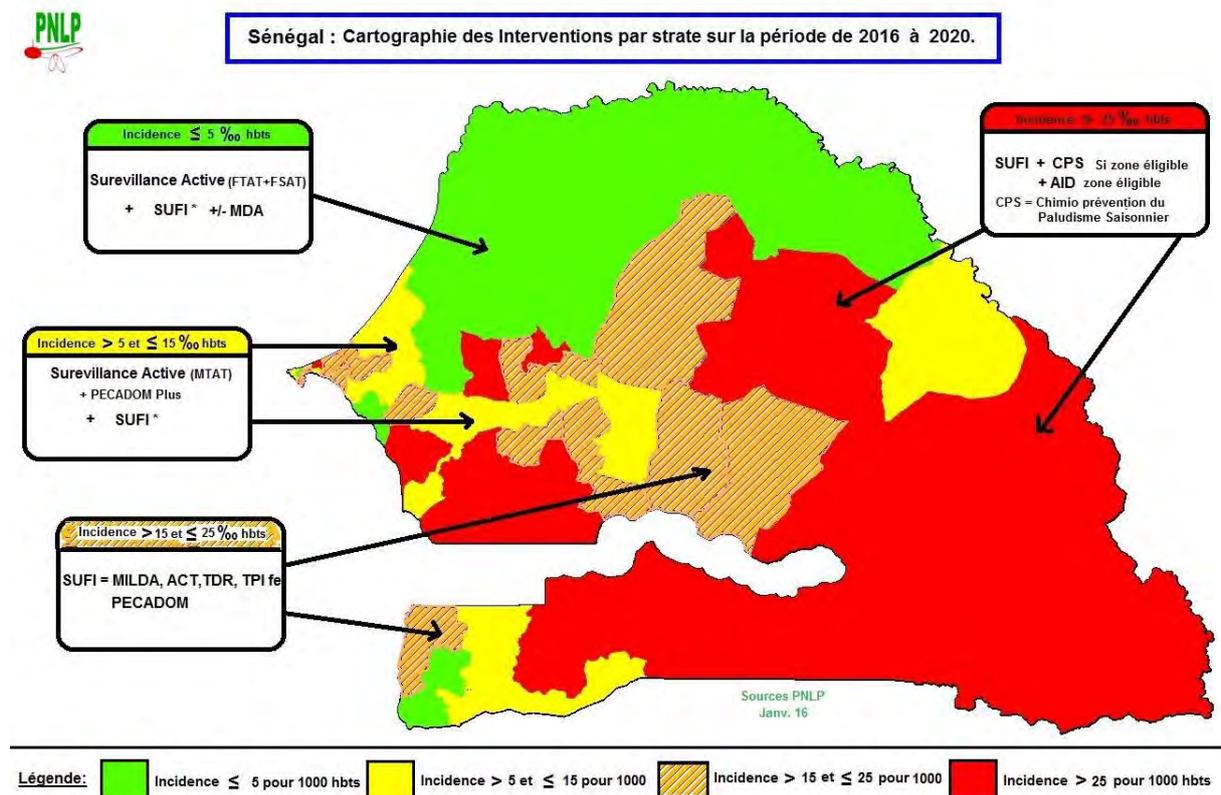


Figure 10 : Cartographie des interventions mises en œuvre par strate période 2016-2020 (Source PNL)

S'agissant de la prise en charge des cas, en s'inspirant du processus de mise en œuvre recommandé par l'OMS, le pays a tenu un atelier national impliquant les acteurs à tous les niveaux et les partenaires, qui a permis de déboucher sur un consensus et une adoption de nouvelles directives de prévention et de prise en charge du paludisme en Août 2013.

Dans les nouvelles directives retenues, figurent entre autres :

- Le traitement pré-transfert des cas graves chez les enfants avec l'utilisation de capsules rectales d'artesunate (rectocaps) ; en effet,

l'instauration d'une prise en charge précoce et efficace en pré transfert chez le patient présentant un paludisme grave pourrait améliorer son pronostic ultérieur.

- La prise en charge du paludisme simple chez la femme enceinte avec les ACT ; les cas de paludisme chez la femme enceinte étaient systématiquement considérés comme graves et traités comme tels à base de quinine administrée en IV. Ces directives revues, selon les orientations de l'OMS, recommandent l'utilisation des ACT pour traiter le paludisme simple pendant la grossesse à l'exception du premier trimestre pendant lequel la quinine continuera à être prescrite.
- La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS): il s'agit de l'administration mensuelle d'un traitement complet de Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) + Amodiaquine (AQ) pendant la saison palustre aux enfants de 3 à 120 mois (9 ans révolus) pour éviter le paludisme.

Ces différentes stratégies préventives et curatives permettront d'augmenter le faisceau d'arguments utilisés dans la lutte contre le paludisme dans le but d'améliorer la prise en charge de ce fléau.

X- CHIMIORESISTANCE [27, 28, 52]

X-1 Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la chimiorésistance comme étant « l'aptitude d'une souche de parasite à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées, mais comprises dans les limites de tolérance du sujet ».

X-2 Mécanisme

La chimiorésistance provient de la diminution d'affinité des récepteurs membranaires de l'hématie parasitée pour le médicament, de l'impossibilité du

médicament de pénétrer dans l'hématozoaire et de l'impossibilité du médicament de s'intercaler entre les deux chaînes d'ADN du parasite.

X-3 Facteurs favorisants

La résistance du *Plasmodium* à des antipaludiques de synthèse se propage dans les continents à une vitesse inquiétante.

L'apparition de souches mutantes peut survenir de façon spontanée. Cependant, plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés :

- la pression médicamenteuse ;
- les mouvements de population humaine et / ou anophélienne ;
- le niveau de transmission ;
- l'immunité de l'hôte.

X-4 Méthodes d'évaluation

X-4-1 La méthode in vitro

Le principe général repose sur la capacité que des doses croissantes d'antipaludiques ont, à empêcher la formation du stade multi nucléo (schizonte) ou de générations asexuées successives. Pour cela, plusieurs tests sont utilisés :

- le macro test de RIECKMAN (1968) ;
- le micro test de RIECKMAN (1978) ;
- le micro test de TRAGER et NGUYENDINH (1978) ;
- le test isotope de DESJARDINS (1978) ;
- le semi- micro test de DELORON et LEBRAS (1983).

X-4-2 La méthode in vivo

Elle permet d'apprécier directement la valeur des différents schémas thérapeutiques dans le traitement de l'accès palustre.

Le principe consiste à mesurer le temps de défervescence et de disparition de la parasitémie, à rechercher une éventuelle réapparition de celle-ci par contrôle

journalière pendant 28 jours, après administration d'une dose thérapeutique standard exprimée en mg/kg, en raison du poids corporel.

X-5 Classification de la réponse thérapeutique selon l'OMS

- **Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) :** On parle de RCPA, quand on observe chez des patients une disparition de la parasitémie asexuée dans les 7 jours suivant l'instauration du traitement de l'étude, une absence de recrudescence dans les 28 jours suivant l'instauration du traitement de l'étude, une non satisfaction des autres critères d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif et d'échec parasitologique tardif.
- **Clairance des parasites :** On parle de clairance des parasites, quand on a obtenu au moins deux frottis négatifs consécutifs pour la détection de parasites asexués, prélevés entre 8 et 24 heures d'intervalle, après administration de la dose.
- **Clairance de la fièvre :** On parle de clairance de la fièvre, quand on a obtenu deux relevés de la température corporelle normaux (Inférieur à 37,7°) consécutifs entre 8 et 24 heures d'intervalle, après administration de la dose.
- **Nouvelle infection :** Une nouvelle infection est définie comme l'apparition de parasites asexués après la clairance de l'infection initiale, avec un génotype différent de ceux des parasites présents en début d'étude. Une nouvelle infection doit être confirmée par microscopie (frottis sanguin positif) et par des analyses PCR. Une nouvelle infection confirmée ne sera pas considérée comme un échec thérapeutique ou comme une recrudescence.
- **Recrudescence :** Une recrudescence est définie comme l'apparition de parasites asexués après la clairance de l'infection initiale avec un génotype identique à celui des parasites présents en début d'étude. La

recrudescence doit être confirmée par microscopie (frottis sanguin positif) et par des analyses PCR. Une recrudescence confirmée est considérée comme un échec thérapeutique.

- **Echec thérapeutique** : Un échec thérapeutique peut être classé comme : un échec thérapeutique précoce, un échec clinique tardif et un échec parasitologique tardif ; sa classification repose sur les Directives de l'OMS (2005).
- La réponse au traitement est classée comme échec thérapeutique précoce (ETP) si le malade présente au moins l'une des conditions suivantes :
 - ✓ apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave les jours 0, 1 ou 2 avec goutte épaisse positive ;
 - ✓ parasitémie à J1 supérieure à la parasitémie à J0 quelle que soit la température ;
 - ✓ parasitémie à J2 avec température axillaire supérieure ou égale à 37,5°Celsius;
 - ✓ parasitémie à J2 supérieure ou égale à 25 % de la parasitémie à J0.
- La réponse au traitement est classée comme échec clinique tardif (ECT) si le malade présente au moins l'une des conditions suivantes :
 - ✓ apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave après le jour 3 avec une goutte épaisse positive sans répondre à aucun critère de l'ETP précédemment défini ;
 - ✓ présence de parasitémie avec température axillaire supérieure ou égale à 37,5° Celsius (ou fièvre rapportée) n'importe quel jour de jour 4 à jour 28 sans répondre à aucun critère de l'ETP précédemment défini.
- La réponse au traitement est classée comme échec parasitologique tardif si le malade présente au moins une présence de la parasitémie à n'importe quel jour, de Jour 7 à Jour 28, avec une température axillaire inférieure à 37,5°

Celsius, sans répondre à aucun critère de l'ETP ou l'ECT précédemment définis.

Deuxième partie : Travail de recherche

I- OBJECTIFS

I-1 Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance à J28 des associations Artesunate-Amodiaquine (ASAQ), Artemether-Luméfantrine (AL) et Dihydro-Artemisinine-Piperaquine (DHAPQ) dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué chez les patients vus au niveau des postes de santé de Keur Socé (Ndoffane/Kaolack) et Kounkané (Vélingara).

I-2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient de :

- Mesurer la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) avant et après correction par PCR à J28 de ces trois combinaisons ;
- Mesurer la clairance de la parasitémie et la clairance de la fièvre dans les trois groupes de traitement ;
- Evaluer l'incidence des manifestations cliniques indésirables observées pendant et après traitement par les trois combinaisons.

II- CRITERES DE JUGEMENT

II-1 Critère de jugement principal

Il s'agissait du taux de Réponse clinique et parasitologique adéquate après 28 jours de suivi clinique.

II-2 Critères de jugement secondaires

- Clairance thermique et parasitaire ;
- Tolérance clinique.

III- METHODOLOGIE

III-1 Cadre de l'étude

Notre étude a été réalisée au niveau des districts sanitaires de Vélingara (Zone Sud) et de NDooffane (Zone Centre).

Le district sanitaire de Vélingara est localisé dans le Sud-Est du Sénégal à 500 km de Dakar. Vélingara est limité au Nord par la Gambie, au Sud par la Guinée Conakry et la Guinée Bissau, à l'Ouest par le département de Kolda et à l'Est par le département de Tambacounda. Ce district couvre une superficie de 5435 km² avec une population estimée à 264,044 habitants. Ce district couvre 16 postes de santé et 31 cases de santé. L'étude a été menée au niveau du poste de santé de Kounkané.

Le district sanitaire de Ndoffane est situé dans la région de Kaolack à 30 kilomètres de la capitale régionale. Ce district couvre une superficie de 1387 Km². Il est limité au Nord par les districts de Kaolack et de Guinguinéo, au Sud par le district de Nioro, à l'Est par le district de Mbirkilane et à l'Ouest par le district de Passy. Ce district couvre 14 postes de santé et 78 cases de santé dont 49 fonctionnelles. La présente étude a été menée au niveau du poste de santé de Keur Socé. La commune de Keur Socé est située à 17 Km au Sud de Kaolack. Elle comporte deux postes de santé (poste de santé de Keur Socé et de Lamarame) tenus par des infirmiers d'Etat. Ces postes de santé desservent 71 villages pour une population totale estimée à 20 000 habitants.

Dans ces deux zones, le paludisme est endémique à recrudescence saisonnière. *Plasmodium falciparum* est la principale espèce plasmodiale retrouvée et *Anopheles gambiae* est le principal vecteur avec un taux d'inoculation entomologique plus important à Vélingara (100-200 piqûres/homme/an) contre 9-12 piqûres/homme/an à Keur Socé (Konaté et al, données non publiées).

Plusieurs activités de promotion de la survie de l'enfant sont menées dans ces zones : suivi nutritionnel, supplémentation en vitamine A et en fer, campagne de déparasitage de masse par le Mébendazole, distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides.

III-2 Type et période d'étude

Nous avons mené une étude prospective randomisée, comparative et ouverte à 3 bras chez des sujets vus en consultations au niveau des postes de santé de Keur

Socé et Kounkané. L'étude a été réalisée pendant les saisons de transmission du paludisme 2014 et 2015. Il s'agissait d'un essai clinique de phase IV sur 3 groupes de traitements, avec un suivi de 28 jours, chez des patients souffrant d'un accès palustre simple. Cette étude a été conçue dans le cadre de la surveillance des antipaludiques au Sénégal.

III-3 Taille de l'échantillon

En considérant un taux d'échec thérapeutique des associations Artemether-Luméfantrine (AL), Dihydro-Artemisinine-Piperaquine (DHAPQ) et Artésunate-amodiaquine (ASAQ) de 3% au niveau de cette région et un niveau de prévalence de l'infection de 10%, pour un niveau de confiance de 95% et une précision estimée à environ 5%, 100 patients au moins devaient être inclus dans chaque bras. Si l'on majore ce nombre de 20% pour tenir compte des personnes perdues de vue et des retraits de consentement au cours de la période de suivi de 28 jours, 120 patients devaient être inclus par bras soit 360 patients dans l'étude.

III-4 Population de l'étude

III-4-1 Critères d'inclusion (critères OMS)

Etaient inclus dans cette étude tous les sujets :

- âgés de plus de 6 mois ;
- avec une infestation monospécifique par *Pf* détectée par examen microscopique;
- avec une parasitémie entre 1000 et 100 000 parasites/ μ 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 ;

- avec une possibilité et volonté de respecter le protocole pendant la durée de l'étude et de respecter le calendrier de consultations ;
- avec le consentement éclairé obtenu et signé, ou celui du représentant légal lorsqu'il s'agissait d'enfants.

III-4-2 Critères de non inclusion (critères OMS)

- 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 ;
- Une infestation mixte ou infestation monospécifique par une autre espèce de *Plasmodium*, détectée par examen microscopique ;
- Une malnutrition sévère (selon la définition de l'OMS : 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) ;
- Un 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) ;
- Une prise régulière de médicaments, qui risquerait de gêner la pharmacocinétique antipaludique ;
- des antécédents d'hypersensibilité à l'un quelconque des médicaments testés ou utilisés comme traitement de remplacement, ou de contre-indication à ces médicaments ;
- Un test de grossesse positif ou allaitement pour les patientes en âge de procréer ;
- Une impossibilité ou ne souhaitant pas effectuer un test de grossesse ou prendre des contraceptifs (pour les femmes en âge de procréer).

III-4-3 Critères d'arrêt de suivi

Au cours du suivi, les critères d'arrêt de suivi étaient définis par :

- Un retrait du consentement du patient ;
- La survenue d'évènements indésirables graves ;
- Une réponse thérapeutique non satisfaisante ;
- Des résultats d'analyses biologiques anormaux (supérieur à 3 fois la normale) liés ou non à la maladie.
- Une violation du protocole : il y a violation du protocole lorsqu'un sujet de l'étude est retiré de cette dernière à cause d'un événement qui ne permet pas une interprétation continue et précise de la réponse au traitement.

Il peut s'agir par exemple d'un sujet qui a oublié de prendre une dose de traitement, chez qui l'on a décelé une infestation mixte au cours du suivi, ou qui a pris d'autres antipaludiques en dehors du protocole de l'étude (automédication) ;

- Patient perdu de vue : un patient recruté est perdu de vue lorsque, malgré tous les efforts déployés, il ne se rend pas aux consultations prévues et ne peut pas être retrouvé. Aucun résultat thérapeutique ne lui est attribué ;
- Décès.

NB : En cas d'évènements indésirables graves, une notification était faite dans les 24h au PNLP du Sénégal. Une prise en charge intégrale était faite en collaboration avec les services cliniques compétents.

III-5 Modalités de traitement et de suivi

III-5-1 Traitement

III-5-1-1 Médicaments de l'étude

Après inclusion, les patients étaient pesés, puis randomisés pour recevoir soit l'association Artesunate-Amodiaquine (ASAQ), soit Artemether-Luméfantine

(AL) ou soit Dihydro-Artemisinin-Piperaquine (DHAPQ). La randomisation a été faite en utilisant des blocs de 9. Les posologies et modes d'administration des médicaments étaient comme suit (Tableau III) :

- AL (Coartem®) : 2 prises par jour 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.
- DHAPQ (Duocotecxin®) : 1 prise unique par jour
 - > 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) : 1 à 2 comprimés en une prise par jour.

Tableau III : Récapitulatif du dosage et de la posologie d'ASAQ.

Intervalle de poids (intervalle d'âge approximatif)	Produit et dosage ASAQ	J1	J2	J3
≥4,5 kg à <9 kg (2 à 11 mois)	25mg/67,5 mg blister de 3 cp	1 cp	1 cp	1 cp
≥9kg à <18kg (1 à 5 ans)	50 mg/135 mg blister de 3 cp	1 cp	1 cp	1 cp
≥18kg à <36kg (6 à 13 ans)	100 mg/270 mg blister de 3 cp	1 cp	1 cp	1 cp
≥ 36kg (14 ans et plus)	100 mg/270 mg blister de 6 cp	2 cp	2 cp	2 cp

Toutes les doses quotidiennes y compris la 2^e dose d'AL étaient administrées au niveau de la structure de santé sous la supervision du médecin investigateur.

En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant l'administration du produit, la même dose était réadministrée au patient. S'il s'en suivait un deuxième épisode de vomissement, le patient était exclu de l'étude et une prise en charge appropriée était assurée par l'équipe de recherche.

En cas de détérioration de l'état du patient, il arrêta de prendre le médicament de l'étude et un traitement antipaludique de remplacement à base de quinine était mis en route : 25 mg/kg/jour (8mg/kg toutes les 8 heures en perfusion intraveineuse de 4 heures dans du sérum glucosé à 10 %).

En cas de besoin, le patient était acheminé vers le district sanitaire de Ndoeffane ou de Vélingara pour relais de la prise en charge.

Les femmes, dont le test de grossesse revenait positif au moment du recrutement, étaient traitées par quinine à la posologie de 25mg /Kg de poids corporel pendant 7 jours conformément aux lignes directrices nationales en matière de traitement.

III-5-1-1 Médicaments adjuvants

Un traitement antalgique ou antipyrétique à base de Paracétamol (50 mg/kg/jour) était instauré comme traitement adjuvant selon l'intensité des signes cliniques.

III-5-2 Suivi des patients

Un suivi de 28 jours a été effectué pour tous les patients inclus dans l'étude, en utilisant le protocole OMS [7]. Une surveillance clinique et biologique a été effectuée pour tous les patients (Tableau IV).

III-5-2-1 Suivi clinique

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 Jour 7, jour 14, jour 21 et jour 28. A chaque visite de suivi, un examen clinique et un interrogatoire permettant d'évaluer l'évolution des signes cliniques mais aussi, la survenue d'évènements indésirables, étaient effectués. Il était demandé au patient, de revenir à la structure sanitaire à n'importe quel moment de la période de suivi si des symptômes réapparaissaient et de ne pas attendre le jour prévu pour la consultation.

III-5-2-2 Suivi biologique

La goutte épaisse et le frottis mince étaient réalisés chez tous les patients inclus dans cette étude. Ces deux examens permettaient de déterminer la présence et l'espèce plasmodiale en cause et la densité parasitaire à J0, J1, J2 et à J3. Ces examens étaient ensuite répétés à J7, J14, J21 et J28 et aux autres jours de suivi pour évaluer les délais de disparition des parasites mais également pour détecter les éventuels cas de rechute ou de recrudescence parasitaire. Un prélèvement sanguin était effectué sur du papier filtre pour PCR avant le début de l'étude et pour tout patient présentant une parasitémie positive entre J7, J28. La PCR a été utilisée pour distinguer une recrudescence d'une nouvelle infection en cas d'échec du traitement. Pour ce faire le polymorphisme génétique de *P. falciparum* a été étudié sur les gènes MSP1 et MSP2. Les nouvelles infections ont été diagnostiquées lorsque tous les allèles d'au moins un des marqueurs diffèrent entre les deux échantillons.

Tableau IV : Calendrier de suivi des patients

Jour d'étude	Suivi à court terme					Suivi à long terme			Autres
	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J21	J28	
Antécédents	X								
Age/Poids/Taille/sexe	X								
Examen Clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Traitement	X	X	X						
Examen Clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ex. Parasitologiques	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCR à l'inclusion et à J7, J14 ; J21, J28 si GE positive	X				X	X	X	X	X

NB: Par convention, J0 est le jour où le patient a été prélevé pour la recherche parasitologique, a été inclus et a reçu le médicament de l'étude.

III-6 Saisie et Analyse des données

Les données ont été saisies sur Excel et l'analyse a été faite à l'aide du logiciel STATA IC 12. Les données ont été analysées au moyen de deux méthodes : l'analyse en intention de traiter (ITT) et l'analyse en per protocole (PP). Les pourcentages de RCPA ont été calculés avec leur intervalle de confiance à 95 %. Des calculs de moyenne (géométrique) pour les parasitémiés et la température, avec leur intervalle de confiance à 95 %, ont été effectués pour toutes les dates de suivi et les rendez-vous imprévus. La proportion d'événements indésirables était évaluée pour chaque groupe de traitement. Des comparaisons intergroupes ont été effectuées en utilisant le test de Student pour les variables quantitatives et un Khi

carré de Pearson pour les variables qualitatives après vérification des conditions d'application. Lorsque les conditions d'application n'étaient pas remplies, le choix était porté sur les tests non paramétriques (Mann Withney, Kruskall Wallis...). Le seuil de signification des tests statistiques était de 5 %.

III-7 Considérations éthiques et déontologiques

La participation à l'étude était libre et volontaire. Toute personne ayant exprimé un refus de participer à l'étude était traité et suivi par le personnel du poste de santé, conformément aux recommandations du PNL. A tout moment, le patient pouvait retirer son consentement, sans que cela n'affecte son traitement ni les relations avec le médecin traitant. 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.

IV- RESULTATS

IV-1 Disposition des patients à l'étude

Au total 331 sujets ont été inclus dans l'étude (142 sujets dans le bras ASAQ, 142 sujets dans le bras AL et 47 dans le bras DHA-PQ).

316 patients ont été suivis jusqu'à J28 (135 dans le groupe ASAQ, 137 dans le groupe AL et 44 dans le groupe DHAPQ). 11 patients perdus de vue, 3 cas de violation de protocole et 1 retrait de consentement ont été observés en cours de suivi (Figure 10).

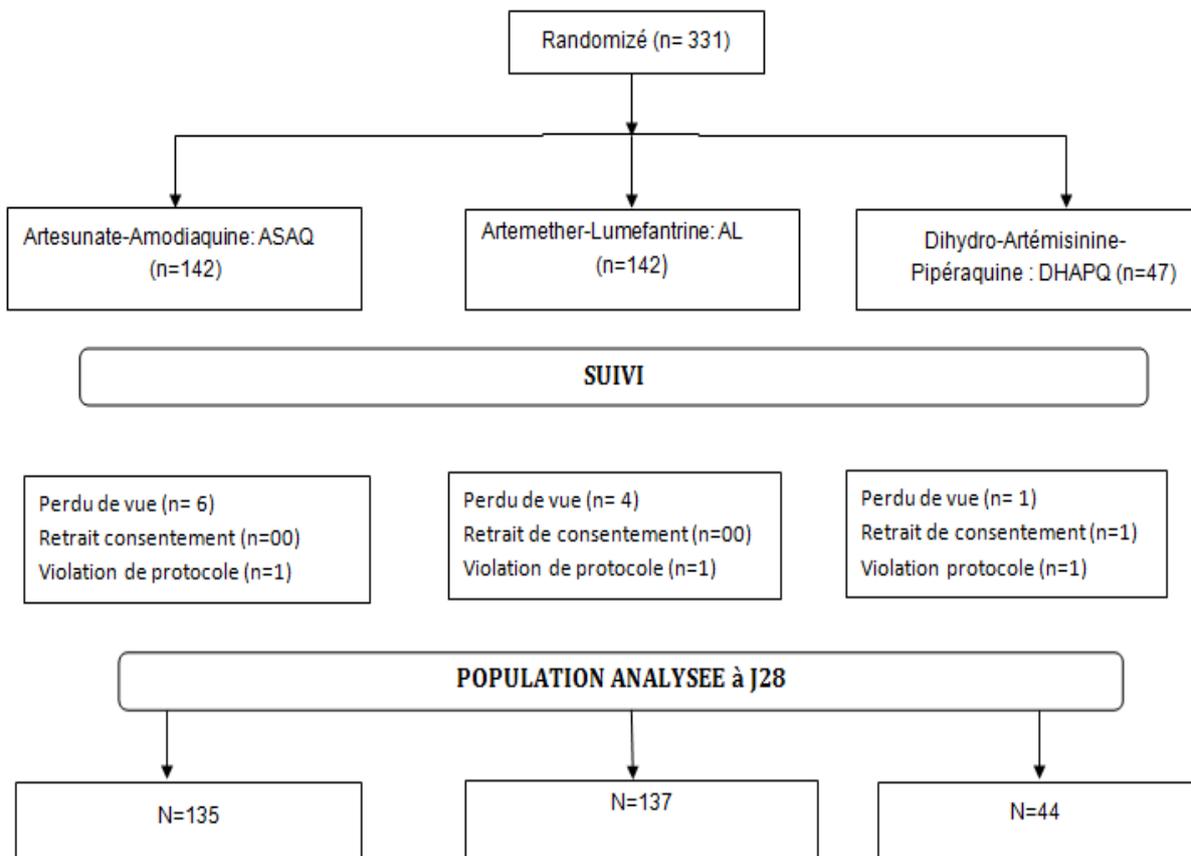


Figure 11 : Disposition des patients de l'étude

IV-2 Caractéristiques sociodémographiques des patients

IV-2-1 Age

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 16 ans dans les groupes Artemether-Luméfántrine (AL) et Dihydro-Artémisinine-Pipéraqúine (DHAPQ). Par contre, dans le groupe Artésunate-Amodiaquine (ASAQ), l'âge moyen des patients était de 15 ans (Tableau V).

IV-2-2 Sexe

Le *sex ratio* (H/F) était de 1,5 dans le groupe AL, 1,24 dans le groupe DHAPQ et 1,45 dans le groupe ASAQ (Tableau V).

Tableau V : Caractéristiques sociodémographiques des patients

	AL	DHAPQ	ASAQ
Age moyen	16	16	15
Sexe ratio	1,5	1,24	1,45

IV-3 Données cliniques et biologiques des patients à l'inclusion

IV-3-1 Température axillaire

La température axillaire moyenne à l'inclusion était de 38,2°C chez les patients du groupe de traitement AL et DHAPQ et 38°C chez les patients du groupe ASAQ (Tableau VI).

IV-3-2 Symptomatologie

Dans les trois groupes de traitement les signes cliniques étaient dominés par la fièvre, les céphalées, les algies diffuses, les douleurs abdominales, les vertiges et les nausées.

IV-3-3 Parasitémie

A l'inclusion, la parasitémie médiane était de 9018 trophozoïtes/ μ L de sang chez les patients du groupe AL. Par contre, la parasitémie médiane était moins importante chez les patients des groupes DHA-PQ et ASAQ avec respectivement 5920 trophozoïtes/ μ L et 6364 trophozoïtes/ μ L (Tableau VI).

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

	AL	DHAPQ	ASAQ
Température moyenne	38,2	38,2	38
Parasitémie médiane (trophozoïte/ul sang)	9018	6364	5920

IV-4 Efficacité thérapeutique

IV-4-1 Critère de jugement principal (RCPA)

IV-4-1-1 Analyse de l'efficacité en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP) avant correction PCR

L'analyse de l'efficacité thérapeutique en intention de traiter avant correction par PCR a montré une réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) à J28 de 93,6% dans le bras DHAPQ, 95,07% dans le bras AL et de 93,6% dans le groupe ASAQ. Deux cas d'échecs parasitologiques tardifs ont été notés respectivement dans les groupes AL et ASAQ. Aucun cas d'échec parasitologique n'a été noté dans le groupe DHAPQ.

L'analyse en per protocole a montré une réponse clinique et parasitologique adéquate à J28 de 100 % dans le groupe DHAPQ. Par contre, elle était de 98,5% dans les groupes AL et ASAQ (Tableau VII).

Tableau VII : Efficacité thérapeutique à J28 avant correction par PCR

Avant Correction PCR			
ITT	DHAPQ (N=47)	AL (N=142)	ASAQ (N=142)
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
<i>NA</i>	3/47 (6,4%)	5/142 (3,5%)	7/142 (4,9%)
<i>Echec Parasitologique Tardif</i>	00	2/142 (1,4%)	2/142 (1,4%)
<i>RCPA</i>	44/47 (93,6%) (68 – 100)	135/142 (95,07%) (80 – 100)	133/142 (93,6%) (79 – 100)
PP	DHAPQ (N=44)	AL (N=137)	ASAQ (N=135)
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
<i>Echec Parasitologique Tardif</i>	00	2/137 (1,4%)	2/135 (1,4%)
<i>RCPA</i>	100%	135/137 (98,5%) (82,6 – 100)	133/135 (98,5%) (82,6 – 100)

**NA : Non Applicable (le critère de jugement n'a pas pu être mesuré)*

***RCPA : Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate,*

IV-4-1-2 Analyse de l'efficacité en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP) après correction PCR

Après correction par PCR, les résultats de cette étude en ITT ont montré une réponse clinique et parasitologique adéquate de 93,6% chez les patients du groupe DHAPQ, de 94,4% chez ceux du groupe ASAQ et 97,2% chez ceux du

groupe AL. Un seul cas d'échec parasitologique tardif a été noté dans le groupe ASAQ.

En per protocole, la RCPA était de 100% dans les groupes AL et DHAPQ. Par contre, dans ASAQ la RCPA était de 99,2%. Un seul cas d'échec parasitologique tardif a été observé dans le groupe ASAQ après correction PCR (Tableau VIII).

Tableau VIII : Efficacité thérapeutique à J28 après correction par PCR

Après Correction PCR			
ITT	DHAPQ (N=47)	AL (N=142)	ASAQ (N=142)
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
<i>NA</i>	3/47 (6,4%)	5/142 (3,5%)	7/142 (4,9%)
<i>Echec Parasitologique Tardif</i>	00	00	1/142 (0,7%)
<i>RCPA</i>	44/47 (93,6%) (68 – 100)	138/142 (97,2%) (81,6 – 100)	134/142 (94,4%) (79,7 – 100)
PP	DHAPQ (N=44)	AL (N=138)	ASAQ (N=135)
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
<i>Echec Parasitologique Tardif</i>	00	00	1/135 (0,7%)
<i>RCPA</i>	100%	100%	134/135 (99,2%) (82,5 – 100)

*NA : Non Applicable (le critère de jugement n'a pas pu être mesuré)

**RCPA : Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate,

IV-4-2 Critères secondaires d'efficacité

IV-4-2-1 Clairance parasitaire

La parasitémie à l'inclusion était de 9018 trophozoïtes/ μ l de sang chez les patients du groupe AL, 5920 trophozoïtes/ μ l dans le groupe DHAPQ et de 6364 trophozoïtes/ μ l dans le groupe ASAQ.

A J1 après administration de la première dose de médicament, le pourcentage de sujets avec parasite (*Pf*) était de 47,2% dans le groupe AL et 41,5% dans les groupes ASAQ et 57,4% dans le groupe DHAPQ. La parasitémie était de 1587 trophozoïtes/ μ L dans le groupe ASAQ, 3100 trophozoïtes/ μ L et de 2223 trophozoïtes/ μ L dans les groupes AL et DHAPQ.

A J2 après traitement, 5,6% des sujets du groupe ASAQ, 6,3% des patients du groupe AL étaient porteurs de parasite (*Pf*) avec respectivement une parasitémie moyenne de 30 trophozoïtes/ μ L de sang, 19 trophozoïtes/ μ L de sang. Par contre dans le groupe DHAPQ, 10,6% des patients étaient porteurs de *Pf* avec une moyenne de 44 trophozoïtes/ μ L. La clairance parasitaire a été obtenue à J3 dans les trois groupes de traitement (Figure 11).

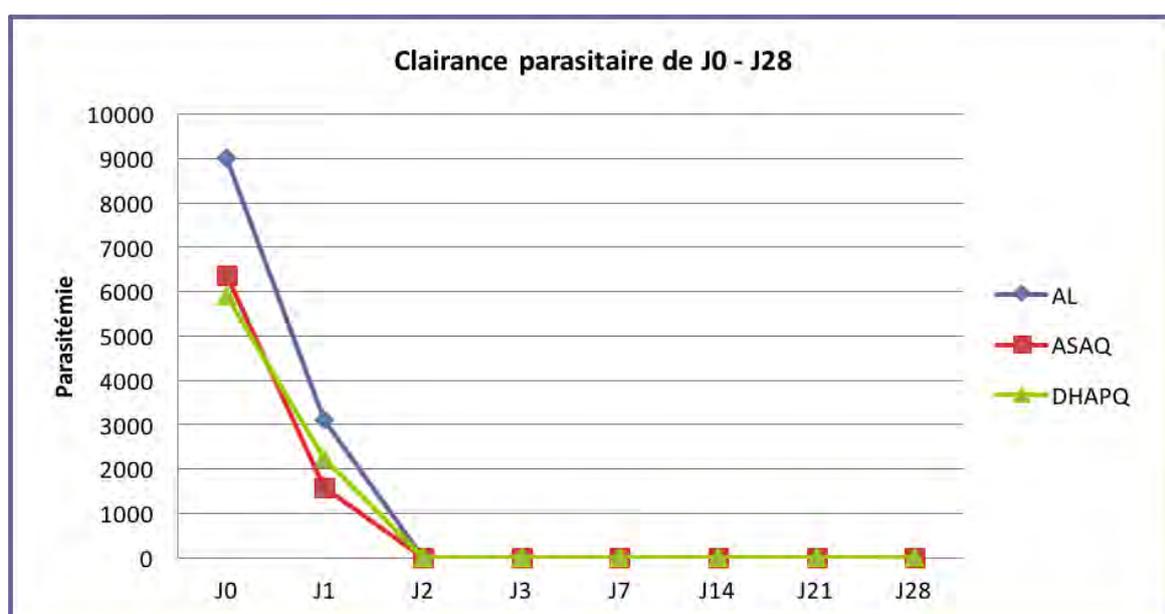


Figure 12: Evolution de la clairance parasitaire de J0 à J28.

IV-4-2-2 Clairance thermique

La température axillaire moyenne à l'inclusion était de 38,2°C chez les patients du groupe de traitement AL et DHAPQ et 38°C chez les patients du groupe ASAQ. 73,4% des patients du groupe AL et 74,4 des patients du groupe DHAPQ étaient fébriles à l'inclusion. Par contre dans le groupe ASAQ, le pourcentage de sujets fébriles était de 64%. A J1 après traitement, la température moyenne était de 36,4°C dans le groupe DHAPQ et ASAQ et 36,7°C dans le groupe AL. Le pourcentage de patients fébriles était de 17,6%, 4,2% et 2,1% respectivement dans les groupes AL, ASAQ et DHAPQ. A J2 après traitement, seuls 2,8% des patients du groupe AL étaient fébriles. La clairance thermique a été obtenue à J3 après traitement chez tous les patients de l'étude (figure 12).

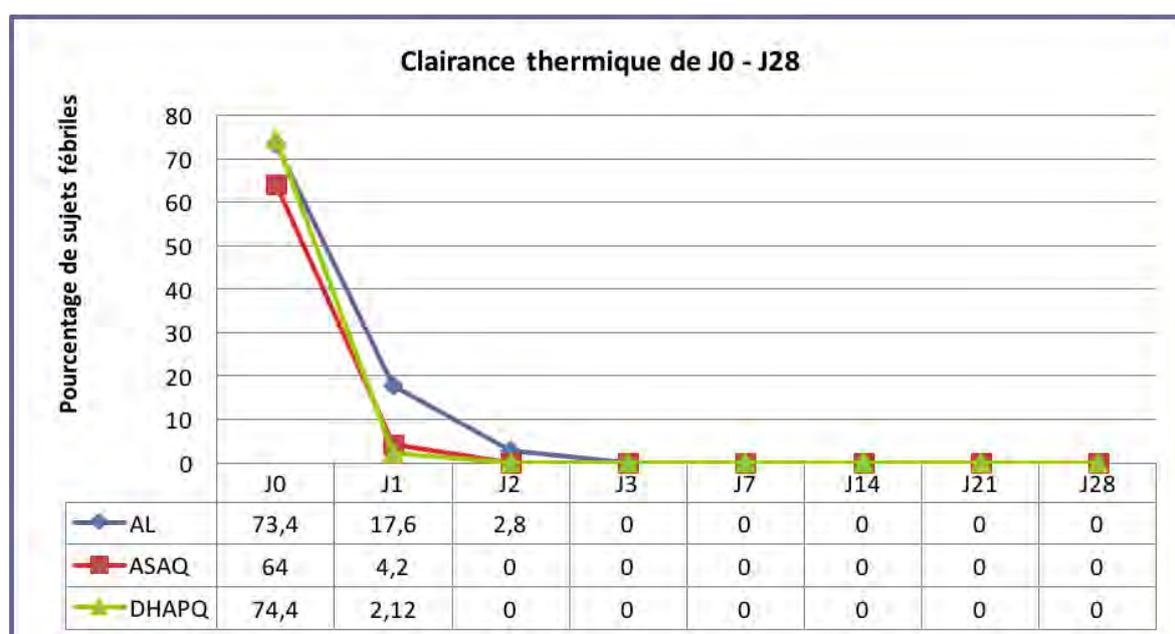


Figure 13 : Evolution de la clairance thermique de J0 à J28

IV-5 Tolérance clinique

Aucun événement indésirable grave n'a été noté au cours de notre étude. Par contre des événements indésirables mineurs ont été notés. Ils étaient principalement représentés par les douleurs abdominales, l'insomnie et la diarrhée. Toutefois, les douleurs abdominales étaient plus fréquemment décrites chez les patients du groupe ASAQ et AL (Tableau IX).

Tableau IX : Tolérance clinique des médicaments

Effets secondaires	DHAPQ	AL	ASAQ
Douleurs abdominales	2	10	8
Insomnie	1	1	0
Diarrhée	1	0	2

Discussion

Une des composantes essentielles de lutte contre le paludisme est l'utilisation des Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) pour la prise en charge des cas de paludisme simple.

Le Sénégal, depuis 2006 utilise les CTA dans la prise en charge du paludisme simple.

La mise à l'échelle au niveau national des CTA a largement contribué à une réduction de la morbi-mortalité liée au paludisme au Sénégal avec la mise en place d'un système de pharmacovigilance pour documenter les éventuels événements indésirables liés à l'utilisation des CTA.

Cependant, des études récentes menées en Thaïlande ont montré une baisse de l'efficacité des CTA [20, 54]. Devant une telle situation, il devient important de faire un monitoring régulier des CTA au Sénégal.

C'est ainsi que nous avons mené une étude au cours des saisons de transmission de 2014 et 2015 dans les districts sanitaires de Vélingara et de Ndoffane. Il s'agissait d'évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance des associations Artemether-Lumefantrine (AL), Dihydro-Artemisinine-Piperaquine (DHAPQ) et Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* non compliqué.

Efficacité thérapeutique :

L'analyse de l'efficacité thérapeutique en intention de traiter avant correction par PCR a montré une réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) à J28 de 93,6% dans le bras DHAPQ, 95,07% dans le bras AL et de 93,6% dans le groupe ASAQ. Deux cas d'échecs parasitologiques tardifs ont été notés respectivement dans les groupes AL et ASAQ. Aucun cas d'échec parasitologique n'a été noté dans le groupe DHAPQ. L'analyse en per protocole a montré une réponse clinique et parasitologique adéquate à J28 de 100 % dans le groupe DHAPQ et de 98,5% dans les groupes AL et ASAQ.

Après correction par PCR, les résultats de cette étude en ITT ont montré une réponse clinique et parasitologique adéquate de 93,6% chez les patients du groupe DHAPQ, de 94,4% chez ceux du groupe ASAQ et 97,2% du groupe AL. Un seul cas d'échec parasitologique tardif a été noté dans le groupe ASAQ. En per protocole, la RCPA était de 100% dans les groupes AL et DHAPQ. Par contre, dans ASAQ la RCPA était de 99,2%. Un seul cas d'échec parasitologique tardif a été observé dans le groupe ASAQ après correction PCR. Ces résultats obtenus étaient comparables à ceux obtenus dans plusieurs études menées au Sénégal [21, 24, 49, 50, 69, 70, 72].

Tableau X : Réponse clinique et parasitologique adéquate d'analyses en PP après correction par PCR d'autres études au Sénégal.

Auteurs	Années	Sites	Agés	Associations	RCPA après PCR PP(%) ASAQ-AL-DHAPQ
Ndiaye et al	2006	Sénégal	Enfants et adultes	ASAQ-AL	98-98
Faye et al	2007-2008	Sénégal	Enfants et adultes	ASAQ-AL	97-97
Faye et al	2008	Sénégal	Enfants	ASAQ-AL	98,7-96,9
Ndiaye et al	2007-2009	Sénégal	Enfants et adultes	ASAQ-AL	98,9-96,7
Tine et al	2010	Sénégal	Enfants et adultes	AL	96,7
Sow et al	2010-2011	Sénégal	Enfants et adultes	DHAPQ-ASAQ-AL	100-98,3-98,4
Sylla et al	2011	Sénégal	Enfants et adultes	DHAPQ-ASAQ-AL	100-99,41-100

D'autres études réalisées dans la sous région (Mali, Niger, Côte d'ivoire...) et dans le reste de l'Afrique montraient des résultats similaires [37, 29, 51, 73, 39, 45, 1].

Tableau X : Réponse clinique et parasitologique adéquate d'analyses en PP après correction par PCR d'autres études en Afrique.

Auteurs	Années	Sites	Agés	Associations	RCPA après PCR PP(%) ASAQ-AL-DHAPQ
Ibrahim et al	2012	Mali	Enfants et adultes	ASAQ-AL	97,1-94,8
Gbotosho et al	2005-2010	Nigéria	Enfants	ASAQ-AL	95,8-97,3
Ndounga et al	2006	Congo Braza	Enfants	ASAQ	94,4
Tshefu et al	2010	Afrique du Sud et Asie du Sud-Est	Enfants	AL	99,2
Karema et al	2003-2004	Rwanda	Enfants	DHAPQ-AL	95-92
Mens et al	2008	Kenya	Enfants et adultes	DHAPQ	100
Adoke et al	2008	Ouganda	Enfants et adultes	DHAPQ-AL	99,1-97,8

Dans le reste du monde plusieurs études réalisées en Asie et en Amérique du Sud, confirmaient l'efficacité ACT avec des résultats similaires aux nôtres [26, 43, 38, 70].

Tableau X : Réponse clinique et parasitologique adéquate d'analyses en PP après correction par PCR d'autres études dans le monde.

Auteurs	Années	Sites	Agés	Associations	RCPA après PCR PP(%) ASAQ-AL-DHAPQ
Tangpukdee et al	2002	Thaïlande	Enfants et adultes	DHAPQ-AL	99-100
Janssens et al	2007	Cambodge	Enfants et adultes	DHAPQ-AL	97,5-97,5
Mayxay et al	2008-2010	Laos	Enfants et adultes	AL	97
Gargano et al	2012	Inde	Enfants et adultes	ASAQ	94,4

Ainsi, au regard de tous ces résultats obtenus dans notre étude et ailleurs, nous pouvons confirmer la bonne efficacité des associations Dihydroartémisinine-Pipéraquine, Artésunate-Amodiaquine et Artéméther-Luméfantrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

Les critères de jugement secondaire étaient la clairance thermique, la clairance parasitaire et la tolérance.

Clairance thermique :

Pour ce qui est de la clairance thermique, à J2 après traitement, seuls 2,8% des patients du groupe AL étaient fébriles. La clairance thermique a été obtenue à J3

après traitement chez tous les patients de l'étude. Cette clairance thermique à J3 était retrouvée dans de nombreuses études.

Ainsi, au Sénégal, **Diatta M.** au cours d'une étude menée dans le district de Touba en 2008 sur les associations Dihydroartémisinine-Pipéraquline-P versus Artémether-Luméfantine, obtenait une clairance de la fièvre à J3 pour les deux groupes [18].

Il en est de même des études réalisées par **Sylla et al** et **Ndiaye et al** [48, 50, 70]. L'étude réalisée par **Faye et al**, [21] sur AL et ASAQ, avait rapporté les mêmes conclusions avec une clairance de la fièvre à J2 de traitement.

Au Congo-Brazzaville, **Ndounga et al** avaient noté la clairance de la fièvre à partir de J3 pour ASAQ [51]. Les études de **Yavo et al** et de **Zwang et al** avaient montré des résultats similaires [75, 76].

En Asie, les études de **Mayxay et al** au Laos et de **Gargano et al** en Inde avaient obtenu une clairance de la fièvre à partir de J2 [26, 43]. **Prince et al**, en Indonésie en 1998, obtenait une clairance thermique à J2 pour tous les patients [59].

Clairance parasitaire :

La parasitémie évolué rapidement de la même manière que la fièvre. Ainsi la clairance parasitaire a été obtenue à J3 dans les trois groupes de traitement. Il en a été de même dans de nombreuses études. Au Sénégal, les études de **Ndiaye et al** [48, 50] et celle de **Sylla et al** [69] avaient rapporté les mêmes résultats.

En 2008, **Faye et al** [22] avaient obtenu une clairance parasitaire à J3 pour AL et ASAQ.

Mayxay et al, au Laos, avait trouvé une clairance parasitaire à partir de J2 pour AL [43].

Les études de **Gargano et al** avaient noté des résultats similaires pour DHAPQ [26].

D'autres auteurs tels que **Mens et al** au Kenya, **Karunajeewa et al** au Cambodge, **Trung et al** au Vietnam, **Prince et al** en Thaïlande ont obtenus des résultats similaires concernant les ACT [45, 40, 72, 58].

Tolérance clinique :

S'agissant de la tolérance clinique, les médicaments étaient cliniquement bien tolérés car aucun événement indésirable grave n'a été noté au courant de notre étude. Par contre des événements indésirables mineurs ont été notés mais n'avaient pas empêché la poursuite du traitement. Ces événements étaient principalement représentés par les douleurs abdominales, l'insomnie et la diarrhée. Toutefois, les douleurs abdominales étaient plus fréquemment décrites chez les patients du groupe ASAQ et AL.

D'autres études avaient obtenu les mêmes résultats avec ces événements indésirables identiques. Ainsi, au Sénégal, **Sow D. et al**, **Sylla et al**, **Faye et al** et **Ndiaye et al** qui avaient rapporté des résultats similaires avec la survenue d'évènements mineurs tels que des vomissements, prurits, anorexie et diarrhée [68, 69, 21, 32].

L'étude faite par **Yavo et al** [75] a montré que les associations DHAPQ et AL étaient bien tolérées.

Au Congo-Brazzaville, **Ndounga et al** avaient aussi noté des évènements mineurs comme les prurits, douleurs abdominales, vomissements, anorexie et diarrhée pour l'ASAQ [51].

Au Cambodge, **Jansens et al**, avaient également des effets indésirables mineurs à type de vomissements, vertiges, palpitations, insomnies dans le groupe Artésunate-Méfloquine [38].

Au Laos, **Mayxay et al** notaient plus d'effets indésirables dans le groupe Artésunate-Méfloquine que dans le groupe DHA-P [42].

Plusieurs autres études réalisées ont également démontré la bonne tolérance de ces molécules [2, 26, 41, 66, 76].

Au total, les résultats de notre étude ont montré que les combinaisons Artéméther-Luméfantrine (AL), Artesunate-Amodiaquine (ASAQ), et Dihydroartémisinine-Pipéraquline (DHAPQ) sont toujours efficaces et bien tolérées dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

Cette étude a présenté quelques limites :

- L'effectif réduit du bras DHAPQ ;
- La durée de l'étude sur 2 ans (2 saisons de transmission) avec un retard de démarrage lors de la 1ère année (fin de transmission) expliquant l'effectif faible.

Conclusion

La prise en charge correcte des cas de paludisme simple par les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine est une composante essentielle de la lutte contre le paludisme. Les CTA ont permis de réduire fortement la morbi-mortalité liée au paludisme dans les populations humaines. Mais ces dernières années une baisse de la sensibilité des CTA a été notée dans certains pays d'Asie. Devant cette situation et la forte utilisation de ces molécules il est important de mener régulièrement des études de surveillance de l'efficacité des CTA utilisées au Sénégal.

C'est ainsi que nous avons mené cette étude dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance à J28 des associations Artesunate-Amodiaquine (ASAQ), Artemether-Luméfantrine (AL) et Dihydro-Artemisinine-Piperaquine (DHAPQ) dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué chez les patients vus au niveau des postes de santé de Keur Socé (Ndoffane/Kaolack) et Kounkané (Vélingara).

Les objectifs secondaires étaient de :

- Mesurer la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) avant et après correction par PCR à J28 de ces trois combinaisons ;
- Mesurer la clairance de la parasitémie et la clairance de la fièvre dans les trois groupes de traitement ;
- Evaluer l'incidence des manifestations cliniques indésirables observées pendant et après traitement par les trois combinaisons.

Ainsi, 331 sujets ont été inclus (142 sujets dans le bras ASAQ, 142 sujets dans le bras AL et 47 dans le bras DHA-PQ). 316 patients ont été suivis jusqu'à J28 (135 dans le groupe ASAQ, 137 dans le groupe AL et 44 dans le groupe DHAPQ). 11 patients perdus de vue, 3 cas de violation de protocole et 1 retrait de consentement ont été observés en cours de suivi.

A l'inclusion les 3 groupes de traitement ont été comparables pour ce qui était des données socio-démographiques, cliniques et biologiques.

S'agissant des données socio-démographiques :

- L'âge moyen des patients était de 16 ans dans les groupes Artemether-Luméfantrine (AL) et Dihydro-Artémisinine-Pipéraquline. Dans le groupe Artésunate-Amodiaquine (ASAQ), l'âge moyen des patients était de 15 ans.
- La majorité des patients étaient de sexe masculin avec un *sex ratio* (H/F) de 1,5 dans le groupe AL, 1,24 dans le groupe DHAPQ et 1,45 dans le groupe ASAQ.

Pour les données cliniques et biologiques :

- La température axillaire moyenne à l'inclusion était de 38,2°C chez les patients du groupe de traitement AL et DHAPQ et 38°C chez les patients du groupe ASAQ.
- Dans les trois groupes de traitement les signes cliniques étaient dominés par la fièvre, les céphalées, les algies diffuses, les douleurs abdominales, les vertiges et les nausées.
- La parasitémie médiane était de 9018 trophozoites/ μ L de sang chez les patients du groupe AL. Par contre, la parasitémie médiane était moins importante chez les patients des groupes DHA-PQ et ASAQ avec respectivement 5920 trophozoites/ μ L et 6364 trophozoites/ μ L .

Cette étude a permis de montrer une bonne efficacité thérapeutique des trois médicaments. En ITT, la réponse clinique et parasitologique adéquate à J28 avant correction PCR était de 95,07% dans le groupe AL, 93,6% dans le groupe ASAQ et 93,6% dans le groupe DHAPQ. Deux cas d'échecs parasitologiques tardifs ont été notés respectivement dans les groupes AL et ASAQ. Aucun cas d'échec parasitologique n'a été noté dans le groupe DHAPQ.

En per protocole cette RCPA était de 100% dans le groupe DHAPQ. Par contre dans les groupes AL et ASAQ, la RCPA était de 98,5%.

Après correction par PCR, la réponse clinique et parasitologique adéquate en PP était de 100% dans les groupes DHAPQ et AL et de 99,2% dans le groupe ASAQ.

Les trois médicaments ont eu une action rapide sur les clairances thermique et parasitaire qui ont été obtenues à J3 dans les trois groupes de traitement.

Sur le plan clinique aucun évènement indésirable grave n'a été noté dans les trois groupes de traitement. Les effets secondaires notés étaient mineurs et ils étaient représentés par les douleurs abdominales, l'insomnie et la diarrhée.

Les résultats de cette étude ont permis de montrer que malgré la baisse de sensibilité des CTA notée en Asie, les combinaisons Artemether – Lumefantrine (AL), Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) et Dihydro-Artemisinine-Piperaquine (DHAPQ) restent toujours efficaces et bien tolérées dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au Sénégal.

A la fin de notre étude, il nous paraît opportun de formuler certaines recommandations :

A l'endroit du PNLP :

- Renforcer le système de pharmacovigilance ;
- Continuer à surveiller l'efficacité des CTA dans le traitement du paludisme ;
- Mettre en place d'autres sites de surveillance des CTA afin d'avoir une bonne cartographie de l'efficacité au niveau national ;
- Renforcer la sensibilisation sur le paludisme ;
- Améliorer et rendre plus accessibles les méthodes de diagnostic du paludisme afin de réduire la prise médicamenteuse source de résistance ;
- Améliorer le contrôle de la qualité des antipaludiques utilisés au Sénégal.

A l'endroit du personnel de santé :

- Prise en charge précoce et adéquate des cas de paludisme basée sur un diagnostic biologique par la GE ou le TDR et un traitement par les CTA ;
- Formation continue de tous les prestataires de santé dans la prise en charge du paludisme et de la surveillance de l'efficacité des CTA ;
- Assurer auprès des populations une bonne communication sur les moyens de prévention, les signes cliniques et la prise en charge du paludisme.

A l'endroit de la population générale :

- Consulter rapidement les structures sanitaires lors de la survenue de fièvre, de céphalées ou tout autre signe pouvant faire évoquer le paludisme ;
- Respecter les précautions et conseils des agents de santé ;
- Respecter les mesures de prévention particulièrement l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides.

Références bibliographiques

- 1- **Adoke Y, Grant D, Morses RK, Ambroise T, Myers L, John BR et al.** Artémether/Luméfántrine versus Dihydroartémisinine-Piperaquine for treating uncomplicated malaria. *Plos ONE*. 2008 Jun 3(6) : e2339
- 2- **Adjuik M, Agnamey P, Babiker A, Borrmann S, Brasseur P, Cisse M et al.** Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children: a randomised multicentre trial. *The Lancet*. April 2002; 359(9315):1365–1372.
- 3- **Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Milman J et al.** Efficacy of the RTS, S/ASO2A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children : randomized controlled trial. *Lancet* 2004 Oct 16-22 ; 364(9443) : 1380-3
- 4- **Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Milman J et al.** Efficacy of the RTS, S/ASO2A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children : randomized controlled trial. *Lancet* 2005 Feb 5-11 ; 365(9458) : 472-3
- 5- **Ambroise Thomas P.** Paludisme : physiopathologie, réceptivité, résistance innée. *Editions marketing-Ellipses/Aupelf*, 1991 ; 60-65
- 6- **Ambroise Thomas P, Pinel C, Pelloux M, Picot S.** Le diagnostic du paludisme : actualités et perspectives. *Cahiers Santé*, 1992 ; 3 : 280-284
- 7- **Association des enseignants et des praticiens hospitaliers de parasitologie et mycologie médicales (ANOFEL).** Paludisme. *C@mpus National de Parasitologie-Mycologie TICEM – UMVF*. 2006.
- 8- **Association des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale (APPIT).** Afrique, Manuel de maladies infectieuses pour l’Afrique :MalinTrop. *John Libbey Eurotex*. Paris : 2002 ; Pp 519-530.
- 9- **Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL).** Paludisme. *C@mpus National de Parasitologie-Mycologie TICEM – UMVF*. 2014. Disponible à l’URL <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>
- 10- **Beauvais P, Beauvais B.** Drépanocytose et paludisme, données actuelles. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1986 ; 43 : 279-282
- 11- **Bergal S, Nores J.M, Rosenheim M, Peignot J.F, Paraf F.** Paludisme: préparation aux certificats et aux concours de l’internat. *Editions specia*, 6/1986 N°5626

- 12- Boukary BS, Napo-Koura G, Kampitibe N.** Le paludisme congénital : considérations cliniques, parasitologiques et histologiques à propos de 200 cas colligés au CHU de Lomé et à l'hôpital KPALIME. *Bull. Soc. Path. Exo.* 1991 ; 84(5) : 448-57
- 13- Bourrée P, Tangaudeau P, Van NG.** Le paludisme. *Editions Dopamine SA*, 1993 ; *laboratoires Smith Kline Beechman*
- 14- Bourrée P.** Aide mémoire de parasitologie. *Edition Flammarion ; Paris ; 1994 ; p114*
- 15- Chipaux JP, Massougbodji A.** Note sur le passage transplacentaire de *Plasmodium falciparum* chez les parturients non fébriles en régions holoendémiques. *Bull. Soc. Path. Exo.* 1991 ; 84 : 458-64
- 16- Coulaud JP.** Paludisme : épidémiologie, étiologie, physiologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement et prévention. *Revue du praticien*, 1992 ; N°49 : p 1985-1990
- 17- Danis M.** Médicaments antipaludiques. *In paludisme Ellipses/Aupelf ; 1991 ; 131-147*
- 18- Davis R, Icke G.** Le paludisme. *RPH laboratory Med.* 1998-2002 *Edition Annette - 1998*
- 19- Diatta M.** Etude randomisée comparative pour mesurer l'efficacité et la tolérance de l'association Dihydroartémisinine-Piperaquine (Duo-Cotexin®) versus Artémether-Lumefantrine (Coartem®) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* au Sénégal. *Thèse Pharm. N°111 ; Dakar 2008*
- 20- Dondor AM, Nosten F, Yi P, Da D, Phyo A, Tarning J et al.** Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria. *N Engl J Med* 2009; 361:455-67.
- 21- Faye B, Kuété T, Barro CPK, Tine RC, Nkoa T, Ndiaye JL et al.** 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. *Malar J.* 2012 ; **11(1)**:433. Disponible à l'URL <http://www.malariajournal.com/content/11/1/433>
- 22- Faye B, Ndiaye JL, Dieng Y, Faye O, Gaye O.** Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Malar J.* 2007 ; **6(80)**. Disponible à l'URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1919387/>

- 23- Faye B, Ndiaye JL, Tine RC, Sylla K, Gueye A, Lô CA et al.** A Randomized Trial of Artesunate Mefloquine versus Artemether Lumefantrine for the Treatment of Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Senegalese Children. *Am J Trop Med Hyg.* Jan 2010; 82(1): 140–144. Disponible à l'URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2803524/>
- 24- Faye B, Offianan AT, Ndiaye JL, Tine RC, Toure W, Djoman K et al.** Efficacy and tolerability of artesunate-amodiaquine (Camoquin plus) versus artemether-lumefantrine (Coartem) against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: multisite trial in Senegal and Ivory Coast. *Trop Med and Int Health.* 2010; 15:608-613. Disponible à l'URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2010.02487.x/full#>
- 25- Faye SL, Ndiaye JL, Ba S, Gaye O.** Appropriation d'un nouveau protocole antipaludéen au Sénégal: Le Traitement préventif intermittent (TPI) couplé au Programme élargi de vaccination (PEV). *Sociologies, expériences de recherche.* Disponible à l'URL <http://sociologies.revues.org/3412>
- 26- Gargano N, David UD, Tommasini S, Bacchieri A, Corsi M, Bhattacharyya CP et al.** Therapeutic efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in India. *Malar J.* 2012, 11:233. Disponible à l'URL <http://www.malariajournal.com/content/11/1/233>
- 27- Gaye O.** Le point sur la chloroquinorésistance de *Plasmodium falciparum* au Sénégal. *Le caducée N° 14 juillet 2000 : 29-31*
- 28- Gaye O, Faye O, Bah IB, Diallo S, Diouf M, Ndiaye P et al.** Evolution de la chloroquinorésistance en zone urbaine : résultats d'enquêtes menées à Dakar et Pikine. *Ann. Soc. Belg. Trop., 1991 ; 71 : 319-330*
- 29- Gbotosh GO, Sowunmi A, Happi CT, Okuboyejo TM.** Therapeutic Efficacies of Artemisinin-Based Combination Therapies in Nigerian Children with uncomplicated *Falciparum Malaria* during Five years of adoption as first-Line treatments. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 ; 84(6):936-939. Disponible à l'URL <http://www.ajtmh.org/content/84/6/936.long>
- 30- Gentillini M.** Médecine Tropicale. *Médecine-science, Flammarion, 5^{ème} édition, Paris 1993*
- 31- Golvan YG.** Eléments de parasitologie médicale. *Edition Flammarion ; Paris ; 1983 ; p276*

- 32- Grante T, Bernasconi A, Erhart A, Gamboa D, Casapia M, Delgado C et al.** A randomized controlled trial to assess the efficacy of Dihydroartemisinin-Piperaquine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Peru. *Plos ONE*. 2007 Oct 31 ; 2(10) : el 101
- 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; 70(1):1-7.
- 34- Grivoyannis A, Maiga H, Niangaly H, Traore BO, Kodio A, Traore k et al.** In vivo selection of *Plasmodium falciparum* PFCRT K76 and PFMDR1 N86 alleles by Artemether-Lumefantrine in MALI. *Am J Trop Med Hyg*. 83(5), 328-328.
- 35-Guiguemdé TR, Sturchler D, Ouedraogo JB, Drabo M, Etlinger H, Douchet C et al.** Vaccination contre le paludisme: premier essai avec un vaccin antiparazoïte, le (NANP)₃-TT (RO 40-2361) en Afrique (Bobo-Dioulasso, Burkina Faso). *Bull Soc path exot*. 1990; 83(2):217-227.
- 36- Hommel M.** Physiopathologie des symptômes du paludisme : rôle des cytokines de la cytoadhérence, et de la prémunition. *Presse Med*. 1996 ; 25 : 70-76
- 37- Ibrahim ML, Sadou F, Daou M, Halima BM, Abani M, Halima Z et al.** Comparaison de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance des combinaisons Artemether-Lumefantrine et Artesunate-Amodiaquine au Niger. Disponible à l'URL : <http://www.malimedical.org/2016/1a.pdf>
- 38- Janssens B, Van Herp M, Goubert L, Chan S, Uong S, Nong S et al.** A randomized open study to assess the efficacy and tolerability of Dihydroartemisinin-Piperaquine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Cambodia. *Trop Med Int Health*. 2007 Feb ; 12(2) :251-9
- 39- Karema C, Fanello CI, Vanovermeir C, Van Geertruydem JP, Van Doren W, Ngamije D et al.** Safety and efficacy of Dihydroartemisinin/Piperaquine (Artekin) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Rwanda children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 2006 Dec ; 100(12) : 105-11
- 40- Karunajeewa H, Lim C, Hung TY, Ilett KF, Denis MB, Socheat D et al.** Safety evaluation of fixed combination piperaquine plus Dihydroartemisinin (Artekin) in Cambodian children and adults with malaria. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jan ; 57(1) : 93-9.

41-Maiteki SC, Jagannathan P, Yau MV, Clark DT, Njama MD, Nzarubara B et al. Safety and tolerability of combination antimalarial therapies for uncomplicated *falciparum malaria* in Ugandan children. *Malar J.* Juin 2008, 7:106. Disponible à l'URL <http://www.malariajournal.com/content/7/1/106>

42- Mayxay M, Thongpraseuth V, Khanthavong M, Lindegardh N, Barends M, Keola S et al. An open randomized comparison of artesunate plus mefloquine vs Dihydroartemisinin-Piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the Lao People's Democratic Republic (Laos). (ref3') *Trop Med Int Health.* 2006 Aug ; 11(8) : 1157-65.

43- Mayxay M, Khanthavong M, Chanthongthip O, Imwong M, Pongvongsa T, Hongvanthong B et al. Efficacy of artemether-lumefantrine, the nationally-recommended artemisinin combination for the treatment of uncomplicated *falciparum malaria*, in southern Laos. *Malar J.* Juin 2012, 11:184. Disponible à l'URL <http://www.malariajournal.com/content/11/1/184>

44- Mazier D. Le paludisme : cycle et biologie du *Plasmodium*. Ed. Merket. *Ellipses/Aupelf.*1991 : 25-346

45- Mens PF, Sarva P, Van Amsterdam SN, Venteeg L, Omar SA, Schalling HD et al. A randomized trial to monitor the efficacy and effectiveness by QT-NA of Artemether-Lumefantrine versus Dihydroartemisinin-Piperaquine for the treatment and transmission central of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in WesternKenya. *Malar. J ; 2008 Nov 18 ; 7 : 237*

46- Mouchet J, Carvevale P, Coosemans M, Fontenille D, Ravaonjana HC, Richard A. et al. Typologie du paludisme en Afrique. Cahier Santé. 1993 ; 3 220-238

47- Mouchet J, Carnevale P, Coosemas M, Julvez J, Manguin S, Richard-lenoble D et al. Biodiversité du paludisme dans le monde. Paris : *John Libbey Eurotext*; 2004.

48- Ndiaye JL, Faye B, Diouf MA, Kuété T, Cissé M, Seck PA et al. Randomized, comparative study of the efficacy and safety of artesunate plus amodiaquine, administered as a single daily intake versus two daily intakes in the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. *Malar J.* 2008; 7:16. Disponible à l'URL <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2875-7-16.pdf>

- 49- Ndiaye JL, Faye B, Gueye A, Tine R, Ndiaye D, Tchania C et al.** Repeated treatment of recurrent uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal with fixed-dose artesunate plus amodiaquine versus fixed-dose artemether plus lumefantrine: a randomized, open-label trial. *Malar J.* 2011 ; **10**(237) :1475-2875. Disponible à l'URL <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2875-10-237.pdf>
- 50- Ndiaye JL, Randrianarivelojosia M, Sagara I, Brasseur P, Ndiaye I, Faye B et al.** Randomized, multicentre assessment of the efficacy and safety of ASAQ – a fixed-dose artesunate-amodiaquine combination therapy in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J.* 2009; **8**:125. Disponible à l'URL <http://www.malariajournal.com/content/8/1/125>
- 51- Ndounga M, Mayengue PI, Casimiro PN, Loumouamou D, Basco LK, Ntoumi F et al.** Artesunate-amodiaquine efficacy in Congolese children with acute uncomplicated *falciparum* malaria in Brazzaville. *Malar J.* 2013; **12**:53 Disponible à l'URL <http://www.malariajournal.com/content/12/1/53>
- 52- Organisation Mondiale de la Santé (2006).** Situation du paludisme dans le monde en 1994. *Relevé épidémio. Hebdoma.* 1997; **72**(n°36) : 269-74-(n°37) : 227-83-(n°38):235-92
- 53- Organisation Mondiale de la Santé.** L'Organisation mondiale de la Santé lance une action d'urgence contre la résistance aux antipaludiques; *Communiqué de presse.* GENÈVE / PHNOM PENH : OMS, 2013. Disponible à l'URL http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/world_malaria_day_20130424/fr/index.html
- 54- Organisation Mondiale de la Santé.** Rapport 2012 sur le paludisme dans le monde. *Organisation mondiale de la santé.* Genève : OMS, 2012. Disponible à l'URL http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/report/fr/index.html
- 55- Organisation Mondiale de la Santé.** Paludisme. *Centre de médias, Aide-mémoire.* Genève : OMS, 2014. Disponible à l'URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>
- 56- Organisation Mondiale de la Santé.** Recommandation de politique générale de l'OMS: Chimio-prévention du paludisme saisonnier pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone de forte transmission saisonnière dans la sous-région du Sahel en Afrique. *Programme mondial de lutte antipaludique.* Genève : OMS, Mars 2012. Disponible à l'URL http://www.who.int/malaria/publications/atoz/smc_policy_recommendation_fr_032012.pdf?ua=1

57- Organisation Mondiale de la Santé. Rapport 2015 sur le paludisme dans le monde résumé.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205422/1/WHO_HTM_GMP_2016.2_fr_e.pdf?ua=1

58- Prince RN, Nosten F, Luxemburger C, Van Vugt M, Phaipun, Chongsuphajajaisiddi T et al. Artesunate-Mefloquine treatment of multi-drug resistant *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 Jan-Feb ; 92(1) :122

59- Prince RN, Hassugian AR, Ratcliff A, Siswantoro, Purba HLE, Kenangalen E et al. Clinical and Pharmacological Determinants of Therapeutic Reponse to Dihydroartemisinin-Piperaquine for drugs resistant malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 51, N°11 4090-4097(2007)

60- Programme National de Lutte contre le Paludisme. Plan stratégique de lutte contre le paludisme au Sénégal 2000-2010. Document Ministère de la Santé et de la Prévention Médicale Jan 2006

61- Programme National de Lutte contre le Paludisme. Bulletin de surveillance sentinelle du paludisme. *Doc Minist de la santé et de la prév med.* Sénégal : B.S.E.P/ PNLP ; 2013.

62- Programme National de Lutte contre le Paludisme. Rapport d'activité 2009. *RBMME/PNLP.* Sénégal : PNLP, Juin 2010.

63- Programme National de Lutte contre le Paludisme. Plan stratégique national 2011- 2015. *Doc Minist de la santé et de la prév med.* Sénégal : PNLP ; 2010. Disponible à l'URL http://www.africanchildforum.org/clr/policy%20per%20country/senegal/senegal_malaria_2011-2015_fr.pdf

64- Programme National de Lutte contre le Paludisme. Plan Stratégique de lutte contre le Paludisme 2016 – 2020. Disponible à l'URL <http://www.sante.gouv.sn/ckfinder/userfiles/files/pnlpsnp.pdf>

65- Qari SH, Shi YP, Goldman IF, Udhykumar V, Collins WE, Lal AA et al. Identification of *Plasmodium vivax-like* human malaria parasite. *The Lancet.* 1993; 341(8848):780–783. Disponible à l'URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/014067369390559Y>

66- Ramharter M, Florian KF, Schreier CA, Nemeth J, Von GI, S et al. Fixed-Dose Pyronaridine-Artesunate Combination for Treatment of Uncomplicated *falciparum* Malaria in Pediatric Patients in Gabon. *The Journal of Infectious Diseases.* Mai 2007; 198(6): 911-919.

67- Salissou A, Halima BM, Abani M, Adehossi E, Daou M, Boureima S et al. Efficacite et tolerance de l'association artemether lumefantrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au Niger. Disponible à l'URL : <http://www.ajol.info/index.php/jrsul/article/view/86842>

68- Sow D, Ndiaye JL, Sylla K, Ba MS, Tine RC, Faye B et al. Evaluation of the efficacy and safety of three 2-drug combinations for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal: artesunate-amodiaquine, dihydroartemisinin-piperaquine, and artemether-lumefantrine. Disponible à l'URL : http://www.jle.com/download/mst-305977-evaluation_de_lefficacite_et_de_la_tolerance_des_combinaisons_artesunate_am_odiaquine_dihydroartemisinine_piperaquine_et_artemether_lu--VxnO538AAQEAAG1TNFgAAAAE-g.pdf

69-Sylla K, Abiola A, Tine RC, Faye B, Sow D, Ndiaye JL et al. Monitoring the efficacy and safety of three artemisinin based-combinations therapies in Senegal: results from two years surveillance. *BioMedCentral*. 2013, **13**:598. Disponible à l'URL <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/598>

70- Tankpukdee N, Krudsood S, Thanachartwet W, Chalermrut K, Pengruksa C, Srivilairit S et al. An open randomized clinical trial of artemether versus Artesunate-Mefloquine in the treatment of acute uncomplicated *falciparum* malaria. *Shoueast Asian J Trop Med Public Health*. 2005 Sept ; **36**(5) : 1085-91

71-Tine RCK, Faye B, Sylla K, Ndiaye JL, Ndiaye M, Sow D et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of artesunate-mefloquine for the treatment of uncomplicated malaria in adult in Senegal: open randomized trial. *Malar J*. 2012. Disponible à l'URL <http://www.malariajournal.com/content/11/1/416>.

72- Trungt N, Tan B, Van Phuc D, Song JP. A randomized controlled trial of Artemisinin-Piperaquin vs Dihydroartemisinin-Piperaquine phosphate in the treatment of *falciparum* malaria. *Institut of malariology, Parasitologie and Entomologie-Quy Nhon, Ministry of Health, Vietnam*

73-Tshefu KA, Gaye O, Kayentao K, Thompson R, Bhatt MK, Sesay SSS et al. Efficacy and safety of a fixed-dose oral combination of pyronaridine-artesunate compared with artemether-lumefantrine in children and adults with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. April 2010;**375**: 9724, 1457–1467.

74-WERY M. Protozoologie Medicale. Paludisme ou malaria. *Édition de Boeck*. Chap.13. 1995. Disponible à l'URL <http://sites-test.uclouvain.be/stages-hygtrop/Wery/plasmodiums/jwery13.html>

75-Yavo W, Faye B, Kuete T, Djohan V, Oga SA, Kassi R et al. Multicentric assessment of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine compared to artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa. *Malar J.* 2011 ; **10**(198). Disponible à l'URL <http://www.malariajournal.com/content/10/1/198>

76-Zwang J, Ndiaye JL, Djimdé A, Dorsey G, Mårtensson A, Karema C et al. Comparing changes in haematologic parameters occurring in patients included in randomized controlled trials of artesunate-amodiaquine vs single and combination treatments of uncomplicated *falciparum* in sub-Saharan Africa. *Malar J.* 2012, **11**:25. Disponible à l'URL <http://www.malariajournal.com/content/11/1/25>

77-Zwang J, Olliaro P, Barennes PH, Bonnet M, Brasseur P, Bukirwa H et al. Efficacy of artesunate-amodiaquine for treating uncomplicated *falciparum* malaria in sub-Saharan Africa: a multi-centre analysis. *Malar J.* 2009; **8**(203). Disponible à l'URL <http://www.malariajournal.com/content/8/1/203>

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le Président du jury

Vu :

Pour le Doyen

Vu et Permis d'imprimer

Pour le Recteur, Président de l'Assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar
et par délégation

Le Doyen

SERMENT D'HIPPOCRATE

"En présence des maîtres de cette faculté et 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 de salaire au-dessus de mon travail.

Admis à 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 les crimes.

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

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

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