

Sommaire

INTRODUCTION.....
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE PALUDISME.....
I. DEFINITION.....
II. L'HISTORIQUE.....
II.1. La fièvre et les marais.....
II.2. Le cinchona et la quinine.....
II.3. Le Plasmodium et l'anophèle.....
II.4. Le DDT, la chloroquine et le paludisme.....
III. EPIDEMIOLOGIE.....
III.1. Agents pathogènes.....
III.2. Le vecteur.....
III.3. Le réservoir de parasite.....
III.4. La transmission.....
III.5. Le cycle parasitaire.....
III.5.1. La phase asexuée ou schizogonie.....
III.5.2. LA PHASE SEXUEE OU SPOROGONIE.....
III.6. Les faciès épidémiologiques.....
III.7. Les indicateurs épidémiologiques.....
III.7.1. Chez l'homme.....
III.7.2. chez le vecteur.....
III.8. La notion de seuil de pathogénicité.....
IV. LE PALUDISME DANS LE MONDE.....
IV.1. La répartition géographique.....
IV.2. Le Paludisme au Sénégal.....
V. LA PHYSIOPATHOLOGIE.....
V.1. Les effets généraux.....
V.2. Les effets sur les principaux organes.....
VI. L'IMMUNOLOGIE.....
VI.1. Les différents types d'immunité dans le paludisme.....
VI.2. La réponse immune.....
VII. ANATOMIE - PATHOLOGIE
VIII. LES ASPECTS CLINIQUES.....
VIII.1. L'accès de primo-invasion.....
VIII.2. Les accès intermittents.....

VIII.3.	Les formes graves.....
VIII.4.	Le paludisme viscéral évolutif.....
VIII.5.	La fièvre bilieuse hémoglobinurique.....
VIII.6.	Les autres formes cliniques.....
VIII.6.1.	Les formes selon le terrain.....
VIII.6.2.	Les formes associées.....
IX.	ASPECTS BIOLOGIQUES.....
IX.1.	Le diagnostic direct.
IX.1.1.	La goutte épaisse et le frottis.....
IX.1.2.	Le QBC (Quantitative Buffy Coat)
IX.1.3.	La réaction de Polymérase en Chaîne (PCR)
IX.2.	Le diagnostic indirect.
IX.2.1.	Les réactions séro-immunologiques.....
IX.2.2.	Les tests rapides.....
IX.2.3.	Les désordres biologiques non spécifiques.....
X.	LE TRAITEMENT.....
X.1.	Le traitement curatif.....
X.1.1.	Les antipaludiques.....
X.1.2.	La médication adjuvante.....
X.1.3.	Les schémas curatifs.....
X.2.	Le traitement prophylactique.....
X.2.1.	La chimioprophylaxie.....
X.2.2.	La lutte anti-vectorielle.....
X.2.3.	La vaccination
XI.	LA PRARMACORESISTANCE.....
XI.1.	Définition.....
XI.2.	Les mécanismes.....
XI.3.	Les facteurs favorisants.....
XI.4.	Les différents types et répartition de la pharmacorésistance.....
XI.4.1.	La Pharmacorésistance à la chloroquine.....
XI.4.2.	La Pharmacorésistance aux antifoliniques.....

XI.5. Les méthodes de mesure de la résistance.....	
XI.5.1. Le test in vitro.....	
XI.5.2. Les tests in vivo.....	
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....	
I. CADRE	
D'ETUDE.....	
I.1. La zone d'étude.....	
I.1.1. Aspects physiques.....	
I.1.2. Aspects humains.....	
I.1.3. Aspects économiques.....	
I.1.4. Caractéristiques socio-culturelles.....	
I.2. L'organisation du système de santé.....	
I.3. Organisation des postes de santé.....	
I.3.1. Le poste de santé de Taouey.....	
I.3.2. Le poste de santé de Gallo-Malick.....	
I.4. Place du paludisme dans la pathologie générale au niveau du district de Richard-Toll.....	
II. PATIENTS ET METHODES.....	
II.1. Patients.....	

II.2.	
Méthodes
II.3. Critères	
d'efficacité
II.4. Critères	
d'échec
II.5. Indicateurs
III. RESULTATS
III.1. Population d'étude
III.1.1. Distribution des patients selon l'âge
III.1.2. Distribution des patients selon l'âge et le sexe
III.1.3. Morbidité palustre
III.1.4. Répartition des 165 sujets retenus selon l'âge et le sexe
III.2. Etude Clinique
III.2.1. La température
III.2.2. Autres signes cliniques fonctionnels
III.3. Aspects parasitologiques
III.4. Les données biochimiques
III.5. Données thérapeutiques
III.5.1 Les traitements
III.5.2. Etude comparative des traitements par les 4 molécules
IV. DISCUSSION
IV.1. La morbidité palustre
IV.1.1. La place du paludisme dans la pathologie fébrile
IV.1.2. La répartition des malades selon l'âge
IV.1.3. Les aspects cliniques
IV.1.4. Les aspects biologiques
IV.2. Les aspects thérapeutiques
IV.2.1. Efficacité
IV.2.2. Tolérance

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....
BIBLIOGRAPHIE.....

INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie parasitaire mortelle qui pose un véritable problème de santé publique. Plus de 2 milliards de personnes sont exposées et annuellement, 300 à 500 millions de nouveaux cas sont répertoriés.

Le paludisme cause entre 2 et 4 millions de décès chaque année au rythme d'une victime toutes les 30 secondes.

Face à la gravité de la situation, les chefs d'Etats et de gouvernements de l'Afrique avaient décidé, lors du 33^e sommet de l'OUA en Juin 1997 à Hararé, de lutter avec plus de détermination contre cette maladie dévastatrice.

Ainsi, l'OMS avait introduit en 1997 « l'initiative Africaine pour la lutte contre le paludisme », appuyée en 1998 par la stratégie mondiale appelée « Roll Back Malaria », « faire reculer le paludisme ».

De par sa prévalence au Sénégal, ses multiples, conséquences sur le tissu social et économique, (baisse de la productivité par une diminution importante de la population active), les niveaux d'échecs élevés constatés avec la chloroquine et la limite des stratégies actuelles, le paludisme constitue un souci majeur pour l'état qui a mis en place une nouvelle politique de traitement et de prévention. Les combinaisons d'antipaludiques et le traitement préventif intermittent sont les nouvelles stratégies retenues. Les associations avec les dérivés de l'artémisinine sont considérées à l'heure actuelle comme les plus efficaces pour le traitement. L'association amodiaquine-Sulfadoxine pyriméthamine est retenue à titre transitoire et la sulfadoxine-pyriméthamine pour la prévention du paludisme pendant la grossesse. La monothérapie, du fait de la pression de sélection qu'elle entraîne, est de plus en plus déconseillée [89].

Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) a inscrit la recherche dans ses stratégies prioritaires ; les résultats des recherches devant aider à la prise de décisions.

C'est dans ce cadre que nous avons participé à une étude menée au niveau de deux postes de santé du district de Richard-Toll (Taouey et Gallo-malick) du 02 octobre au 08 décembre 2003.

Cette étude avait pour objectifs de :

- Evaluer la morbidité palustre.
- Evaluer l'efficacité et la tolérance des associations :
 - Artésunate – Amodiaquine (Arsucam*)
 - Artésunate – Méfloquine (Artéquin*)
 - Artemether – Lumefantrine (Coartem*)
 - Sulfadoxine – Pyriméthamine + Amodiaquine.

Ce travail est divisé en 2 parties : la première partie consacrée à un rappel sur le paludisme et la deuxième partie présente les résultats, la discussion et les recommandations.

PREMIERE PARTIE :
Généralités sur
LE PALUDISME

I. DEFINITION

Le paludisme est une maladie parasitaire due à la présence et à la multiplication dans l'organisme du sujet infesté de protozoaires du genre plasmodium déterminant une érythrocytopathie. Il est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique hématophage : l'anophèle femelle [64].

II. L'HISTORIQUE (79)

En Egypte, 1600 avant J-C, sont décrits sur des papyrus une symptomatologie associant frisson, fièvre et splénomégalie, ainsi que les mesures à prendre pour éviter l'entrée dans les maisons de « vapeurs provoquant des fièvres », de même que la relation entre les crues du Nil et l'apparition des fièvres intermittentes.

Au IV^{ème} siècle avant J-C, HIPPOCRATE a réalisé ses premières descriptions cliniques des fièvres palustres avec la triade classique «fièvre – frisson – sueur – » selon des séquences quotidiennes, tierces ou quartes.

II.1. La fièvre et les marais.

Au II^{ème} siècle avant J-C, 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 la liaison fièvre – marais (palus = marais).

Le terme italien de « MALARIA » (mauvais air en italien) traduit bien la liaison faite par les Italiens entre les fièvres et les miasmes véhiculés dans l'air.

II.2. Le cinchona et la quinine.

Ce sont les jésuites installés en Equateur qui remarquent que les mineurs indiens mâchaient l'écorce d'un certain arbre lorsqu'ils sentaient venir les frissons. Ils transfèrent cette information au PEROU où le nom de la princesse CINCHON qui en reçoit la bienfaisante action lors d'un accès fébrile, sera donné au genre botanique (cinchona). Cette écorce a été ensuite importée en Europe.

C'est en 1870, PELLETIER et CAVENTOU isolent le principe actif : la quinine.

II.3. Le Plasmodium et l'anophèle

En 1717, MORTON et GIOVANNI LANCISI décrivent le pigment produit par le parasite dans la rate et le cerveau sous forme de granulations foncées.

En 1879, AFANASIEV ajoute que le pigment semble contenu dans des corps protoplasmiques.

En 1880, LAVERAN, découvre le parasite du paludisme 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.

La distinction entre les espèces sera faite par GOLGI, MARCHIAFAVA et BIGNAMI en Italie.

Le rôle du moustique des marécages serait évoqué en 1717 par LANCISI. La preuve expérimentale de ce rôle sera apportée par ROSS en 1897.

Le cycle complet du parasite chez l'anophèle est décrit en Italie par BIGNAMI et GRASSI en 1898.

II.4. Le DDT, la chloroquine et le paludisme

Jusqu'en 1935, on se contentait de la quinine comme traitement du paludisme :

C'est un bon médicament, efficient et peu毒ique.

Avec les guerres, les difficultés d'approvisionnement en écorce de quinquina vont relancer la recherche thérapeutique.

Entre 1930 et 1940, la pamaquine (SCHULEMAN), la quinnacrine (MAUSSE et MIETSH) et la chloroquine (ANDERSAG) sont synthétisées.

Entre 1945 et 1950, BURCKHALTER découvre l'amodiaquine et la primaquine.

En 1939, MULLER décrit les propriétés insecticides du DDT (Dichlorophényl Trichloro Ethane).

Entre 1950 et 1970, l'Organisation Mondiale de la santé lance le programme global d'éradication du paludisme (le monde uni contre le paludisme).

Entre 1962 et 1970, l'apparition dans certaines régions du monde de souches de *plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine relance la recherche de nouvelles molécules actives mais les résultats sont assez décevants.

Sans que les phénomènes de résistance en soient la cause exclusive, l'échec de l'éradication est reconnu à partir de 1970. On parle alors de contrôler le paludisme.

III. EPIDEMIOLOGIE [4, 12, 19, 25, 40, 52, 53, 54, 66, 69, 70, 80, 88]

III.1. Agents pathogènes

L'agent pathogène est un protozoaire. Il appartient au :

- embranchement des *Sporozoa (Apicomplexa)*
- classe des *Haemosporidea*
- sous classe des *Coccidia*
- ordre des *Eucoccidiidae*
- famille des *Plasmodidae*
- genre *Plasmodium*

Il existe quatre espèces de plasmodium parasites de l'homme :

- ***Plasmodium falciparum*** : Elle est plus répandue dans les régions tropicales et intertropicales. Sa longévité dans l'organisme est habituellement inférieure à deux mois mais peut atteindre exceptionnellement une année. C'est l'espèce la plus redoutable, celle qui tue.
- ***Plasmodium vivax*** : Elle intéresse les zones plus tempérées. Sa durée de vie peut atteindre 3 ans. C'est l'espèce la plus répandue après *Plasmodium falciparum*.
- ***Plasmodium ovale*** : sa longévité et sa distribution géographique sont similaires à celle de *Plasmodium vivax*. Cependant c'est la plus rare des espèces plasmodiales.

- ***Plasmodium malariae*** : sa distribution géographique est plus limitée, en foyers dans les zones tropicales et subtropicales. Elle peut avoir une longévité de plusieurs dizaines d'années.

III.2. Le vecteur.

Le vecteur du paludisme est l'anophèle femelle. C'est un arthropode appartenant à :

- L'ordre des *Diptères*.
- Sous-ordre des *Nematocères*
- La famille des *Culicidae*.
- La sous-famille des *Anophelinae*.
- Genre *Anopheles*

On distingue actuellement 400 espèces d'anophèles décrites. Environ soixante parmi elles sont vecteurs du paludisme. En Afrique, les plus importants sont ***Anopheles funestus*** et ***Anopheles gambiae***.

Les anophèles femelles se reconnaissent par leurs appendices céphaliques : les palpes sont aussi longues que la trompe. Cette trompe est faite de différentes pièces buccales permettant de perforer la peau et d'aspirer le sang des mammifères. On les reconnaît également par leur position de repos oblique par rapport au support sur lequel elles sont posées.

La reproduction de l'anophèle exige du sang, de l'eau et de la chaleur. Cela explique le caractère permanent du paludisme en zone équatoriale constamment chaude et humide, et sa prévalence massive pendant la saison des pluies en zone tropicale.

III.3. Le réservoir de parasite

L'anophèle femelle et l'homme constituent le réservoir de parasite pour les 4 espèces plasmodiales pathogènes pour l'homme. Cependant, ***Plasmodium malariae*** a été aussi retrouvé chez le singe.

III.4. La transmission

L'hématozoaire est transmis dans les conditions naturelles, du sujet infesté avec ou sans signes cliniques au sujet réceptif, par la piqûre indolore d'un moustique vecteur, l'anophèle femelle, le soir et surtout la nuit. Une seule piqûre d'anophèle infectant est suffisante pour acquérir un paludisme.

La transmission par voie placentaire est possible.

La transmission peut être réalisée exceptionnellement par transfusion de sang parasité, provenant de donneurs plus ou moins anciennement infectés, apparemment sains, chez lesquels l'immunité acquise maintient la parasitémie à un faible taux. Ce mode de transmission est observé dans les paludismes post-transfusionnels et chez les toxicomanes.

• LES FACTEURS FAVORISANT LA TRANSMISSION

- **L'eau** : les eaux stagnantes constituent les gîtes larvaires. Les pluies qui entretiennent ces eaux participent à la multiplication des vecteurs et à l'endémicité palustre.
- **L'humidité** : elle influe sur la longévité du vecteur. Cette longévité diminue quand l'humidité baisse.
- **La température** : le cycle sporogonique nécessite une température minimale de 15° C pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae* et 22° C pour *Plasmodium falciparum*. La température optimale se situe autour de 27°C.
- **Les facteurs anthropiques** : Les modifications des couverts végétaux et la déforestation favorisent la multiplication des espèces vectrices dans les mares ensoleillées. Les modifications du réseau hydrographique (barrages et irrigations) entraînent la prolifération des vecteurs. Les conditions socio-économiques défavorables dues à la

pauvreté favorisent la transmission du fait de la promiscuité qui en découle. Le développement des transports et l'augmentation des mouvements de population facilitent la dissémination des vecteurs.

• LES FACTEURS DÉFAVORABLES A LA TRANSMISSION

- **L'altitude** : en Afrique, les altitudes « limites » de la transmission du paludisme varient selon les régions : moins de 2500m en région équatoriale ; 2000m dans le nord et le sud de l'Afrique ; 400m au Natal.
- **Le froid** : Les températures extrêmes pour le développement intrinsèque du Plasmodium dans l'anophèle sont respectivement de 16°C et de 18°C pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium falciparum*. Cela expliquerait l'absence des parasites dans les zones tempérées.
- **La sécheresse** : elle diminue voire supprime les gîtes larvaires d'*Anophèles*. La réduction de la pluviométrie s'accompagne de celle de l'abondance et du temps de présence du vecteur.
- **L'assainissement du milieu** : les travaux d'assainissement font disparaître les eaux stagnantes (gîtes potentiels) et favorisent l'écoulement des eaux, rendant ainsi les gîtes non productifs.

III.5. Le cycle parasitaire [25, 40, 48]

Les plasmodiums sont des parasites dixènes. Leur multiplication exige un hôte vertébré (l'homme) et un hôte invertébré (l'anophèle). Chez l'hôte vertébré se déroule la phase asexuée ou schizogonie. La phase sexuée ou sporogonie se déroule chez l'hôte invertébré.

III.5.1. La phase asexuée ou schizogonie

Elle se déroule en deux étapes :

- Une étape hépatique ou exo érythrocytaire ou schizogonie tissulaire qui est asymptomatique. Elle correspond à la phase d'incubation.
- Une étape sanguine ou érythrocytaire ou schizogonie érythrocytaire. Elle se traduit par les signes cliniques.

• LA SCHIZOGONIE TISSULAIRE

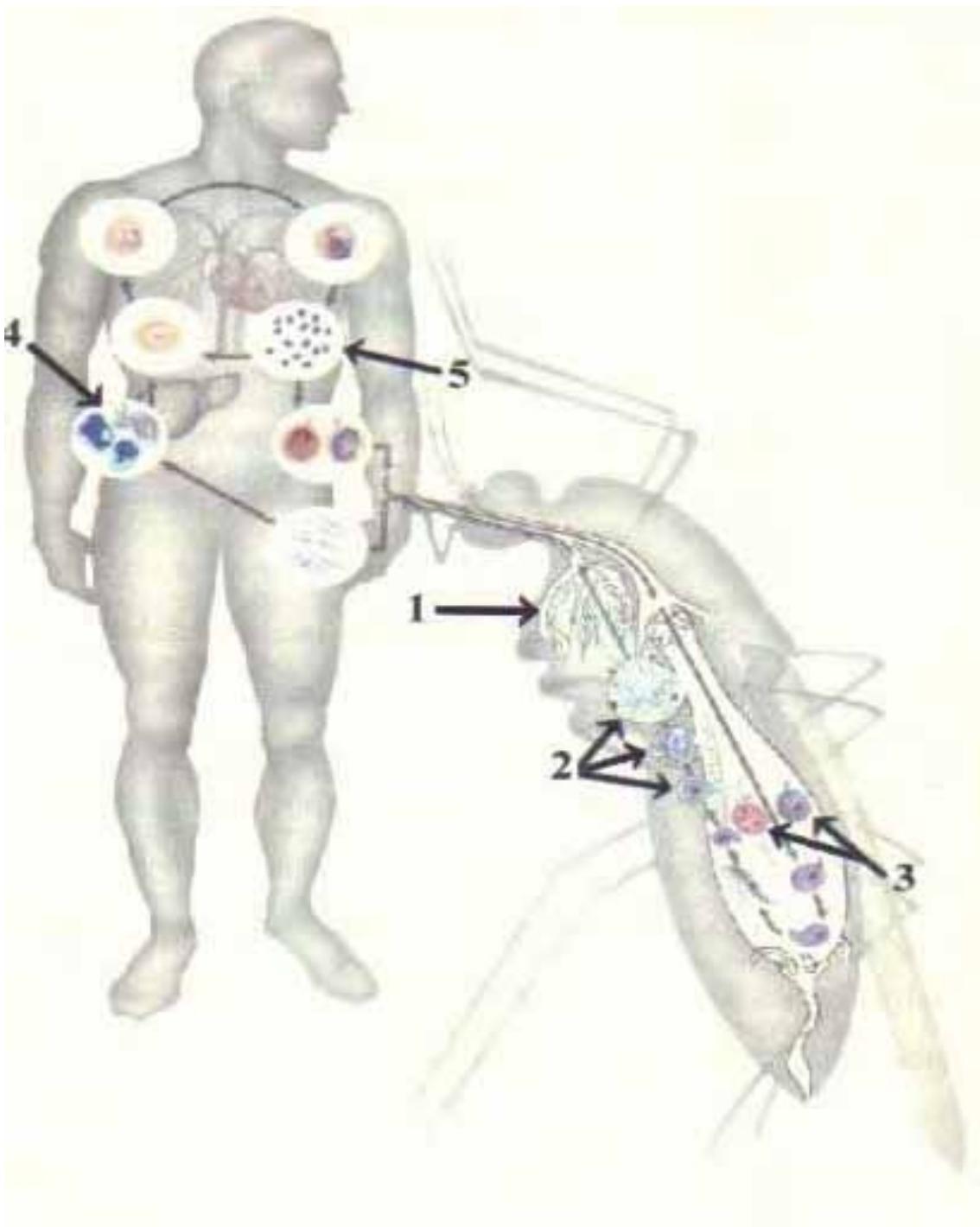
Le début de la phase asexuée est marqué par la piqûre de l'homme par l'anophèle femelle infestée. Par cette piqûre, elle injecte avec sa salive, des milliers de sporozoïtes fusiformes qui rejoindre la circulation sanguine.

Au bout de trente minutes, les sporozoïtes disparaissent du sang et envahissent les hépatocytes où se déroule la phase pré-érythrocytaire ou schizogonie tissulaire ou exo-érythrocytaire. Ils traversent le revêtement endothérial des capillaires sinusoïdes avant de pénétrer dans l'hépatocyte.

Dans l'hépatocyte, le sporozoïte qui était fusiforme se transforme en une cellule arrondie devenant ainsi un trophozoïte. Après une augmentation de volume, plusieurs endomitoses et condensations cytoplasmiques, le trophozoïte devient un schizonte intra hépatique ou « corps bleu » avec plusieurs noyaux uniformément répartis dans la cellule. Les « corps bleus » matures contiennent 10000 à 40000 noyaux.

L'éclatement du « corps bleu » libère de nombreux merozoïtes qui passent dans les capillaires sinusoïdes puis dans la circulation sanguine amorçant la phase endo-érythrocytaire ou érythrocytaire ou schizogonie érythrocytaire.

Certains corps bleus restent quiescents dans les hépatocytes pendant plusieurs années avant de continuer leur évolution. Ce sont des hypnozoïtes. Ils existent pour *plasmodium vivax* et *plasmodium ovale*. Ils sont responsables des accès de reviviscence.



6. Sporozoïtes dans les glandes salivaires
7. Oocystes sur les parois de l'estomac
8. Gamétocytes mâles et femelles
9. Phase hépatique
10. Libération des merozoïtes du foie. Ceux-ci pénètrent dans les hématies où les cycles sexué et asexué se poursuivent

Figure 1 : Cycle évolutif du Plasmodium [25]

- **LA SCHIZOGONIE ERYTHROCYTAIRE**

Le merozoïte ainsi libéré, pénètre par endocytose dans une hématie et prend une forme annulaire : c'est un trophozoïte jeune. Il augmente de taille et donne après plusieurs divisions de son noyau un schizonte mûr ou « corps en rosace » renfermant des merozoïtes disposés de façon régulière.

L'hématie parasitée éclate, libérant ainsi 8 à 32 merozoïtes nouveaux. Le merozoïte ainsi est apte à pénétrer dans une hématie pour y effectuer un nouveau cycle schizogonique.

L'éclatement du « corps en rosace » est contemporain à l'accès fébrile et chaque schizogonie érythrocytaire dure 48 heures pour *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* (fièvre tierce) et 72 heures pour *Plasmodium malariae* (fièvre quarte).

Certains merozoïtes, après plusieurs schizogonies sanguines vont donner naissance à des éléments sexués mâles et femelles appelés gamétocytes marquant ainsi le début du cycle sexué ou sporogonie qui ne pourra se poursuivre que chez l'anophèle.

III.5.2. La phase sexuée ou sporogonie

L'anophèle, lors d'un repas sanguin pris chez un sujet infecté, ingère avec le sang, des trophozoïtes, des schizontes et des gamétocytes.

Les éléments asexués (trophozoïtes et schizontes) sont digérés alors que les éléments sexués (gamétocytes) poursuivent leur développement.

Dans l'estomac de l'anophèle, le gamétocyte mâle donne plusieurs microgamètes.

Les gamétocyte femelle, ne subit aucun changement mais se débarrasse de son enveloppe érythrocytaire et devient réceptif : c'est le macrogamète ou gamète femelle.

L'un des microgamètes pénètre dans le macrogamète, les deux noyaux fusionnent. Il y a fécondation et formation d'un œuf diploïde mobile appelé ookinète.

Les œufs ainsi formés sortent activement de l'estomac, échappant ainsi au processus de digestion et deviennent des oocystes.

A l'intérieur de l'oocyste (situé sur la paroi externe de l'estomac), se forment des milliers d'éléments appelés sporozoïtes. L'éclatement de l'oocyste libère ces sporozoïtes qui gagnent les glandes salivaires du moustique.

L'anophèle devient alors infectant. Il contaminera un nouvel individu en lui inoculant lors d'un repas sanguin des milliers de sporozoïtes.

La durée du cycle sporogonique varie entre 10 et 40 jours en fonction de la température et de l'humidité de l'air d'une part et d'autre part de l'espèce plasmodiale.

III.6. Les faciès épidémiologiques [54]

Le faciès épidémiologique est une région ou un ensemble de régions où le paludisme présente dans ces manifestations pathologiques, des caractères communs liés aux modalités de transmissions du parasite. On distingue les faciès épidémiologiques primaires et des faciès épidémiologiques secondaires.

Parmi les faciès primaires, on décrit :

- **Le faciès sahélien** dans les zones de savane sèche et de steppe où la stabilité du paludisme est intermédiaire. La transmission est saisonnière courte.
- **Les faciès équatorial et tropical** dans les zones de forêt et de savane post forestière, où le paludisme est stable. La transmission est pérenne ou saisonnière longue. Toute la population est touchée et développe une « prémunition » pendant la prime enfance, ceci au prix d'une forte mortalité infanto-juvénile, les adultes étant ensuite peu touché par la maladie.
- **Les faciès désertique et montagnard**, où le paludisme est instable. L'irrégularité de la transmission empêche le développement d'une prémunition. Au cours de certaines années pluvieuses et / ou chaudes, des épidémies touchant presque toutes les classes d'âge peuvent survenir.

A l'intérieur de ces faciès primaires, on décrit des faciès secondaires qui sont sous la dépendance de facteurs naturels (décrues de cours d'eau, mares résiduelles, pentes de montagne).

L'action de l'homme peut être à l'origine de modifications du faciès primaire : déforestation, déboisement, manipulation du réseau hydrographique. On parle alors de facteurs anthropiques.

III.7. Les indicateurs épidémiologiques [12]

La fréquence et la répartition du paludisme dans une population sont appréciées par des indices parasitaires. La paludrométrie, l'étude de ces indices, permet de définir différents niveaux de transmission et d'endémicité qui sont des éléments indispensables pour l'élaboration des stratégies de lutte antipaludique. Ainsi on détermine :

III.7.1. Chez l'homme

- **L'indice plasmodique (IP)** : il représente le pourcentage de sujets examinés présentant des hématozoaires dans leur sang périphérique. Il renseigne sur le degré d'endémicité dans une collectivité. Chez l'enfant de moins de 1 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 porteurs de splénomégalie. Il est apprécié chez les sujets de 2 à 9 ans non soumis à une chimiothérapie. Il reflète les réinfections successives.
- **L'indice gamétocytaire** : il représente le pourcentage de sujets porteurs de gamétocytes dans la population humaine. Il indique le potentiel infectant de la population vis à vis des anophèles et donc le risque d'infectivité.
- **L'indice séro-épidémiologique** : il est déterminé par la moyenne géométrique des titres d'anticorps spécifiques obtenus chez des sujets donnés.

Les valeurs de ces différents indices déterminent les zones holo, hyper, méso et hypoendémiques.

Tableau I : Les différentes régions d'endémicité palustre

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

IP : indice plasmodique, **IS** : indice splénique

III.7.2. 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 femelles d'une espèce donnée chez lesquelles une dissection exécutée dans les 24 heures suivant la capture établit la présence d'oocystes dans l'estomac.

III.8. La notion de seuil de pathogénicité [18, 19, 80]

Tous les sujets vivants en zone de forte endémie sont porteurs à un moment donné de parasites. Cependant, seule une partie de ces sujets fera un accès palustre symptomatique, le plus souvent avec une parasitémie élevée. La notion de charge parasitaire au delà de laquelle l'infection à *Plasmodium falciparum* devient symptomatique ou fait craindre la survenue de formes graves est d'une importance capitale.

Toutefois, les seuils de pathogénicité sont difficiles à déterminer car ils varient en fonction de plusieurs facteurs : l'âge, le niveau d'immunité, l'importance de la

transmission et son caractère plus ou moins continu, les facteurs de réceptivité individuelle ou familiale.

Ce seuil a été estimé en zone lagunaire à 3000 parasites par mm³ par CHIPPAUX et coll. [18] en 1992. Il serait de 10000 par mm³ en zone de forêt.

Au Sénégal, TRAPE et ROGIER [80] l'ont estimé à Dielmo en zone holoendémique ; il varie en fonction de l'age entre 34500 trophozoïtes par microlitre chez les enfants de 1 an à 3000 par microlitre chez les sujet de 50 ans et plus.

IV. LE PALUDISME DANS LE MONDE [25, 53, 66]

IV.1. La répartition géographique

Le paludisme serait actuellement dans toutes les régions chaudes du monde et plus particulièrement dans ce que l'on appelle « *la ceinture de pauvreté du monde* ». Dans les zones tropicales, il est redoutable du fait de l'existence de *plasmodium falciparum* responsable du paludisme grave.

- **En Afrique**, le paludisme est très répandu dans la zone intertropicale où coexistent *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium malariae* et dans une moindre mesure, *Plasmodium ovale*.

Le paludisme est rare en Afrique du Nord où on rencontre surtout *Plasmodium vivax* qui est surtout retrouvé à Madagascar.

- **En Asie**, le paludisme sévit de façon intense avec une prédominance de *Plasmodium falciparum* et de *Plasmodium vivax*.

C'est dans les pays de l'Asie comme le Vietnam, le Laos, le Cambodge et la Thaïlande que se sont multipliées les souches résistantes de Plasmodium.

- **En Europe**, la maladie a été éradiquée. Cependant, le paludisme importé et le paludisme des aéroports sont de plus en plus fréquents du fait du nombre élevé des déplacements vers les pays tropicaux.

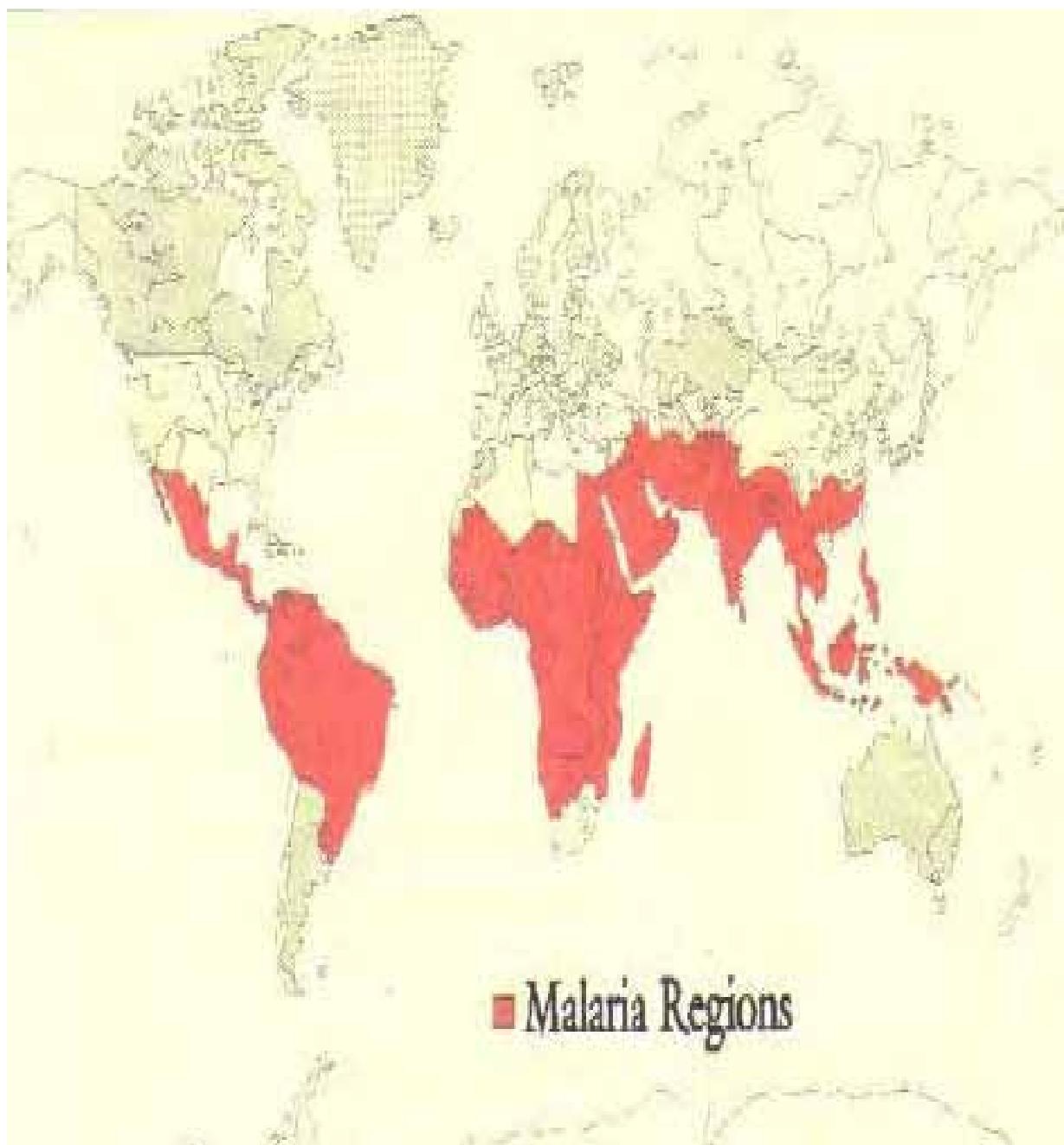


Figure 2 : Carte de distribution du paludisme dans le monde

- **En Amérique**, le paludisme est absent en Amérique du nord. Il est présent en Amérique centrale et du sud particulièrement au Brésil.
- **En Océanie**, certaines îles sont atteintes : la nouvelle Guinée, les îles Salomon, le Vanuatu.
D'autres sont totalement indemnes comme la Nouvelle Calédonie, Tahiti.

IV.2. Le Paludisme au Sénégal.

Au Sénégal, le paludisme sévit à l'état endémique. Cependant, suivant les situations écologiques, anthropiques et climatiques, les niveaux d'endémicité ainsi que les modalités de la transmission diffèrent.

Dans la majeure partie du territoire sénégalais, la transmission du paludisme s'effectue au cours de la saison des pluies et au début de la saison sèche, seule période où la densité des populations vectorielles est importante. Cette transmission est dite saisonnière et sa durée diminue du nord au sud. En fonction du faciès, elle dure 4 à 8 mois (faciès tropical) ou 1 à 4 mois (faciès sahélien). Son intensité varie en fonction de l'abondance de l'efficacité du vecteur. Cependant, dans les localités situées en zones marécageuses ou à proximité d'un cours d'eau permanent la transmission peut être permanente.

La faune anophélienne du Sénégal est composée de vingt (20) espèces dont 3 seulement assurent l'essentiel de la transmission : *Anophèles gambiae ss*, *Anophèles arabiensis* et *Anophèles funestus*.

Au Sénégal, *Plasmodium falciparum* représente plus de 80% des examens de sang positifs et est le seul responsable des cas de décès par le paludisme. Les deux autres espèces, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale* sont souvent rencontrées en association avec *Plasmodium falciparum* et représentent respectivement 1 à 15% et 1 à 5% des sujets infectés.

V. LA PHYSIOPATHOLOGIE [3, 86, 88]

V.1. Les effets généraux

La schizogonie exo-erythrocytaire ne donne lieu à aucune pathologie.

La schizogonie érythrocytaire provoque une anémie dans tous les organes par trois mécanismes différents.

- Des ralentissements circulatoires sont causés au niveau des capillaires par la perte d'élasticité des érythrocytes parasités. S'il s'agit de *Plasmodium falciparum*, l'adhérence des érythrocytes parasités à l'endothélium du réseau veineux post-capillaire pourra aller jusqu'à l'anoxie tissulaire.
- L'activité de multiplication du parasite entraîne la sécrétion du « tumor necrosis factor » (TNF) par les macrophages activés par les interleukines des lymphocytes T CD4. Le TNF jouerait un rôle dans la production des lésions vasculaires causant des nécroses hémorragiques.
- L'anémie s'installe progressivement due à l'hémolyse permanente.

V.2. Les effets sur les principaux organes

♦ Le Sang

Les érythrocytes sont détruits par les parasites qu'ils hébergent.

L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée dans le foie en bilirubine. L'excès est éliminé dans les urines (hémoglobinurie).

L'hémolyse brutale et massive est la cause du syndrome appelé « fièvre bilieuse hémoglobinurique ».

D'autre part, l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne). Le pigment accumulé dans le cytoplasme du schizonte est relargué dans le plasma lors de la libération des merozoïtes. Il est phagocyté par les macrophages et les histiocytes.

L'hémosidérine de couleur jaune sombre provient de la transformation de l'hémoglobine et de l'hémozoïne par les histiocytes.

Les thrombocytes, enfin, sont détruits par des mécanismes encore mal précisés.

♦ **Le foie**

La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue.

L'hypertrophie du SRE (cellules de Kupffer) chargé de la phagocytose des débris et des pigments arrive à obstruer les veines lobulaires. L'hépatomégalie est légère et ne survient qu'à la longue, chez les sujets qui ont fait des accès de malaria à répétition.

♦ **La rate**

L'augmentation de volume notée dans l'infection paludéenne est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes petits et grands, cellules réticulaires, macrophages).

L'érythrophagocytose est accélérée par deux phénomènes : activation des macrophages et fixation d'immunoglobulines sur la paroi des érythrocytes, infectés ou non.

On observe une rate congestive de consistance mole. Sa rupture est aisée à cause de la fragilité augmentée de la capsule.

Dans le « paludisme viscéral évolutif mineur », la splénomégalie est souvent massive et accompagnée de signes cliniques liés à l'anémie (adynamie, pâleur des conjonctives...).

♦ **Les reins**

La formation de complexes antigènes-anticorps et leur dépôt dans la membrane basale cause une surcharge du rein et une diminution de la capacité d'épuration de cet organe, déjà anormalement sollicité en cas d'hémolyse.

La thrombose des artéries des glomérules rénaux, l'anoxie des cellules des tubes contournés et l'apparition de signes de glomérulonéphrite sont des phénomènes souvent observés. Une dégénérescence locale est possible, pouvant aboutir à la néphrose.

Le blocage rénal par destruction massive des globules rouges est le danger principal de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

◆ **La moelle osseuse**

La lignée érythrocytaire est hypertrophiée pour compenser l'anémie. Les lignées leucocytaires sont peu perturbées. En cas d'infection à *Plasmodium falciparum*, des schizontes y sont retrouvés.

◆ **Le système nerveux central**

La schizogonie profonde de *Plasmodium falciparum* est à l'origine de complications redoutables dont le neuropaludisme.

Celle-ci consiste en des thromboses capillaires responsables de lésions vasculaires et hémorragiques, provoquant des altérations dégénératives des cellules nerveuses, entourées d'infiltrats cellulaires.

Plusieurs théories sont en présence pour expliquer ces phénomènes :

- Obstacles mécaniques sur la circulation micro-capillaire et veineuse à cause d'une déformabilité diminuée des érythrocytes parasités et de la formation de « rosettes » constituées d'un globule rouge parasité auquel adhèrent, par un mécanisme non élucidé, des érythrocytes normaux. Ces phénomènes causent une diminution du débit circulatoire et un coma métabolique réversible.
- Adhérence immunologique de globules rouges parasités à l'endothélium vasculaire post-capillaire causant des ralentissements circulatoires importants.

L'expression symptomatologique consistera en une hémiplégie ou des convulsions, des troubles thermorégulateurs avec hyperpyrexie, une altération progressive de la conscience si le cerveau entier est entrepris.

◆ **Le placenta**

Les villosités placentaires baignent dans de larges sinus où le sang maternel circule au ralenti. Les espaces entre les villosités sont un excellent refuge pour les globules rouges parasités par *Plasmodium falciparum*. L'accumulation des globules rouges parasités, collant les uns aux autres, détruits sur place, crée un appel de macrophages. Cet engorgement peut causer un blocage des espaces intervillosus et une thrombose placentaire. La diminution des échanges fœto-maternels est une des raisons pour lesquelles la chimioprophylaxie est préconisée chez la femme enceinte.

VI. L'IMMUNOLOGIE [88]

VI.1. Les différents types d'immunité dans le paludisme

♦ Immunité naturelle

Etat réfractaire d'un hôte vis à vis d'un parasite, relevant de la constitution génétique de l'hôte.

♦ Immunité acquise

Etat immunitaire, conférant une protection relative acquise progressivement (2 à 6 ans), provoqué et entretenu par la présence du parasite dans l'organisme de l'hôte. Il s'estompe après le départ de la zone d'endémie, peu après la disparition des parasites (12 à 24 mois).

♦ Immunité congénitale

Transmission à l'enfant d'immunoglobulines (Ig G) synthétisées chez la mère, par passage transplacentaire : le nouveau-né sera protégé pendant environ 6 mois contre les accès graves.

VI.2. La réponse immunitaire

Au cours de l'infection plasmodique, 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 de stade, d'où l'absence de protection croisée entre immunité anti-sporozoïte, anti-mérozoïte et anti-gamétozoïte.

De plus, il est étonnant de constater qu'une protection efficace contre les formes asexuées du sang n'est acquise, en zone d'endémie, qu'après plus de 6 ou 8 ans de contact avec les parasites.

C'est en effet vers cet âge que les densités parasitaires baissent de manière significative chez les enfants pourtant continuellement infectés. Une explication plausible serait que le parasite qui se succède chez l'enfant, suite aux multiples inoculations par le moustique, présente une diversité génétique énorme qui se traduit au niveau des schizontes sanguins par des contenus antigéniques différents (le polymorphisme antigénique).

VII. ANATOMIE PATHOLOGIE [12, 40, 49]

La réaction de l'organisme à l'infection plasmodiale est surtout une *hyperplasie réticulo-histiocytaire*, puis conjonctive.

La présence de pigments est aussi un fait assez caractéristique du paludisme. Ce pigment est retrouvé au niveau des leucocytes mélanifères, mais aussi au niveau des différents éléments du système réticulo-histiocytaire et notamment de la rate, du foie, du cerveau et dans beaucoup de viscères.

• La rate

Elle est friable, molle, foncée ou presque noire. A la coupe, les sinus sont gorgés de sang et d'érythrocytes parasités. Les macrophages contiennent du pigment malarique et des débris d'hématies parasitées.

• Le foie

Il est augmenté de volume et présente une congestion importante, une couleur gris foncée ou ardoisée et devient compact. Le foie présente une hyperplasie kupfférienne, une dilatation des sinusoides et souvent une surcharge biliaire.

• Les ganglions lymphatiques

Ils sont le siège d'une congestion et d'une hyperplasie parenchymateuse avec, dans les ganglions, des dépôts abondants de pigments (l'hémozoïne).

- **Le système nerveux**

Le cerveau et ses enveloppes sont oedémateux et hyperhémiés. Les capillaires sont dilatés, encombrés d'hématies parasitées et parfois thrombosés. On note des infiltrats péri vasculaires parfois hémorragiques ou nécrotiques

- **Les reins**

Ils présentent une turgescence des capillaires glomérulaires et interstitiels, qui contiennent des amas d'érythrocytes parasités. On note également une hyperplasie endothéliale et un épaississement irrégulier des membranes basales.

- **Le placenta**

Il montre dans la majorité des cas, une énorme concentration parasitaire. En effet, les globules rouges contenant des plasmodiums, sont préférentiellement retenus à ce niveau pour des raisons encore inconnues.

VIII. LES ASPECTS CLINIQUES [4,12,13,17,23,40,46, 70,71,76,79,85]

VIII.1. L'accès de primo-invasion.

Il survient chez le sujet non-immun : sujet neuf qui est transplanté dans une zone d'endémie ou l'enfant de 4 mois à 4 ans vivant en zone d'endémie.

- **La phase d'incubation** : elle dure entre 7 et 30 jours selon l'espèce infectante. Elle est presque toujours inférieure à 2 mois pour *Plasmodium falciparum*, parfois prolongée de plusieurs mois ou années pour *Plasmodium vivax*, *ovale* et *malariae*. Elle est cliniquement silencieuse.
- **La phase d'invasion** : elle est marquée par une fièvre continue, croissante, puis en plateau ou avec de grandes oscillations autour de 39 à 40°C. Elle s'accompagne d'un malaise général fait de céphalées intenses, de courbatures, d'arthralgies, de myalgies et de troubles digestifs (douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissement, diarrhée ou constipation). L'examen retrouve une langue saburrale, un bouquet d'herpès labial, une légère hépatomégalie douloureuse, une rate normale.

- **La phase d'état** : il y a une majoration des signes digestifs.

La guérison survient sous traitement rapide avec persistance de fébricule et d'asthénie.

Non traité, le malade peut guérir après plusieurs accès fébriles, mais le plus souvent, il évolue vers l'accès pernicieux.

VIII.2. Les accès intermittents.

Ils apparaissent plus ou moins longtemps après un paludisme de primo invasion ou lors des accès de reviviscence.

- **Le début** : il est parfois précédé de prodromes, toujours identiques pour un même malade : malaise, anorexie ou vomissement, céphalées.

Cependant, le début est souvent brutal en général en fin de journée ou la nuit.

L'accès dure entre 8 et 12 heures et se déroule en trois stades :

- **Stade de frisson** : il dure 1 à 2 heures, avec une sensation de froid intense, des frissons et des tremblements. La température atteint 39°C. L'examen retrouve une splénomégalie. La pollakiunie est fréquente.
- **Stade de chaleur** : il dure 3 à 4 heures. La température s'élève rapidement à 40°C ou plus, le pouls s'accélère. Ceci chez un malade au faciès congestif, avec des céphalées, des vomissements, des vertiges. La rate diminue de volume.
- **Stade de sueur** : Il dure 2 à 4 heures, avec une transpiration abondante baignant le malade, une défervescence thermique et une sensation de bien être. La rate est agrandie et douloureuse à la palpation.

Le rythme des accès est variable selon l'espèce plasmodiale : toutes les 48 heures pour *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* (fièvre tierce) et 72 heures pour *Plasmodium malariae* (fièvre quarte).

Parfois les accès sont quotidiens : on parle de fièvre double tierce, qui relèverait de deux cycles schizogoniques décalés de 24 heures.

VIII.3. Les formes graves.

VIII.3.1. L'accès pernicieux palustre

Il se définit au sens strictement non immun par l'existence de signes neurologiques aigus au cours d'un paludisme à *Plasmodium falciparum*. Il est essentiellement dû à *Plasmodium falciparum*. Il survient surtout chez les sujets non immuns soit brusquement, soit après d'autres manifestations cliniques palustres non reconnues comme telles ou dont le traitement est inadapté ou tardif ; Il réalise une encéphalopathie aiguë fébrile. C'est la forme maligne du paludisme.

La forme typique réalise un coma fébrile avec

➤ **Une fièvre atteignant 40°C.**

➤ **Des troubles neurologiques**

- Des troubles de la conscience allant de l'obnubilation au coma profond.
- Des convulsions : isolées ou répétées, généralisées ou non, réalisant au maximum un état de mal convulsif. Elles coïncident fréquemment avec l'acmé des clochers thermiques, mais sont différentes des convulsions hyperthermiques.
- Des troubles du tonus : avec souvent une hypotonie généralisée. Cependant une hypertonie permanente ou paroxystique peut survenir, traduisant une rigidité de décérébration ou de décortication.
- Une abolition des réflexes ostéo-tendineux.
- Des troubles psychiques : délire, confusion mentale, désorientation temporo-spatiale.
- Des troubles méningés : incitant à la ponction lombaire qui décèle une hyperlymphocytose avec hyperproteinorrhachie modérée.

➤ **Des manifestations viscérales** : splénomégalie, hépatomégalie, ictere, anémie, insuffisance rénale fonctionnelle.

Non traitée, l'évolution est presque toujours mortelle. En cas de traitement rapide et efficace, la guérison est rapide sans séquelles.

VIII.3.2. Les autres formes graves

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le paludisme grave se définit par la présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum* à l'examen sanguin et d'une ou plusieurs des dix (10) manifestations suivantes

- Coma stade II ou neuropaludisme.
- Convulsions généralisées répétées.
- Anémie grave : Ht 15 - 20 % ; Hb 5 - 6 g/dl
- Oligurie (diurèse à 400 ml/jour ou de 12 ml/kg/24h, créatinémie à 265 micromol /1).
- Oedème pulmonaire (ou syndrome de détresse respiratoire aiguë).
- Hypoglycémie 2,2 mmol/l ou 0,4 g/l.
- Collapsus cardio-vasculaire.
- Syndrome hémorragique (ou CIVD).
- Hémoglobinurie massive.
- Acidose sanguine (pH artériel à 7,25 ou HC03 à 15 mmol/l)

Il existe d'autres manifestations contingentes qui à elles seules ne suffisent pas pour définir l'accès palustre grave. Ce sont :

- Une obnubilation ou torpeur (coma stade I)
- Une parasitémie élevée (5 % chez le sujet non - immun)
- Un ictère clinique ou biologique (bilirubinémie à 50 mmol / 1 ou 30 mg / 1)
- Une hyperthermie à 40°C ou une hypothermie à 36°C

VIII.4. Le paludisme viscéral évolutif.

Il s'observe lors d'infestations parasitaires répétées et/ou, de plus en plus fréquemment, chez les sujets exposés à des infections par *Plasmodium falciparum* et se soumettant régulièrement à une prophylaxie par la chloroquine à laquelle, ces hématozoaires sont résistants. Tout se passe comme si l'expression aiguë, bruyante du paludisme était écrétée pour laisser place à une infection subintrante. C'est une forme subaiguë ou chronique de l'infection.

Le tableau associe :

- Une anémie parfois intense avec une pâleur, une asthénie, une dyspnée, un souffle anorganique, des oedèmes des membres inférieurs.
- Un subictère parfois
- Une splénomégalie majeure constante
- Une fébricule irrégulière à 38°C, parfois absent.
- Une altération de l'état général évidente : asthénie, anorexie, amaigrissement
- Un retard staturo-pondéral important chez l'enfant.

L'hémogramme montre une anémie importante avec leuconeutropénie et une vitesse de sédimentation augmentée.

La goutte épaisse révèle de façon intermittente la présence d'hématozoaires alors que le séro diagnostic décèle un taux élevé d'anticorps anti-palustre.

Des complications peuvent survenir à type d'infarctus splénique, rupture de rate ou l'évolution vers un accès pernicieux secondaire.

Sous traitement antipaludique, la guérison est lente mais spectaculaire.

VIII.5. La fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Elle survient chez les sujets vivant en zone d'endémie et se soumettant à une prophylaxie irrégulière par la quinine. Elle est devenue rare.

Actuellement, d'exceptionnels cas analogues ont été rapportés avec des traitements curatifs par l'halofantrine. Il s'agirait probablement d'un accident immuno-allergique.

En cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, la prise de méfloquine peut déclencher le syndrome.

Son début est brutal, marqué par un coup de barre lombaire, un frisson intense, suivi d'une fièvre. Le malade est angoissé, pâle et ictérique. Il existe une oligurie voire une anurie avec des urines rouge porto. Le collapsus apparaît. Tout ceci traduit une hémolyse massive intravasculaire aiguë.

VIII.6. Les autres formes cliniques

VIII.6.1. Les formes selon le terrain

- **Le paludisme de l'enfant** : Il est rare chez le nourrisson de moins de trois mois ensuite devient fréquent jusqu'à l'adolescence où les survivants sont prémunis. Son diagnostic est souvent difficile.
- **Le paludisme de la femme enceinte** : le paludisme est redoutable pour la mère et son enfant. Il peut être à l'origine d'avortement, accouchement prématuré, hypotrophie fœtale.
Il existe un risque de survenue d'un accès pernicieux, surtout dans les 3 derniers mois de la grossesse et dans les jours qui suivent l'accouchement.

VIII.6.2. Les formes associées

Plusieurs associations existent : Paludisme et amibiase, Paludisme et hépatite virale, Paludisme et Salmonellose, Paludisme dû à plusieurs espèces plasmodiales.

IX. ASPECTS BIOLOGIQUES [4, 12, 18, 25, 40, 87]

IX.1. Le diagnostic direct.

Il consiste en la mise en évidence de l'hématozoaire dans le sang périphérique. Il est réalisé par l'examen des prélèvements sanguins effectués avant tout traitement antipaludique et lors des pics fébriles.

IX.1.1. La goutte épaisse et le frottis

Avec un vaccinostyle, on pique le doigt préalablement désinfecté. On prélève une ou deux gouttes de sang sur une lame porte-objet dégraissée et on effectue :

- Un frottis mince par étalement monocellulaire, séché. Le frottis sera fixé à l'alcool méthylique.
- Une goutte épaisse par étalement sur une surface d'un centimètre carré, ce qui permet de réaliser la défibrination. L'étalement doit être d'une épaisseur à travers laquelle il soit possible de voir les caractères d'un journal. Cette goutte épaisse est séchée puis déshémoglobinisée par de l'eau neutre.

Le frottis et la goutte épaisse sont ensuite colorés par le May - Grunwald Giemsa.

Au microscope, on examine la goutte épaisse et le frottis en utilisant de l'huile à immersion ceci au grossissement X100.

Le frottis et la goutte épaisse permettent de faire respectivement l'identification de l'espèce et la numération afin de déterminer la parasitémie.

Ces deux types de prélèvement sont souvent associés pour le diagnostic biologique du paludisme.

IX.1.2. Le QBC (Quantitative Buffy Coat)

Il permet l'isolement et la concentration des hématies parasitées. Il ne permet pas une identification précise de l'espèce ni une numération des hématies parasitées.

On fait un prélèvement sanguin dans un tube orange contenant de l'acridine orange. L'examen se fait au microscope à fluorescence. Les plasmodiums éventuels apparaissent en couleur fluorescente.

Cette technique est plus sensible que la goutte épaisse : les parasitémies de moins de 50 parasites/ μ l sont décelables.

IX.1.3. La réaction de Polymérase en Chaîne (PCR)

C'est un processus d'amplification de l'ADN parasitaire utilisant des stades de dénaturation, d'hybridation et d'elongation du matériel génique. Elle permet de repérer un fragment de l'ADN parasitaire, même présent en quantités infime. Son coût élevé limite sa diffusion.

IX.2. Le diagnostic indirect.

IX.2.1. Les réactions séro-immunologiques

- L'immuno - diffusion
- L'immuno - enzymologie (ELISA)
- L'immuno - fluorescence indirecte
- L'hémaglutination indirecte

Ces examens sont utilisés pour la surveillance séro-épidémiologique

IX.2.2. Les tests rapides

Ces tests sont basés soit sur la sécrétion d'un antigène HRP II, soit sur la sécrétion d'une enzyme la LDH.

On fixe d'abord des anticorps au niveau d'une bandelette. Ensuite, on dépose une goutte de sang prélevée à la pulpe du doigt sur la bandelette. On fera la lecture 5 minutes après le dépôt de la goutte.

Si le sujet est infecté, la réaction antigène - anticorps se matérialise par l'apparition d'un trait rose quand le seuil d'antigène dans le sang est atteint.

C'est ce principe qui est utilisé dans le PARASIGHT et L'IMMUNO-CHROMATOGRAPHIE TEST, pour l'antigène HRP II, et le test optimal pour la LDH.

Ces tests sont utiles notamment dans les zones où il n'y a pas de microscope.

IX.2.3. Les désordres biologiques non spécifiques

Dans tous les cas de paludisme, une anémie hémolytique est présente. Cette anémie est normocytaire, le plus souvent normochrome, parfois hypochrome. Une thrombopénie est presque toujours observée. La fonction hépatique est souvent altérée de même que la fonction rénale.

X. LE TRAITEMENT [4, 5, 8, 12, 16, 21, 23, 24, 27, 35, 68]

X.1. Le traitement curatif

X.1.1. Les antipaludiques

X.1.1.1. Les schizonticides

X.1.1.1.1. Les schizonticides naturels

• La quinine

C'est un alcaloïde naturel extrait de l'écorce de quinquina. La quinine est le plus ancien des antipaludiques. Elle est à absorption et à élimination rapide. Elle agit sur toutes les formes asexuées érythrocytaires bloquant leur réplication par inhibition de l'ADN.

Indications : le traitement d'urgence du paludisme grave par voie parentérale et par voie orale dans le traitement de l'accès simple à *Plasmodium falciparum*.

Forme et Présentation : Elle est présentée sous forme de sels de quinine.

- Chlorhydrate de quinine : comprimé de 250 mg, 500 mg (Quinine Lafran*)
- Bichlorhydrate de quinine : Comprimés de 100 mg, 500 mg , suppositoires de 250 mg, 150 mg, ampoules de 125 mg, 500 mg (Quinimax*), ampoules de 100 mg, 200 mg et 400 mg (Quinimax, Paluject*).
- Formiate de quinine: ampoule de 500 mg (Quiniforme*).
- Acétasolate de quinine + Formiate de quinine : comprimés de 150 mg, 75 mg ; ampoules de 250 mg, 500 mg (Arsiquinoforme*).

Posologie : 25mg / Kg/jour de quinine base en trois prises espacées de 8 heures pendant 3 à 7 jours. La dose maximale autorisée chez l'adulte est de 1,5 à 2g/ jour.

Voie d'administration : orale ou parentérale en perfusion dans du sérum glucosé à 10% ou en intramusculaire.

Effets secondaires et tolérance : acouphènes, hypoacusie, nausées, vomissements, vertiges, allergie. L'injection de quinine non diluée peut provoquer une endophlébite. Quand elle est administrée rapidement, elle peut entraîner une hypotension artérielle voire un collapsus cardio-vasculaire. On peut également observer des troubles du rythme cardiaque dose-dépendant allant de l'allongement de l'espace QT à l'arythmie complète voire à l'arrêt cardiaque.

Contre-indications : les troubles de la conduction auriculo - ventriculaire, l'allergie à la quinine.

- **L'artémisinine (qinghaosu)**

Il est extrait des feuilles d'armoise chinoise connu sous le nom d'*Artémésia annua* ou armoise douce.

Son absorption digestive est moyenne. Il pénètre facilement et rapidement les hématies parasitées.

Il est indiqué dans l'accès pernicieux à *Plasmodium falciparum* et en zone de chloroquinorésistance.

Il est présenté sous forme

- **Artésunate (exemple Arsumax*)** : en comprimé de 50 mg. La posologie chez l'adulte est de 4 comprimés le 1^{ier} jour puis 2 comprimés par jour du 2^{ème} au 5^{ème} jour en 2 prises ; chez l'enfant 4 mg / kg le 1^{ier} jour puis 2 mg / kg du 2^{ème} au 5^{ème} jour.
- **Artéméther (exemple Paluther)** : présenté sous forme de soluté injectable en ampoules de 40 et 80 ml. La posologie chez l'adulte est 160 mg le 1^{ier} jour en 2 prises puis 80 mg / jour pendant 4 jours ou bien 160 mg / jour pendant 3 jours ; chez l'enfant 3,6 mg / kg en 2 prises le 1^{ier} jour puis 1,6 mg / kg Jour pendant 4 jours ou 3,2 mg / kg / jour pendant 3 jours. Ceci par voie intramusculaire.

X.1.1.1.2. Les schizonticides de synthèse

- **Les amino - 4 – quinoléines**

➤ **La chloroquine**

Indications : le traitement curatif des accès à *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium falciparum* chloroquine sensible et aussi en prophylaxie.

Présentation: comprimés dosés à 100 mg, 150 mg, 300 mg ; sirop à 5 mg par ml et ampoules injectables à 100 mg par 2 ml.

Posologie curative : 25 mg / kg en 3 jours soit 10 mg /kg /jour les 2 premiers jours puis 5 mg / kg le 3^{ème} jour.

Posologie en prophylaxie : 10 mg / kg / semaine pour les sujets concernés vivant en zone d'endémie. Pour les sujets neufs allant en zone d'endémie : 1 comprimé à 100 mg jour avant le départ à poursuivre 4 à 6 semaines après le retour.

Effets secondaires : troubles digestifs, signes cutanés à type de prurit, des troubles cardio-vasculaires (allongement de l'espace QT et une atteinte oculaire en cas de traitement prolongé).

Contre-indications : l'allergie à la chloroquine, l'existence d'une rétinopathie.

➤ **L'Amodiaquine**

Indications : le traitement curatif des accès simples et en prophylaxie chez les sujets neufs en zone de chloroquinorésistance.

Présentation : comprimés de 200 mg et 400 mg et poudre pour suspension buvable dosée à 50 mg pour 5 ml.

Posologie: 35 mg/ kg sur 3 à 5 jours: 15 mg/ kg le 1^{ier} jour, 10 mg/ kg le 2^{ème} et le 3^{ème} jour, en deux prises quotidiennes.

Effets secondaires : troubles digestifs bénins, troubles hépatiques graves et troubles hématologiques (agranulocytose).

- **Les amino - alcools**

➤ **La méfloquine**

Elle est active sur toutes les souches de plasmodium résistantes ou non à la chloroquine.

Indications : traitement des accès palustres simples avec suspicion de résistance et la prophylaxie au cours des séjours brefs (moins de 4 semaines) dans les pays de forte prévalence de résistance.

Présentation : comprimés dosés à 50 et 250 mg et en sirop de 100 mg.

Posologie curative : 25 mg kg en 3 prises espacées de 8 heures.

Posologie en prophylaxie : 250 mg / semaine chez l'adulte et 4 mg / kg semaine chez l'enfant.

Effets secondaires: céphalées, vertiges, troubles digestifs et du sommeil.

Contre - indications : la femme enceinte, l'enfant de moins de 15 kg et les antécédents de crise convulsive.

➤ **L'halofantrine**

Indication: les accès simples à *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistant.

Présentation : comprimé à 250 mg et en suspension buvable à 100 mg par 5 ml.

Posologie : 25 mg / kg à répartir en trois prises espacées de 6 heures.

Effets secondaires : troubles digestifs, troubles du rythme cardiaque.

Contre - Indication : la femme enceinte.

- **Les antifoliniques**

Ils empêchent la transformation de l'acide para amino-benzoïque en acide folinique, métabolite indispensable à la croissance du parasite intraglobulaire, par l'inhibition de l'hydrofolate réductase.

Cette classe thérapeutique comprend 2 principaux médicaments :

- Le proguanil : son action antimalarique est basée sur 3 caractéristiques
 - Schizonticide sanguin
 - Actif sur les formes âgées et sur les formes pré érythrocytaires de *Plasmodium falciparum*
 - Sporontocide empêchant la maturation de l'oocyste de l'anophèle.

Le médicament est présenté sous forme de comprimés dosés à 100 mg et à prendre après un repas à heure fixe.

Le proguanil est surtout utilisé dans la prévention du paludisme. Il est utilisé seul ou en association avec un autre antipaludique. La dose préventive est de 200mg/j/ chez l'adulte et de 100 à 150mg/jour chez l'enfant de 1 à 8 ans. La résistance au proguanil est rare.

- La pyriméthamine : elle possède une action schizonticide et sporontocide. Son absorption est lente. Elle est présentée sous forme de comprimés dosés à 50 mg et 25 mg. Elle est mieux adaptée en prophylaxie, elle est utilisée en curatif, en association avec d'autres antipaludiques.

- **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 synthèse de l'acide dihydrofolique.

Ils sont le plus souvent utilisés en association avec les antifoliniques, dans le traitement curatif des accès palustres à *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistant.

On distingue : les **sulfamides (sulfadoxine, sulfaméthopyrazine)** et les **sulfones (diamino-diphénylsulfone)**

X.1.1.2 Les associations schizonticides

- **Sulfadoxine - Pyriméthamine (Fansidar*)**

C'est l'association d'un sulfamide et d'un antifolinique.

Indication : cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* chloroquino résistant.

Présentation : comprimés de 500 mg de sulfadoxine et de 25 mg de pyriméthamine et ampoules injectables de 2 ml dosées à 400 mg de sulfadoxine et 20 mg de pyriméthamine.

Posologie : 3 comprimés en prise unique ou 2 ampoules en intramusculaire chez l'adulte et chez l'enfant 1/2 comprimé par 10 kg de poids en prise unique ou 1/2 ampoule en intramusculaire.

Cependant, des cas de résistance commencent à être signalés dans certaines zones (Afrique de l'Est, Thaïlande, Amérique du Sud).

- **Sulfone - Pyrimétramine (Maloprim*)**

Indication : prophylaxie du paludisme en zone de chloroquine - résistance à raison de 2 comprimés par semaine.

Présentation : comprimés dosés à 100 mg de diamino - diphénylsulfone (DDS) et de 12.5 mg de pyriméthamine.

- **Sulfadoxine – Pyriméthamine - Méfloquine (Fansimef*)**

Indication : traitement curatif dans les zones de polychimiorésistance.

Présentation : comprimés de 500 mg de sulfadoxine, 25 mg de pyriméthamine et 250 mg de méfloquine.

Posologie: un demi-comprimé pour 10 kg de poids.

- **Proguanil - Chloroquine (Savarine*)**

Indication : elle est utilisée en prophylaxie chez les sujets non immuns se rendant dans des zones d'endémie palustre.

Présentation: comprimés de 200 mg de proguanil et 100 mg de chloroquine

Posologie : un comprimé par jour à débuter avant le départ et à continuer 3 à 4 semaines après le retour.

▪ **Artremether - Lumefantrine (Coartem*)**

Il associe deux schizonticides sanguins l'arthémether, dérivé de l'artémisine et la luméfantrine.

Indication : les accès palustres dus à *Plasmodium falciparum* sensible ou résistant.

Présentation : comprimés dosés à 20 mg d'arthéméther et 120 mg de luméfantrine.

Posologie : - chez l'adulte, une prise unique de 4 comprimés au moment du diagnostic répété à 8, 24 et 48 heures après.

- chez l'enfant, de 5 à 15 kg de poids corporel, un comprimé au moment du diagnostic répété 8, 24 et 48 heures après. De 15 à 25 kg, deux comprimés en une prise unique répétée 8, 24 et 48 heures après.

Les effets secondaires : troubles du sommeil, palpitations, douleurs abdominales, vomissements, nausées, prurit, toux, asthénie.

Contre - indications : la femme enceinte et la femme allaitante.

▪ **Artésunate - Méfloquine (Artéquin*)**

Indication : les accès palustres dus à *Plasmodium falciparum* sensible ou résistant.

Présentation : comprimés dosés à 200 mg d'artésunate et 250 mg de méfloquine.

Posologie : 4 mg d'artésunate et 5 à 8 mg de méfloquine/kg/jour pendant 3 jours.

Les effets secondaires : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit.

Contre - indications : la femme enceinte et la femme allaitante

X.1.1.3. Les antibiotiques

Ils ont en général une faible activité schizonticide. Ce sont :

- Les tétracyclines, qui sont surtout utilisées en complément de la quinine en zone de chloroquine - résistance élevée.
- Les fluoroquinolones.
- Les macrolides.

X.1.1.4. Les gamétocytocides

Ils agissent en inhibant la transformation des gamétozytes du sang humain en gamètes chez le moustique.

Ils permettent de prévenir les rechutes.

Il s'agit des amino-8-quinoléines, ils sont cependant mal tolérés et ne sont plus utilisés.

X.1.2. La médication adjuvante

Elle est fonction des signes associés. Il peut s'agir

- Des antalgiques et antipyrétiques : paracétamol, acide acétyl salicylique.
- Des sérum glucosés et salés.
- Des anticonvulsifs : diazépam, phénobarbital.
- D'un antianémique : fer, acide folique
- Du sang, du plasma frais.
- Des macromolécules.
- De l'oxygénotherapie.
- De l'épuration extra rénale : dialyse péritonéale, hémodialyse.

X.1.3. Les schémas curatifs

▪ L'accès simple

Le médicament de première intention était la chloroquine jusqu'en septembre 2003. La posologie était de 25 mg / kg en 3 jours, 10 mg / kg le 1^{ier} jour, 10 mg kg le 2^{ème} jour et 5 mg / kg le 3^{ème} jour. La guérison clinique et parasitologique était obtenue en trois à cinq jours. En cas de chloroquine - résistance, on avait recours à la sulfadoxine pyriméthamine. En cas d'intolérance digestive, on utilisait les sels de quinine par voie parentérale à la dose de 25 mg / kg /jour pendant 3 à 5 jours.

Au Sénégal, le Programme National de Lutte contre le Paludisme a adopté depuis septembre 2003 un nouveau protocole devant les taux d'échecs cliniques à la chloroquine dépassant le seuil de 25 %.

Ce nouveau protocole préconise l'association Amodiaquine + Sulfadoxine Pyriméthamine à la posologie de 25 mg/kg de sulfadoxine et 1.25 mg/kg de pyriméthamine en une prise unique et 10 mg/kg/j d'amodiaquine pendant 3 Jours.

▪ L'accès grave

La quinine est utilisée en perfusion dans du sérum glucosé à 10 % à défaut à 5 %. La posologie est de 25 mg / kg / j répartis en 2 ou 3 perfusions quotidiennes ceci pendant 3 à 7 jours. La durée de la perfusion est de 4 heures et les perfusions sont espacées de 8 à 12 heures selon qu'on fait 3 ou 2 perfusions.

Si l'état du malade s'améliore, il est recommandé de faire le relais par l'association amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine per os à partir du troisième jour conformément au traitement du paludisme simple.

On peut utiliser également la quinine par voie intramusculaire quand l'administration en intraveineuse est impossible à la posologie de 8 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures jusqu'à ce que le malade puisse prendre l'association amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine par voie orale.

Le traitement adjuvant sera administré en fonction des signes associés.

X.2. Le traitement prophylactique [21]

X.2.1. La chimioprophylaxie

Elle a pour but de prévenir le paludisme chez un sujet sain. Le choix des molécules sera fonction de la sensibilité des parasites. Elle s'adresse aux femmes enceintes, aux sujets non immuns faisant des voyages en zone d'endémie et aux voyageurs en provenance des zones non endémiques.

Chez la femme enceinte, le traitement préventif intermittent (TPI) avec la Sulfadoxine-Pyriméthanine (SP) est préconisé à raison de 3 cp par prise aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse.

- * Aux sujets neufs se rendant en zone d'endémie

- L'association chloroquine (200mg) proguanil (100mg) : Savarine®

Elle est utilisée à la posologie d'1 cp/j la veille du voyage, poursuivie durant tout le séjour et pendant quatre semaines après le retour.

- La méfloquine est utilisée en prise hebdomadaire à jour fixe de 4mg/Kg ou de 1 comprimé à 250mg chez l'adulte.

Le traitement est entamé 10 jours avant le départ, poursuivi durant tout le séjour et pendant trois semaines après le retour.

X.2.2. La lutte anti-vectorielle

X.2.2.1. La lutte anti-lavaire

Elle vise à détecter et détruire les gîtes larvaires. Les différentes méthodes de lutte anti - larvaire sont :

- **La lutte physique** : elle repose sur le développement sanitaire et l'aménagement de l'environnement avec le drainage des marais, l'assèchement des points d'eau, l'assainissement.

- **La lutte biologique** : l'usage de poissons larvivores (le gambusia, le tilapia) l'usage de champignons et de bactéries (*Bacillus thruringiensis*).

- **La lutte chimique** : l'épandage d'un film d'huile minérale, de pétrole, de mazout ou d'insecticide de contact comme l'abate à la surface des eaux stagnantes pour asphyxier les larves.

X.2.2.2. La lutte contre l'anophèle adulte

Elle se fera par l'utilisation d'insecticide de contact

- **Les organochlorés** : le DDT (Dichlorophényl Trichloro Ethane), l'HCH (Hexachloro Cyclo Hexane).

Les insecticides sont ainsi soit pulvérisés, soit appliqués sur les murs des habitations ou sur les moustiquaires, permettant ainsi une protection contre les piqûres nocturnes.

On peut également utiliser les répulsifs en lotion, en aérosol ou crème.

L'aménagement des locaux par la pose de fins grillages aux ouvertures peut être utile.

- **Les organophosphorés** : le malathion et le fenithrition utilisés pour les pulvérisations intra domiciliaires.
- **Les pyréthrinoïdes** : utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires.

X.2.3. La vaccination [44]

L'induction d'une protection par l'injection d'antigène de plasmodium n'est pas encore au point. Cependant elle fait l'objet de recherches actives. Ainsi plusieurs essais vaccinaux ont été réalisés. Aucun n'a encore donné satisfaction. Un vaccin efficace serait le meilleur moyen de lutte contre paludisme.

▪ Etat de la recherche sur la vaccination

Trois types de vaccins sont à l'étude, selon que la cible soit le merozoïte, le sporozoïte ou le gamétozoïte.

En fin 2001, la " Malaria Vaccine Initiative " (MVI) avait annoncé 3 étapes clés dans son effort de réalisation d'un vaccin antipaludique pour les enfants des régions endémiques par 3 nouveaux projets. Ces projets se concentraient sur des antigènes de stade sanguin ayant le potentiel d'empêcher les maladies graves ou les décès dus au paludisme :

- Le développement des vaccins MSP-4 et MSP-5 qui ont montré des résultats prometteurs lors des essais pré-cliniques et sont considérés comme des cibles très appropriées pour des vaccins de protection des enfants.
- Le développement d'antigènes apicaux rhoptry (Rhoptry Apical Antigen/RAP-2) Le génome de *Plasmodium falciparum* a été décodé. Il contient quelques 25 millions d'unités d'ADN, encodant des informations pour environ 5600 gènes.
- Le développement et le test de deux vaccins de protéines de surface du merozoïte (Merozoïte surface Protein-2 / MSP-2). Une des formulations du MSP-2 faisait partie d'un vaccin semblant réduire la densité des parasites au moment de son évaluation de son évaluation chez les enfants atteints de paludisme en Papouasie - Nouvelle Guinée.

XI. LA PRARMACORESISTANCE [22, 26, 62]

XI.1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la pharmacorésistance est : « l'aptitude d'une souche des parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration d'un médicament anti-palustre employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées, mais comprises dans les limites de tolérance du sujet ».

XI.2. Les mécanismes

Les mécanismes spécifiques ne sont pas totalement appréhendés. On évoque la diminution de l'affinité des récepteurs érythrocytaires pour le médicament. Ce qui entraîne un déficit de la concentration du médicament dans la vacuole digestive.

XI.3. Les facteurs favorisants [17, 19]

Les facteurs incriminés dans l'apparition et la diffusion de la chimiorésistance du Plasmodium sont :

- **La pression médicamenteuse** : C'est le facteur essentiel qui entraîne la sélection des mutants.
- **Le degré d'immunité de l'hôte** : la résistance surviendrait plus vite dans les populations ayant une immunité plus faible.
- **Les mouvements de population** : ils permettent la dissémination des mutants résistants.
- **Le rôle du vecteur**: il favorise la dissémination des souches résistantes.

XI.4. Les différents types et répartition de la Pharmacorésistance [62]

XI.4.1. La Pharmacorésistance à la chloroquine

Elle constitue un véritable problème. Ceci d'autant plus que la chloroquine est non onéreuse et d'administration facile.

Cette résistance est retrouvée en Asie, du Vietnam à l'Inde et de la Malaisie à la Nouvelle - Guinée. En Afrique au sud du Sahara, la résistance est apparue partout mais elle est moins marquée à l'Ouest. En Amérique du sud, elle existe par endroit, dans la plupart des pays où le paludisme sévit.

Elle existe également, surtout en Asie où il est nécessaire d'augmenter les doses (25 à 30 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours) et d'y associer les cyclines pour venir à bout de certains accès cliniques.

Au Sénégal : la résistance a dépassé 25% dans plus de la moitié des sites sentinelles.

XI.4.2. La Pharmacorésistance aux antifoliniques

Elle existe partout par petits foyers et survient très rapidement après l'utilisation sur large échelle de la pyriméthammie ou des biguanides.

XI.5. Les méthodes de mesure de la résistance.

XI.5.1. Le test in vitro

Il apprécie l'efficacité d'un médicament sur le plasmodium en dehors de l'hôte. Il existe plusieurs tests :

- Le macrotest de RIECKMAN (1968)
- Le microtest de RIECKMAN (1978)
- Le microtest de TRAGER (1978)
- Le semi - microtest de DELORON et LE BRAS (1983)
- Le test isotopique de DESJARDINS (1978)

XI.5.2. Les tests *in vivo*

Ils consistent à administrer le médicament testé à des porteurs de plasmodium et à suivre chez eux la disparition des parasites.

La résistance se manifeste par la présence de parasites et de signes cliniques malgré l'administration de médicaments entre J₁ et J₁₄ ou j₂₈.

La parasitémie est évaluée sur goutte épaisse au minimum au troisième et septième jour.

Le contrôle est hebdomadaire entre le septième et le vingt huitième jour.

Le suivi clinique est effectué avec la même fréquence : il permet de distinguer l'échec parasitologique de l'échec clinique (persistance de parasites et de fièvre).

XI.5.2.1. La réponse au traitement est classée comme échec thérapeutique précoce (ETP)

Si le malade présente l'un des signes suivants au cours des trois premiers jours de suivi

- Apparition de signe de danger ou d'un paludisme grave les jours 1, 2 ou 3 en présence d'une parasitémie.
- Température axillaire supérieure à 37°5 C le jour 2 avec une parasitémie supérieure à celle du jour 0.
- Température axillaire supérieure à 37°5 C le jour 3 en présence d'une parasitémie.
- Parasitémie le jour 3 supérieure d'au moins 25% à celle du jour 0.

XI.5.2.2. La réponse au traitement est classée comme échec thérapeutique tardif (ETT)

Si le malade présente l'un des signes suivants pendant les jours 4 à 14 de la période de suivi :

- Apparition de signe de danger ou d'un paludisme grave en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce.

- Température axillaire supérieure ou égale à 37°5 C en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce.

XI.5.2.3. La réponse thérapeutique est classée comme réponse clinique satisfaisante (RCS)

Si le malade présente l'un des signes suivants au cours de la période de suivi (Jusqu'à J₁₄) :

- Absence de parasitémie le jour 14 quelle que soit la température axillaire, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce ou tardif.

- Température axillaire inférieure à 37°5 C avec ou sans parasitémie, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce ou tardif.

Avant il existait une ancienne classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui distinguait 3 niveaux de résistance :

- **La résistance de niveau 1 ou R I** : la parasitémie disparaît à jour 4 mais réapparaît entre jour 7 et jour 28.
- **La résistance de niveau 2 ou R II** : la parasitémie diminue de 75 % à jour 4 sans jamais s'annuler.
- **La résistance de niveau 3 ou R III** : la densité parasitaire ne diminue pas ou a tendance à augmenter après le traitement.

DEUXIEME PARTIE :
Travail EXPERIMENTAL

I. CADRE D'ETUDE

I.1. La zone d'étude

La Ville de Richard-Toll appartient au département de Dagana, compris dans la région de Saint-Louis. Elle est située au niveau de la vallée du fleuve Sénégal qui occupe les marges septentrionales du Sahel sénégalais. Celle-ci forme une grande entité naturelle dont la caractéristique dominante est la présence permanente de l'eau.

Le fleuve Sénégal prend sa source dans le Fouta-Djalon septentrional, parcourt d'est en Ouest environ 1800km avant d'atteindre son embouchure située au Sud de Saint-Louis.

Complexe alluvial gigantesque, cette vallée est le composé de plusieurs écosystèmes qui se sont mis en place grâce aux apports des différents affluents recensés dans les sections en amont du haut bassin.

Au niveau de la vallée du fleuve Sénégal, l'écosystème a été sensiblement modifié après les périodes de sécheresse. Actuellement, la biodisponibilité de l'eau y est plus importante du fait de la mise en service des barrages de Diamal et Manantali qui ont permis la réalisation d'importants programmes d'aménagements de périmètres irrigués pour l'agriculture.

Le paludisme y sévit selon le type hypoendémique. Il est instable dans le delta et de stabilité intermédiaire en marge du delta et dans la moyenne vallée.

I.1.1. Aspects physiques

Le district de Richard-Toll est composé de l'arrondissement de Ross-Bethio et de la commune de Richard-Toll. Il couvre une superficie de 2912 km² et est limité au Nord par la république Islamique de Mauritanie (dont il est séparé par le fleuve Sénégal), au sud par la région de Louga, à l'Est par l'arrondissement de Mbane et à l'Ouest par l'arrondissement de RAO.

Situé dans la zone soudano-sahélienne entre le 12° et le 16° parallèle de latitude Nord et entre le 15° et le 16° parallèle de longitude Ouest, le district se caractérise par un climat sub-aride avec une moyenne pluviométrique assez faible (moyenne décennale des précipitations de 1981 à 1990 estimée à 226mm/an).

Les vents de secteur Nord-Est sont chauds et secs pendant presque toute l'année. Le district comprend 2 zones distinctes.

- le Walo qui est une plaine alluviale du delta du fleuve Sénégal
- le Diéri qui est un espace sahélien.

Ces 2 zones situées respectivement au Nord et au Sud du district sont séparées par la route nationale N°2 qui traverse le district selon un axe Sud/Ouest – Nord/Est.

Le réseau hydrographique est très dense et est constitué par :

- le fleuve Sénégal qui longe la ville d'Est en Ouest ;
- le marigot Taouey ;
- le canal de Taouey reliant le fleuve Sénégal au lac de Guiers ;
- les canaux d'irrigation de la compagnie sucrière Sénégalaise (C.S.S).

I.1.2. Aspects humains

En 1996, la population totale du district, était estimée à 109.389 habitants soit une densité de 37 habitants au km².

Le taux d'accroissement moyen annuel est l'un des plus importants du pays et est de 7,96%. Cette expansion démographique assez forte est le résultat de deux phénomènes.

- l'implantation de la CSS ;
- la mise en valeur du Delta du fleuve avec l'implantation de nombreux aménagements hydro-agricoles qui ont attiré beaucoup de populations.

La population est à majorité jeune car la tranche d'âge de 0 à 14 ans est de 46%, celle de 15 à 64 ans représente 43% et celle de 65 et plus 11%.

I.1.3. Aspects économiques

La ville de Richard-toll est le siège de la plus grande industrie agricole du pays (C.S.S), d'une usine de fabrication de tuyaux et d'autres matériaux dénommée « Industrial Drip Irrigation Systems » (I.D.I.S) et d'une usine de décorticage de riz de la société d'Aménagement et d'Exploitation des terres du Delta (S.A.E.D).

Plusieurs entreprises d'aménagement des terres pour l'agriculture se sont également implantées dans la zone. La culture du riz est dominante, les cultures maraîchères sont aussi largement pratiquées.

Par ailleurs, la pêche, l'élevage, le commerce occupent une place de choix.

Tous ces facteurs expliquent l'existence à Richard-toll d'une main d'œuvre massive venant de toutes les régions du pays voire même des pays limitrophes, mais aussi le développement des échanges commerciaux.

I.1.4. Caractéristiques socio-culturelles

Au point de vue composition ethnique, on note une prédominance des Ouolofs avec 50%, suivis des Pulaars qui représentent 40%.

Diolas, Sarakolés, Sérères, Bambaras et Mandiaks sont également présents mais en minorité.

L'islam est la religion la plus pratiquée.

I.2. L'organisation du système de santé

Le district comporte :

- un centre de santé ;
- 15 postes de santé ;
- 19 cases de santé et maternités rurales ;
- un ensemble de structures privées (cabinet médical, cabinet dentaire, service médical de la C.S.S et pharmacies).

Le centre de santé est la structure de référence du district chargé de la prise en charge des cas référés par les postes de santé. Il est implanté dans la ville de Richard-Toll et est dirigé par un médecin-chef qui est secondé par un adjoint.

Ce centre dispose d'un bloc opératoire fonctionnel à la maternité et bénéficie également de l'appui logistique du programme Espoir qui joue un rôle important dans la lutte contre la Bilharziose.

Parmi les 15 postes de santé que comporte le district, 3 seulement se trouvent au niveau de la commune; les 12 autres se trouvent tous en milieu rural. Ces postes de santé sont sous la direction d'infirmiers et d'agents sanitaires.

Les cases de santé et maternités rurales qui constituent les structures communautaires sont retrouvées au niveau de certains villages et leur implantation tient surtout à la volonté des villageois. Elles sont dirigées par des agents de santé communautaire et par des matrones. Les structures privées jouent également un rôle important puisqu'elles prennent en charge une partie de la population la plus favorisée économiquement.

La présente étude a été menée au niveau de deux postes de santé : Taouey et Gallo-Malick du 02 octobre au 08 décembre 2003.

I.3. Organisation des postes de santé

I.3.1. Le poste de santé de Taouey

Le personnel est constitué de :

- * Un infirmier chef de poste
- * Quatre matrones chargées des accouchements et des gardes
- * Deux agents de santé communautaire chargés des vaccinations et injections
- * Deux agents chargés de la pharmacie et de la vente des tickets de consultation.
- * Un gardien.

Ce poste a sous sa juridiction une population de 4500 habitants

I.3.2. Le poste de santé de Gallo-Malick

Le personnel est constitué de

- * Un infirmier chef de poste

- * Trois matrones chargées des accouchements et des gardes
- * Deux aides soignants
- * Deux agents de santé communautaire chargés des vaccinations et injections
- * Deux agents chargés de la pharmacie et de la vente des tickets de consultation.

Ce poste couvre une population de 3685 habitants.

I.4. Place du paludisme dans la pathologie générale au niveau du district de Richard-Toll

Le paludisme constitue la première cause de morbidité au niveau du district. En 1996, la part du paludisme dans la pathologie générale était estimée à 15,76%. Il est suivi de la bilharziose et des maladies de la peau avec respectivement 7,85% et 5,06%.

Tableau II : Principales affections et leur part dans la pathologie générale

Affections	Nombre de cas	Pourcentage
Paludisme	8563	15,76
Bilharziose	4266	7,85
Maladies de la peau	2751	5,06
Diarrhées	2109	3,88
Plaies et traumatismes	1799	3,31
Maladies respiratoires	1612	2,96
Parasitoses	1444	2,65
Maladies des yeux	1022	1,88
Hypertension artérielle	595	1,09
Rougeole	11	0,02
Autres	31221	55,54

II. PATIENTS ET METHODES

II.1. Patients

Le recrutement est fait en collaboration avec l'infirmier chef de poste qui nous envoyait tous les patients présentant des signes cliniques évocateurs du paludisme.

Les patients devraient répondre aux critères d'inclusion de l'OMS WHO/ 2001.

Enfants d'un poids égal ou supérieur à 5kg ; adolescents et adultes.

- Une mono infection à *Plasmodium falciparum* et une parasitémie supérieure à 1000 parasites asexués par micro litre de sang.
- Une fièvre contemporaine ou dans les 24 heures précédentes.
- Autres signes évocateurs.
- Le consentement du patient ou de son accompagnant.

Les critères d'exclusion étaient :

- * Présence de signes de danger et / ou signes graves de paludisme
 - Impossibilité de boire ou de téter pour les enfants nourris au sein
 - Vomissements (>ou= trois fois dans les 24 heures précédent la visite)
 - Convulsions au cours de la maladie actuelle (> 1 en 24 h)
 - Etat d'inconscience jusqu'au paludisme neurologique (coma)
 - Incapacité de s'asseoir ou de se tenir debout
 - Détresse respiratoire
 - Anémie sévère, hématocrite <15% ?
- * Autres maladies sous-jacentes (cardiaque, rénale, hépatique, malnutrition sévère).
- * Allergie aux médicaments utilisés
- * Une prise de médicament considéré comme efficace dans les 72 heures précédentes.
- * Femmes enceintes

II.2. Méthodes

C'est une étude descriptive randomisée portant sur l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des associations artésunate-amodiaquine, artésunate-méfloquine, arthéméther-luméfantrine, amodiaquine-sulfadoxine-pyriméthamine.

Une liste de randomisation a été établie avec un effectif de 50 patients pour chaque association répartis entre les deux postes de santé.

L'objet de l'étude est expliqué à chaque patient recruté et aux parents ou accompagnateurs s'il s'agit de mineurs pour obtenir leur consentement.

Pour chaque patient, il est établi un formulaire donnant des renseignements sur son état civil, son adresse complète, la date d'inclusion, le médicament-test, l'âge, le poids, le sexe, les antécédents médicaux, l'évolution clinique et parasitologique du traitement les effets secondaires éventuels.

Un examen clinique est effectué avec prise des constantes : température axillaire, tension artérielle, pouls, poids.

Les posologies sont :

- Sulfadoxine-pyriméthamine-amodiaquine : ½ cp SP pour 10 kg en prise unique
10mg / d'amodiaquine /jour pendant
3 jours
- Artésunate-amodiaquine : (Arsucam*) 4mg/ kg d'artésunate/jour pendant
3 jours.
10mg/kg d'amodiaquine / jour
pendant 3 jours.

Arsucam* présente 3 dosages :

- **Arsucam* avant 7 ans :**
3 comprimés d'Artésunate 50mg et 3 comprimés d'Amodiaquine chlorhydrate 200mg (soit 153mg d'amodiaquine base). Boîte de 1 blister.
Posologie : 1 cp d'artésunate et 1 cp d'amodiaquine/j pendant 3 jours.

- **Arsucam*** 7 à 13 ans :

6 comprimés d'Artésunate 50mg et 6 comprimés d'Amodiaquine chlorhydrate 200mg (soit 153mg d'amodiaquine base). Boîte de 1 blister.

Posologie : 2 cp d'artésunate et 2 cp d'amodiaquine/j pendant 3 jours.

- **Arsucam* après 13 ans :**

12 comprimés d'Artésunate 50mg et 12 comprimés d'Amodiaquine chlorhydrate 200mg (soit 153mg d'amodiaquine base). Boîte de 1 blister.

Posologie : 4 cp d'artésunate et 4 cp d'amodiaquine/j pendant 3 jours.

- Artésunate-méfloquine : (Artéquin*) 4mg/ kg jour d'artésunate pendant 3 jours.
5-8mg/ kg/ jour de méfloquine pendant 3 jours.
 - Artemether-Luméfanthrine : (Coartem* 4doses)
Adultes : 4 cp au moment du diagnostic.
4 cp 8h après, 4 cp 24h après et 4cp 48h.
Enfants : 5-14kg : 1cp, 1cp 8h, 1cp 24h, 1cp 48h
15-24kg : 2cp, 2cp 8h, 2cp 24h, 2cp 48h
25-34kg : 3cp, 3cp 8h, 3cp 24h, 3cp 48h

Après inclusion, une 2^{ème} goutte épaisse était réalisée pour mesurer la parasitémie. La coloration était faite au Giemsa et les lectures portaient sur 200 leucocytes. La parasitémie était exprimée par la formule :

$$DP = \text{Nombre de parasites} \times 8000/200$$

Une goutte de sang était recueillie à J₀ sur un papier filtre chez tous les patients pour le génotypage qui sera effectué ultérieurement. Un prélèvement identique était effectué en cas d'échec thérapeutique.

Chez 25% des malades tirés au sort un dosage des transaminases(ASAT , ALAT) et de la créatinine était effectué à J₀, J₁₄ et J₂₈

Les médicaments étaient administrés sous la supervision directe du médecin. La même dose était administrée en cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise.

La moitié de la dose était administrée si les vomissements survenaient après les 30 premières minutes.

L'examen clinique était refait à J₁, J₂, J₃, J₇, J₁₄, J₂₁ et J₂₈ avec contrôle de la température axillaire. Tous les signes cliniques étaient notés.

Des gouttes épaisses de contrôle étaient effectuées à J₁, J₂, J₃, J₇, J₁₄, J₂₁ et J₂₈.

Tableau III : Planning du suivi des patients inclus

	J₀	J₁	J₂	J₃	J₇	J₁₄	J₂₁	J₂₈
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X
Traitement	X	X	X					
GE+Frottis	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochimie	X					X		X
Consentement éclairé	X							
Fin de l'étude								

II.3. Critères d'efficacité

L'efficacité du traitement est appréciée par :

- * L'absence des parasites et des signes cliniques à J₇, J₁₄ et J₂₈ ;
- * Le temps de disparition des parasites ;
- * Le temps de disparition de la fièvre.

II.4. Critères d'échec

L'échec thérapeutique précoce sera déclaré chez les patients :

- * Présentant des signes de danger entre J_1 et J_3 accompagnés d'une parasitémie ;
- * Présentant une température axillaire supérieure à 37°C accompagnée d'une parasitémie à J_3 ;
- * Présentant une parasitémie à J_3 supérieure de 25% à celle de J_0 ;
- * Présentant une parasitémie à J_2 supérieure à celle de J_0

On classera comme échec thérapeutique tardif les patients :

- * Présentant des signes de danger entre J_3 et J_{28} accompagnés d'une parasitémie ;
 - * Présentant une parasitémie et des signes cliniques, température axillaire supérieure à $37,5^{\circ}\text{C}$ entre J_3 , J_{14} et J_{28} ;
- on classera en échec parasitologique
- * Présentant des parasites à J_{14} et J_{28} sans signes cliniques.

Les patients présentant des échecs cliniques recevront un traitement par la quinine à la posologie de 25mg/Kg/jour pendant trois à sept jours par voie parentale.

Ils feront l'objet de contrôles cliniques et biologiques durant les 7 jours suivant l'administration de la quinine.

II.5. Indicateurs

Critère de jugement principal

- * L'absence des parasites et des signes cliniques à J_7 , J_{14} et J_{28} .

Critères secondaires

- * Le temps de disparition des parasites
- * Le temps de disparition de la fièvre
- * Les critères de la tolérance :
 - Au plan clinique l'absence d'effets indésirables
 - Au plan biochimique : l'absence de modification des paramètres biochimiques.

III. RESULTATS

III.1. Population d'étude

Durant notre étude, 1173 patients fébriles ou présentant des signes présomptifs de paludisme ont été examinés et ont subi un examen de goutte épaisse.

III.1.1. Distribution des patients selon l'âge

Tableau IV : Répartition des 1173 patients examinés selon l'âge

Age	Effectif	Pourcentage
0 - 4 ans	132	11,25
5 - 9 ans	175	14,92
10 - 15 ans	205	17,47
> 15 ans	661	56,36
Total	1173	100

Les enfants de 0 à 15 ans représentent 43,5% des patients.

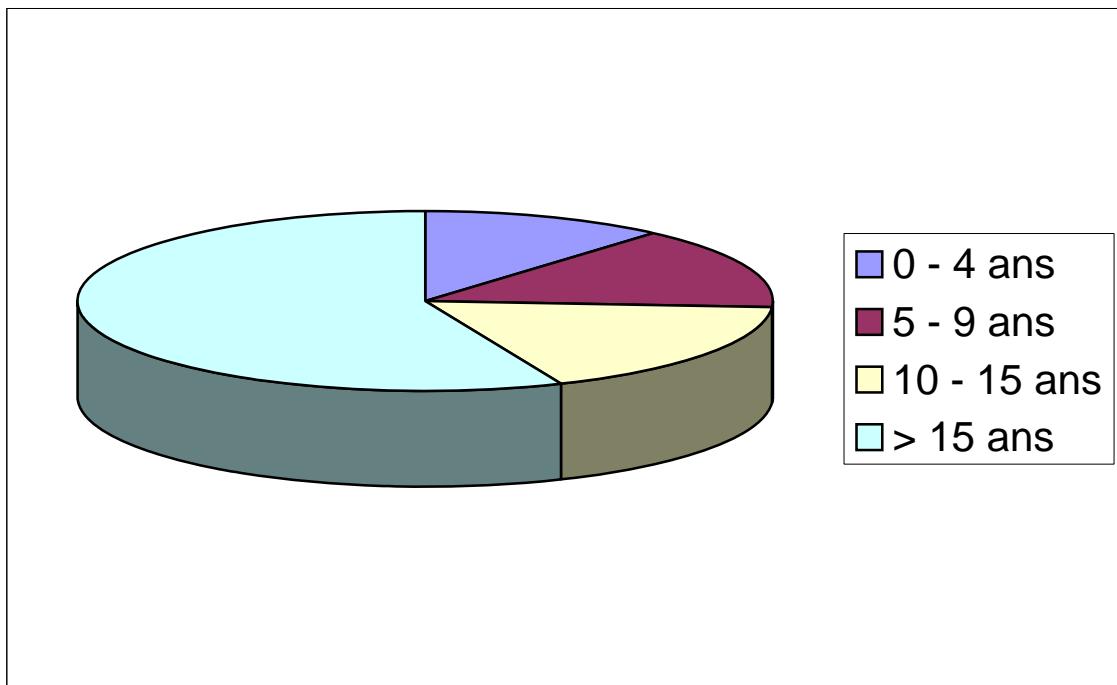


Figure 4 : Répartition des patients présentant des signes évocateurs de paludisme selon l'âge

III.1.2. Distribution des patients selon l'âge et le sexe

Tableau V : Répartition des 1173 patients examinés selon l'âge et le sexe

Age → ↓ Sexe	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	> 15 ans	Total	Pourcentage
Masculin	56	87	118	283	544	46,38
Féminin	76	88	87	378	629	53,62
Total	132	175	205	661	1173	100
Pourcentage	1,251	14,92	17,47	56,36	100	

Les sujets de sexe féminin âgés de 15 ans et plus sont les plus nombreux soit 28,8% (378/1173). La prédominance est féminine avec un sex-ratio de 1,15.

III.1.3. Morbidité palustre

La morbidité s'élève à 28,47% (334/1173).

III.1.3.1. Distribution des patients porteurs de *Plasmodium falciparum* selon l'âge

Tableau VI : Répartition des patients porteurs de plasmodium selon l'âge

Age	Effectif	Pourcentage
0 - 4 ans	27	8,1
5 - 9 ans	69	20,7
10 - 15 ans	73	21,8
> 15 ans	165	49,4
Total	334	100

Les enfants de 0 à 15 ans représentent 50,6% des patients infectés.

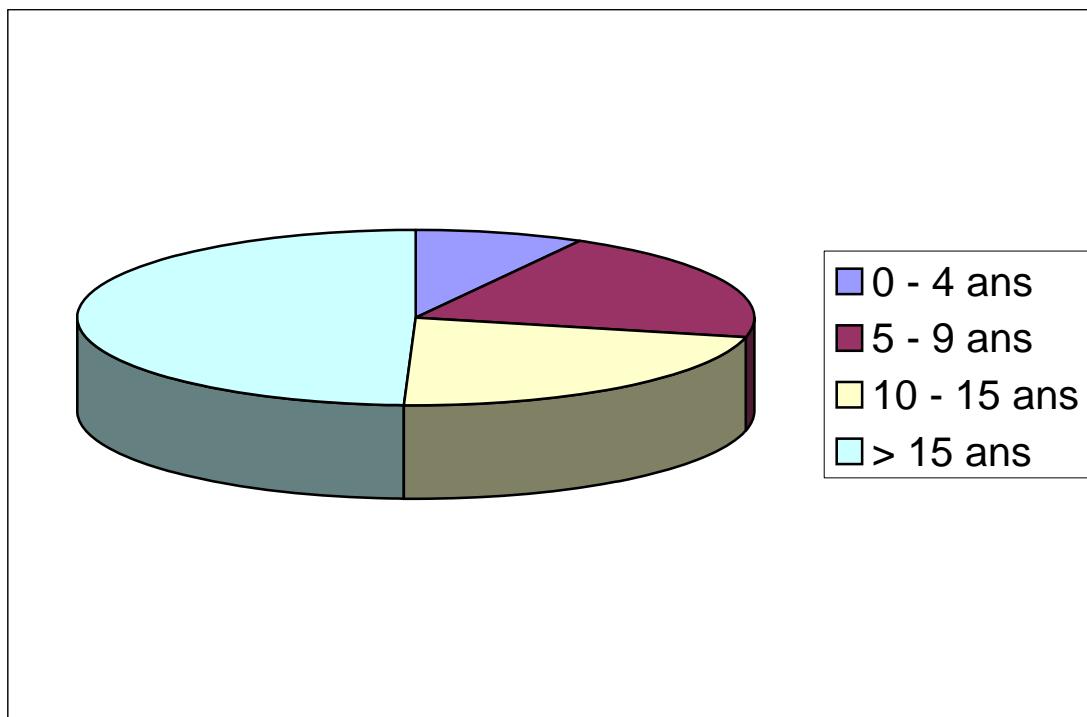


Figure 5 : Répartition des patients porteurs de *Plasmodium falciparum* selon l'âge

III.1.3.2. Distribution des patients porteurs de *Plasmodium falciparum* selon l'âge et le sexe

Tableau VII : Répartition des patients porteurs de plasmodium selon l'âge et le sexe

Age → Sexe ↓	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	> 15 ans	Total	Pourcentage
Masculin	14	33	37	86	170	50,9
Féminin	13	36	36	79	164	49,1
Total	27	69	73	165	334	100
Pourcentage	8,1	20,7	21,8	49,4	100	

Les sujets de sexe masculin sont plus infestés avec un sex-ratio de 1,03.

Le taux de morbidité palustre s'élève à 28,47% (334/1173).

Sur les 334 patients, seuls 168 répondaient aux critères d'inclusion. 3 patients étaient perdus de vue pour voyage et 165 ont pu correctement être suivis jusqu'à j₂₈.

III.1.4. Répartition des 165 sujets retenus selon l'âge et le sexe

Tableau VIII : Sujets porteurs de plasmodium répartis selon l'âge et le sexe

Age → Sexe ↓	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	> 15 ans	Total	Pourcentage
Masculin	8	23	27	32	90	54,54
Féminin	6	20	18	31	75	45,46
Total	14	43	45	63	165	100
Pourcentage	8,49	26,06	27,27	38,18	100	

Plus de la moitié des patients retenus ont un âge inférieur à 15 ans (61,82%) et les hommes représentent 54,54%.

III.2. Etude Clinique

III.2.1. La température

Tableau IX: Répartition des patients selon la température axillaire

Plages de températures	35°5-37°4	37°5-39°9	>40°
Effectif (cas)	87	75	3
Pourcentage %	52,73	45,46	1,81

Ainsi, à J₀, 47,27% des patients inclus étaient fébriles.

La plupart des patients non fébriles à J₀ ont signalé une notion de fièvre vespéro-nocture dans les 24 heures précédent la consultation.

III.2.2. Autres signes cliniques fonctionnels

Tableau X : Répartition des signes cliniques notés chez les patients

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Céphalées	129	78,2
Vomissements	45	27,3
Anorexie	29	17,57
Vertiges	23	13,93
Douleurs abdominales	22	13,33
Asthénie	19	11,51
Toux	15	9,1
Frissons	12	7,27
Arthralgies	11	6,66
Algies diffuses	9	5,45
Epigastralgies	7	4,24
Diarrhées	4	2,42

Les céphalées et les vomissements sont les signes les plus fréquemment retrouvés avec respectivement 78,2% et 27,3%

III.3. Aspects parasitologiques

La densité parasitaire variait de 1120 à 275920 parasites par micro litre (P/ μ l) de sang et le seul parasite rencontré était *Plasmodium falciparum*.

La densité parasitaire moyenne était de 23933 P/ μ l de sang.

Tableau XI : Répartition des patients selon l'âge et la densité parasitaire

Age → DP (P/ μ l)	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	>15 ans	Total	Pourcentage
DP < 5000	7	10	16	27	60	36,36
]5000-10000]	2	6	11	16	35	21,2
]10000-50000]	5	18	13	12	48	29,1
]50000-100000]	1	6	2	6	15	9,1
> 100000	1	4	1	1	7	4,24
					165	100

36,36% des patients avaient une densité parasitaire inférieure à 5000 P/ μ l ; 29,1% avaient une densité comprise entre 10000 et 50000 P/ μ l alors que 4,24% seulement avaient plus de 100000 P/ μ l.

Tableau XII : Répartition des patients selon l'âge et la DP moyenne à J0

Age → DP (P/ μ l)	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	>15 ans	Total	Pourcentage
DP < DPm	11	25	34	53	123	74,5
DP > DPm	5	16	11	10	42	25,5
Total	16	41	45	63	165	100

74,5% des patients avaient leur densité parasitaire inférieure à la densité parasitaire moyenne.

Tableau XIII : Répartition des patients selon le traitement

Traitement	Arsucam*	Artéquin*	Coartem*	SP-Amo
Nombre de patients	45	33	43	44

III.4. Les données biochimiques

Un dosage des transaminases et de la créatinine a été fait chez 25% des patients inclus à J_0 , avec des contrôles à j_{14} et j_{28} .

*** Les transaminases**

Nous considérons comme normales les transaminases comprises entre 5 et 30 UI/L pour les ASAT et 5 et 35 UI/L pour les ALAT.

- A J_0 , 88% des patients présentaient des transaminases (ASAT, ALAT) normale. 12% des patients avaient des transaminases supérieures à la normale, mais cette élévation ne dépassait pas trois fois la normale.

*** La créatinine**

En considérant comme normales les valeurs comprises entre 5 et 13mg/l, nous remarquons que 94% des patients avaient une créatinémie normale. Chez 6% des patients, nous avons noté une élévation de la créatinémie avec un maximum de 19 mg/l.

III.5. Données thérapeutiques

III.5.1 Les traitements

III.5.1.1. Répartition des patients selon l'âge et le sexe

- **Arsucam***

Tableau XIV : Répartition des 45 patients traités par l'Arsucam* selon l'âge et le sexe.

Age → ↓ Sexe	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	>15 ans	Total	Pourcentage
Masculin	0	4	6	10	20	44,4
Féminin	2	7	6	10	25	55,6
Total	2	11	12	20	45	100
Pourcentage	4,45	24,48	26,67	44,4	100	

55,6% des patients sont de sexe féminin et 55,6% ont moins de 15 ans

- **Artéquin***

Sur les 35 patients retenus au départ, 2 étaient perdus de vue à J7 et 33 ont pu être suivis jusqu'à J₄₂.

Tableau XV : Répartition des 33 patients traités par l'Artequin* selon l'âge et le sexe

Age → ↓ Sexe	0-4ans	5-9ans	10-15ans	> 15ans	Total	Pourcentage
Masculin	0	4	10	5	19	57,6
Féminin	3	4	1	6	14	42,4
Total	3	8	11	11	33	100
Pourcentage	9,1	24,24	33,33	33,33	100	

57,6% des patients sont de sexe masculin et 66,7% des patients ont moins de 15 ans.

▪ **Coartem***

Sur les 44 patients retenus au départ, 1 était perdu de vue à J₇ et 43 ont pu être suivis jusqu'à J₄₂.

Tableau XVI : Répartition des 43 patients traités par le coartem* selon l'âge et le sexe

Age → ↓ Sexe	0-4ans	5-9ans	10-15ans	> 15ans	Total	Pourcentage
Masculin	3	6	5	7	21	48,8
Féminin	0	7	6	9	22	51,2
Total	3	13	11	16	43	100
Pourcentage	6,98	30,23	25,58	37,21	100	

51,2% des patients sont de sexe féminin et 62,79% des patients ont moins de 15 ans.

▪ **Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine**

Tableau XVII : Répartition des 44 patients traités par la Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine selon l'âge et le sexe.

Age → ↓ Sexe	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	>15 ans	Total	Pourcentage
Masculin	6	9	3	11	29	65,9
Féminin	1	2	5	7	15	34,1
Total	7	11	8	18	44	100
Pourcentage	15,91	25	18,18	40,91	100	

65,9% des patients sont de sexe masculin et 59,1% des patients ont moins de 15 ans

III.5.1.2. La densité parasitaire

- **Arsucam***

Tableau XVIII : Répartition des patients traités par l'Arsucam* selon l'âge et la densité parasitaire moyenne

Age → DP (P/ul) ↓	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	>15 ans	Total	Pourcentage
DP < DPm	3	5	10	18	36	80
DP > DPm	0	6	1	2	9	20
Total	3	11	11	20	45	100

Elle variait de 1200 à 184 200 p/μl. La densité parasitaire moyenne (DPm) à Jo est 27674 P/μl. Tous les enfants de moins de 5 ans avaient une DP < DPm. 80% des patients avaient leur DP < DPm.

- **Artequin***

Tableau XIX : Répartition des patients traités par l'Artequin* selon l'âge et la densité parasitaire moyenne.

Age → DP (P/ul) ↓	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	>15 ans	Total	Pourcentage
DP < DPm	2	6	9	10	27	82
DP > DPm	1	2	3	0	6	18
Total	3	8	12	10	33	100

Elle variait de 1080 à 275.920p/μl . La densité parasitaire moyenne (DPm) a Jo est 29352p/μl.

Tous les patients qui ont plus de 15 ans avaient une densité parasitaire < à DPm. 82% des patients avaient également une DP<DPm.

▪ **Coartem***

Tableau XX : Répartition des patients traités par le Coartem* selon l'âge et la densité parasitaire moyenne

Age → DP (P/ul) ↓	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	>15 ans	Total	Pourcentage
DP < DPm	2	7	9	10	28	65,12
DP > DPm	1	4	4	6	15	34,88
Total	3	11	13	16	43	100

Elle variait de 1340 à 90960. la densité parasitaire (DPm) à J_0 est 21555 p/ μ l.

Quinze patients (34,8%) avaient une DP > DPm.

▪ **Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine**

Tableau XXI: Répartition des patients traités par la Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine selon l'âge et la densité parasitaire moyenne

Age →	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	>15 ans	Total	Pourcentage
DP < DPm	4	7	6	15	32	72,73
DP > DPm	3	4	3	2	12	27,27
Total	7	11	9	17	44	100

Elle variait de 1040 à 100080. La densité parasitaire (DPm) à J_0 est 16971 p/ μ l.

12 patients (27,27%) avaient une DP > DPm.

III.5.1.3. Influence de l'automédication palustre.

Cette automédication a été effectuée par certains patients dès l'apparition des signes évocateurs de paludisme et avant leur venue en consultation.

▪ Arsucam*

Ainsi sur les 45 patients, 4 soit 8,9% ont pris des médicaments antipalustres.

3 patients (6,7%) avaient utilisé la chloroquine une semaine avant la consultation.

1 patient (2,2%) avait utilisé des sels de quinine en injection quatre jours avant la consultation.

L'automédication s'était généralement révélée inefficace.

▪ Artequin*

Aucun patient n'avait pris d'antipaludiques.

▪ Coartem*

Un patient sur 43 soit 2,3% avait utilisé de la chloroquine à une dose infrathérapeutique

▪ Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine

Une automédication a été effectuée par deux patients sur les 44 soit 4,54%.

1 patient (2,7%) a utilisé la maloxine® (Sulfadoxine-Pyrimétamine).

L'autre patient a utilisé des sels de quinine (paluject®) en injection intramusculaire.

Cette automédication s'est en générale révélée inefficace car pour la plupart les doses étaient infrathérapeutiques.

III.5.1.4. Efficacité thérapeutique

- **Arsucam***

L'Arsucam* a été administré à la dose de :

- 4mg/ kg/ j d'artesunate pendant 3 jours
- 10mg/ kg d'amodiaquine/ jour pendant 3 jours.

L'efficacité thérapeutique était de 100% à J₁₄ et J₂₈.

- **Artequin***

L'artequin* était administré à la posologie de :

- 4mg / kg /jour d'artésunate pendant 3 jours
- 5-8 mg / kg / jour de méfloquine pendant 3 jours.

L'efficacité thérapeutique était de 100% à J₁₄ et J₂₈.

- **Coartem* (4doses)**

Le Coartem* était administré à la posologie de

- Adultes : 4 cp au moment du diagnostic.
- 4 cp 8h après, 4 cp 24h après et 4 cp 48h.
- Enfants : 5-14kg : 1 cp au moment du diagnostic
- 1cp 8h, 24h et 48 h après
- 15-24kg : 2cp au moment du diagnostic,
- 2cp 8h, 24h et 48h après
- 25-34kg : 3cp au moment du diagnostic
- 3cp 8h, 24h e t 48h après.

L'efficacité thérapeutique était de 100% à J₁₄ et J₂₈.

- **Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine**

La Sulfadoxine-Pyriméthamine-Amodiaquine était administrée à la posologie de :

- 1/2 cp de SP pour 10kg en prise unique.
- 10mg/ kg d'amodiaquine/ jour pendant 3 jours.

L'efficacité thérapeutique était de 100% à J₁₄ et J₂₈.

III.5.1.4.1. Evolution du portage des plasmodiums

- **Arsucam***

Tableau XXII : Evolution du portage des plasmodiums chez les patients traités par l'Arsucam*

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Présence de P. f → Nombre	45	27	9	3	0	0	0	0
→ Pourcentage	100%	60%	25%	07%	00%	00%	00%	00%
Absence de P. f	0	18	36	42	45	45	45	45
Clairance parasitaire %	00%	40%	75%	93%	100%	100%	100%	100%

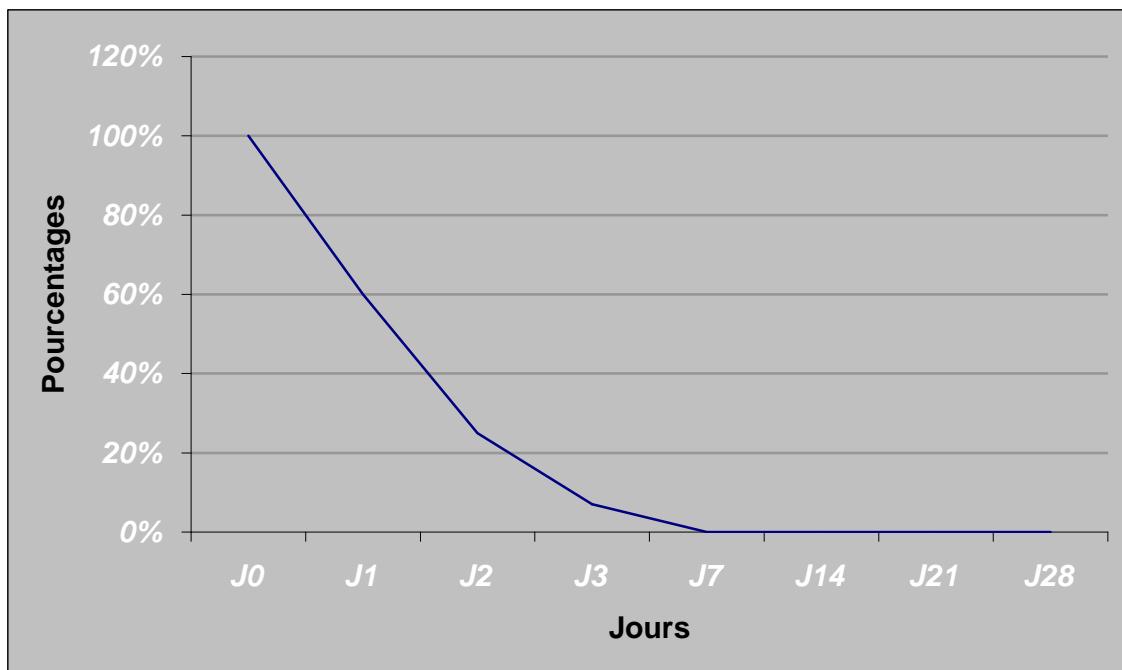


Figure 6 : Evolution du portage des plasmodiums chez les patients traités par l'Arsucam*

60% des patients avaient encore des parasites à J₁ et 7% à J₃.

A partir de J₇ la parasitémie était nulle pour tous les patients.

▪ **Artequin***

Tableau XXIII : Evolution du portage des plasmodiums chez les patients traités par l'Artequin*

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Présence de P. f → Nombre	33	24	4	2	0	0	0	0
→ Pourcentage	100%	73%	13%	06%	00%	00%	00%	00%
Absence de P.falciparum	0	9	29	31	33	33	33	33
Clairance parasitaire%	0	27	87	94	100	100	100	100

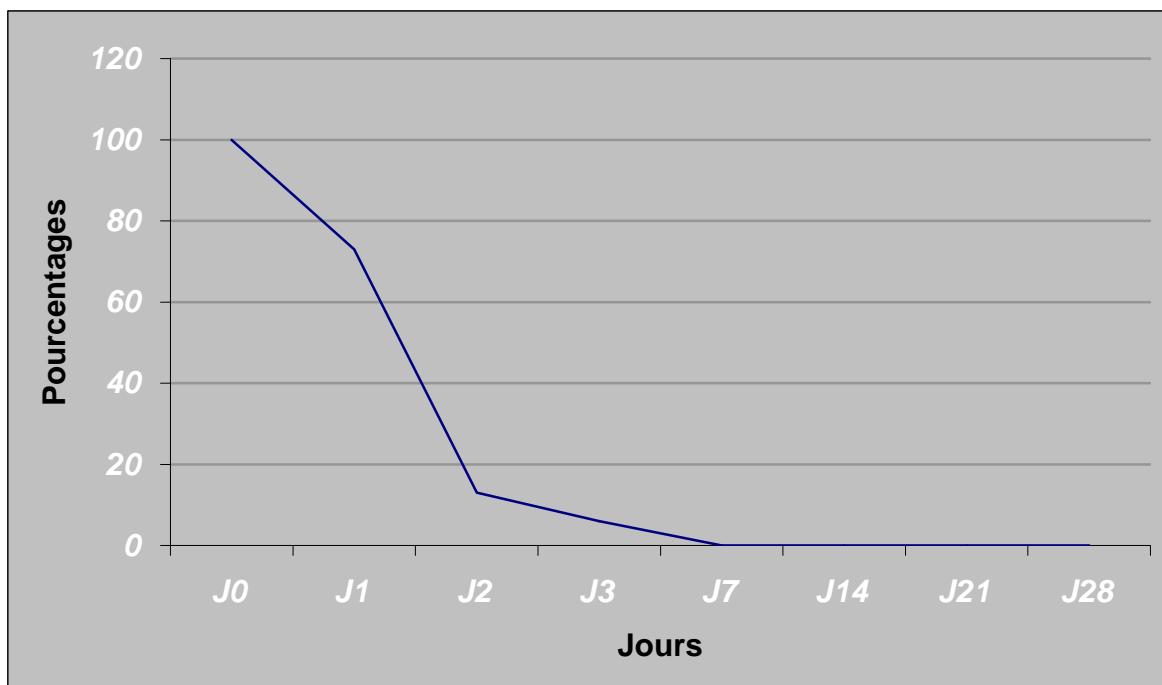


Figure 7 : Evolution du portage des plasmodiums chez les patients traités par l'Artéquin

73% des patients présentaient des parasites à J₁. Ils étaient seulement 13% à J₂ et 6% à J₃.

A partir de J₇ la parasitémie était nulle pour tous les patients.

▪ **Coartem***

Tableau XXIV : Evolution du portage des plasmodiums chez les patients traités par le Coartem*

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Présence de P. f → Nombre	43	32	12	4	0	0	0	0
→ Pourcentage	100%	77%	28%	10%	00%	00%	00%	00%
Absence de <i>P. falciparum</i>	0	11	31	39	43	43	43	43
Clairance parasitaire%	0	23	72	90	100	100	100	100

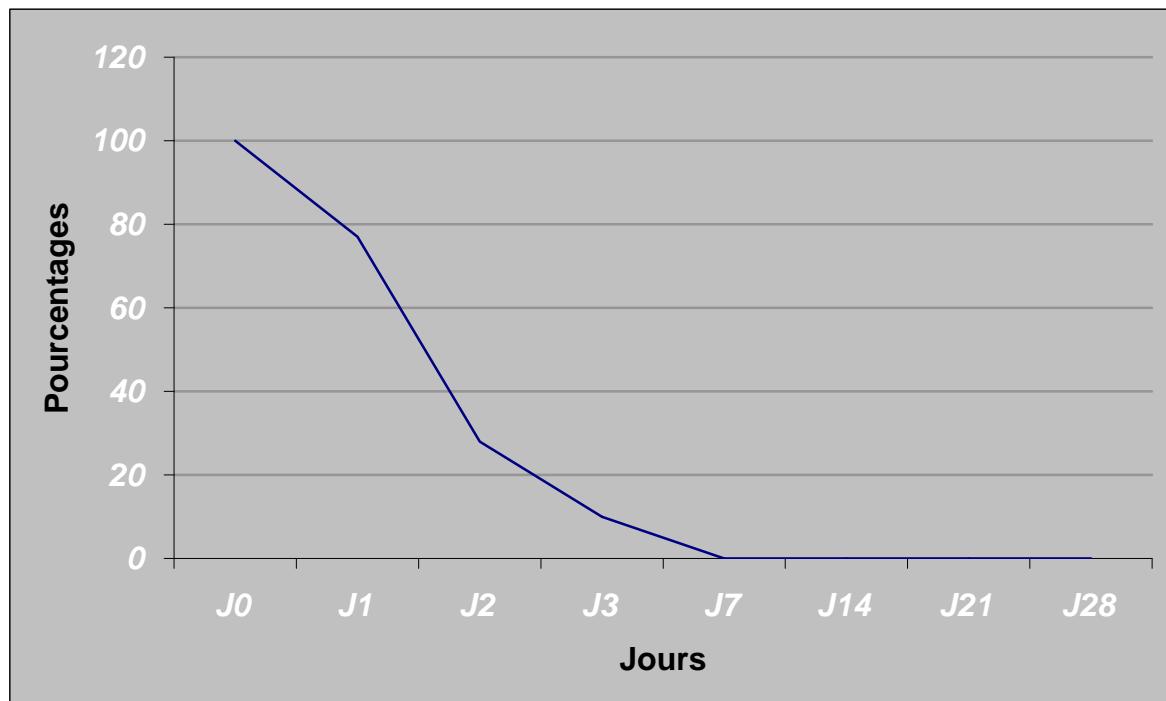


Figure 8 : Evolution du portage des plasmodiums chez les patients traités par le Coartem*

77% des patients présentaient des parasites à J₁. Ils étaient 28% à J₂ et à 10% à J₃. A partir de J₇ la parasitémie était nulle pour tous les patients.

▪ Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine

Tableau XXV : Evolution du portage des plasmodiums chez les patients traités par la Sulfadoxine-Pyriméthamine-Amodiaquine

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Présence de P. f → Nombre	44	38	23	1	0	0	0	0
→ Pourcentage	100%	87%	53%	03%	00%	00%	00%	00%
Absence de P. f	0	6	21	43	44	44	44	44
Clairance parasitaire %	0	13	47	97	100	100	100	100

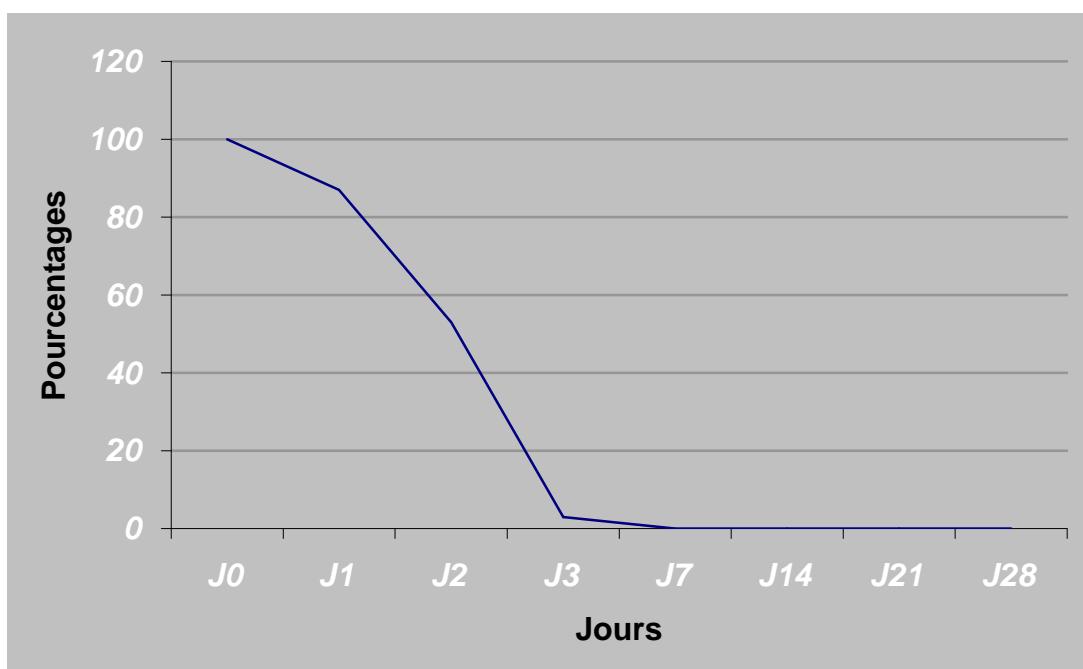


Figure 9 : Evolution du portage des plasmodiums chez les patients traités par la Sulfadoxine-Pyriméthamine-Amodiaquine

87% des patients présentaient des parasites à J₁, 58% présentaient encore des parasites à J₂ et 3% à J₃.

A partir de J₇ la parasitémie était nulle pour tous les patients.

III.5.1.4.2. Le Portage Gamétocytaire

- **Arsucam***

Tableau XXVI : Répartition des patients traités par l'Arsucam*
selon la présence de gamétocytes

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Absence de Gamétocytes	45	44	44	45	45	45	45	45
Présence de gamétocytes	0	1	1	0	0	0	0	0
Clairance %	100	97	97	100	100	100	100	100

3% des patients présentaient des gamétocytes à J₁ et J₂.

- **Artequin***

Tableau XXVII : Répartition des patients traités par l'Artequin selon la présence de gamétocytes

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Absence de gamétocytes	33	33	33	32	33	33	33	33
Présence de gamétocytes	0	0	0	1	0	0	0	0
Clairance %	100	100	100	98%	100	100	100	100

2% des patients présentaient des gamétocytes à J₃.

- **Coartem***

Tableau XXVIII : Répartition des patients traités par le Coartem® selon la présence de gamétocytes

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Absence de gamétocytes	42	41	42	42	43	43	43	43
Présence de gamétocytes	1	1	1	2	0	0	0	0
Clairance %	98	98	98	96	100	100	100	100

2% des patients présentaient des gamétocytes entre J₁ et J₂ et 4% présentaient des gamétocytes à J₃.

- **Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine**

Tableau XXIX : Répartition des patients traités par la Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine selon la présence de gamétocytes

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Absence de gamétocytes	43	43	42	40	39	44	44	44
Présence de gamétocytes	1	1	2	4	5	0	0	0
Clairance %	97	97	95	90	88	100	100	100

3% des patients présentaient des gamétocytes à J₀ et J₁, 5% à J₂, 10% à J₃ et 12% à J₇.

III.5.1.4.3. Evolution de la température

- **Arsucam***

Tableau XXX : Evolution de la température moyenne

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Températures	37°9	36°7	36°2	36°5	36°2	36°3	36°2	36°2

Chez tous les patients, on a noté une baisse de la température moyenne de J₀ à J₂ et une réascension de cette température à J₃ et J₁₄.

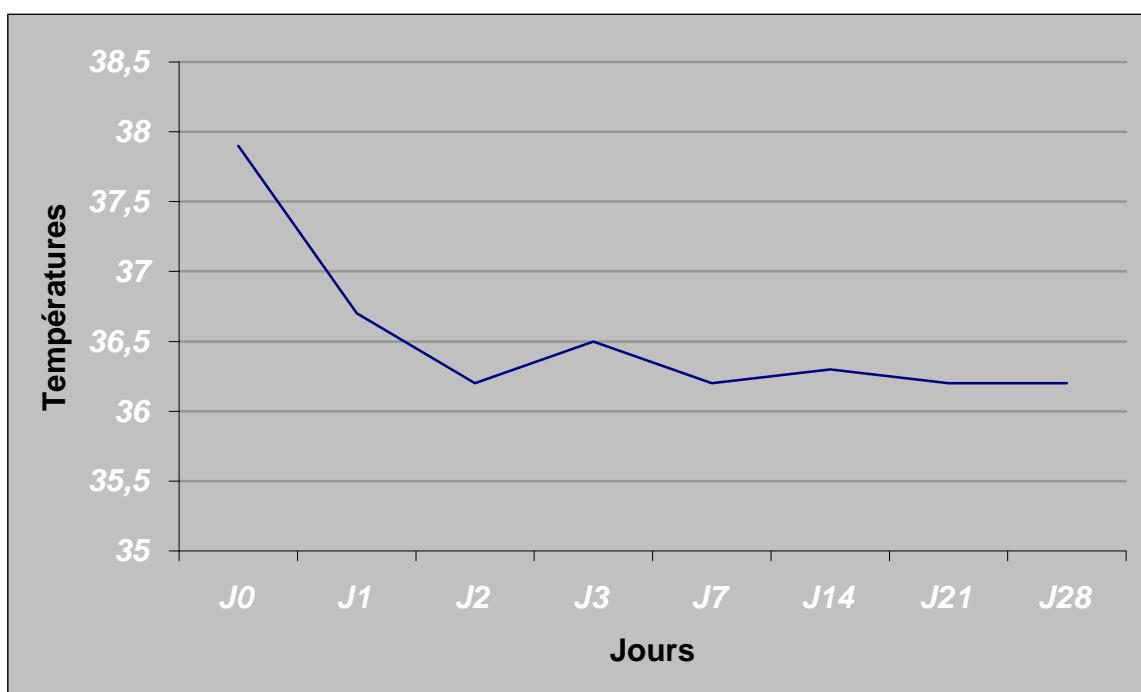


Figure 10 : Evolution de la température axillaire moyenne des patients traités par l'Arsucam*

Tableau XXXI : Nombre et pourcentage des patients (traités par l'Arsucam*) fébriles par jour de contrôle

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Nombre de Patients fébriles	30	15	3	3	3	0	0	0
Pourcentage	66	33	6,66	6,66	6,66	0	0	0

Il y a une décroissance régulière du pourcentage des patients fébriles passant de 66% à J₀ à 6,66% à J₇ et 0% à partir de J₁₄.

- **Artequin***

Tableau XXXII : Evolution de la température moyenne

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Températures	37°7	36°7	36°4	36°3	36°2	36°4	36°3	36°2

Chez tous les patients on a noté une baisse de la température moyenne à J₀ avec une réascension à J₁₄.

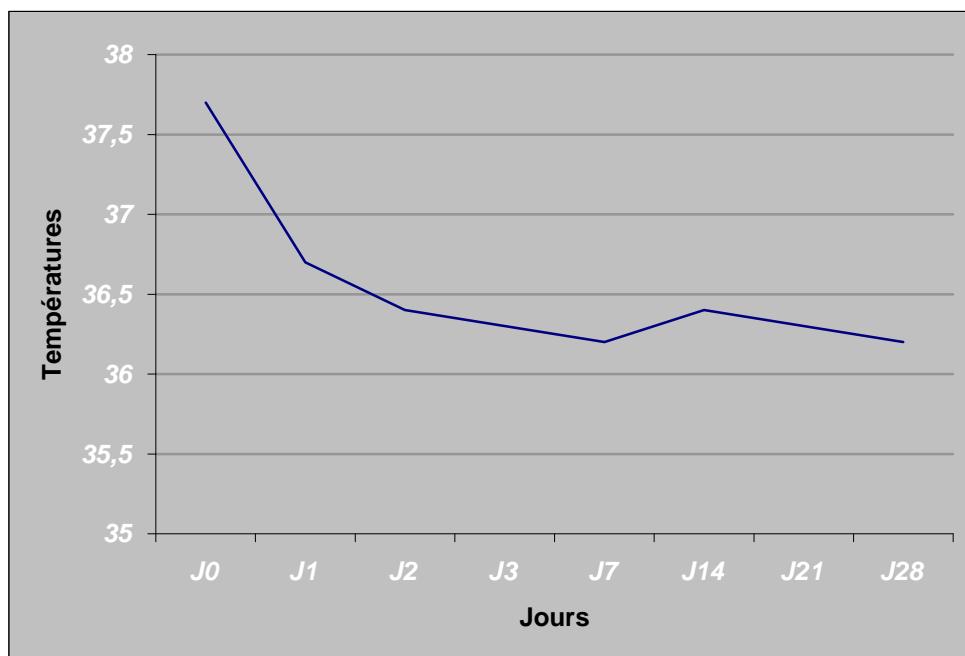


Figure 11 : Evolution de la température axillaire moyenne des patients traités par l'Artéquin®

Tableau XXXIII : Nombre et pourcentage des patients (traités par l'Artéquin®) fébriles par jour de contrôle

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Nombre de Patients fébriles	19	3	2	2	2	2	1	0
Pourcentage	57,6	9,1	6	6	6	6	3	0

Le pourcentage de patients fébriles passe de 57,6% à 6% entre J₀ et J₂.
A partir de J₂₁ seul 3% des patients était encore fébrile.

▪ **Coartem®**

Tableau XXXIV : Evolution de la température moyenne

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Températures	37°9	36°8	36°4	36°4	36°3	36°2	36°2	36°1

Chez tous les patients on a noté une baisse de la température moyenne de J₀ à J₂₈.

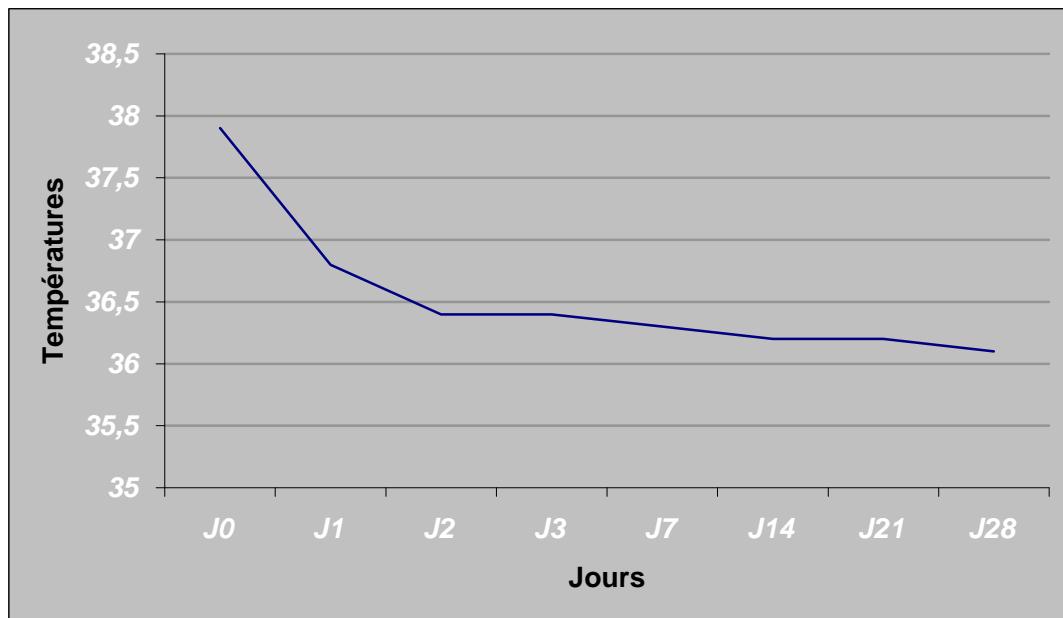


Figure 12 : Evolution de la température axillaire moyenne des patients traités par le Coartem® selon l'âge

Tableau XXXV : Nombre et pourcentage des patients (traités par le Coartem®) fébriles par jour de contrôle

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Nombre de Patients fébriles	35	15	8	5	5	4	1	1
Pourcentage	77,77	33,33	17,77	11,11	11,11	8,88	2,22	2,22

On note une décroissance régulière des patients fébriles qui passe de 77,77% à 11,11% entre J₁ et J₃. Ils n'étaient que 2,22% à partir de J₂₁.

- **Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine**

Tableau XXXVI : Evolution de la température moyenne

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Températures	37°9	36°7	36°3	36°2	36°2	36°3	36°2	36°2

Chez tous les patients on a noté une baisse de la température moyenne de J₀ à J₂₈.

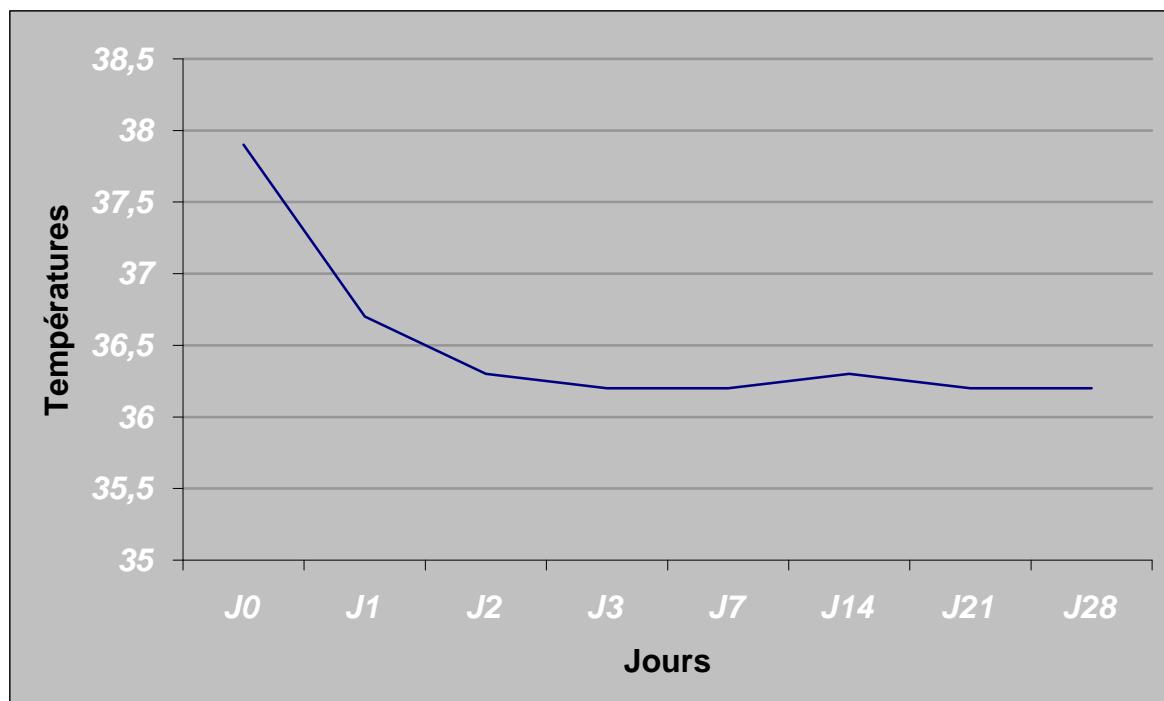


Figure 13 : Evolution de la température axillaire moyenne des patients traités par la Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine selon l'âge

Tableau XXXVII : Nombre et pourcentage des patients (traités par la Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine) fébriles par jour de contrôle

Jours	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Nombre de Patients fébriles	33	15	4	3	3	1	1	0
Pourcentage	75	34,1	9,1	6,8	6,8	2,27	2,27	0

Le pourcentage de patients fébriles passe de 75% à 6,8% entre J₀ et J₃.

III.5.1.4.4. Evolution des signes cliniques

Tous les signes cliniques ont évolué favorablement.

III.5.1.4.5. Les effets secondaires

- **Arsucam***

Il a été noté chez 4 patients (9%) une anorexie entre J₂ et J₃, 6 patients soit 13,5% étaient asthéniques entre J₁ et J₃.

- **Artéquin***

Deux malades soit 6% se plaignaient d'asthénie entre J₁ et J₂, 3 malades soit 9% présentaient des gastralgies qui avaient évolué favorablement à partir de J₃.

- **Coartem***

Cinq malades soit 11% se plaignaient d'asthénie entre J₁ et J₃, 2 malades soit 4,6% présentaient des douleurs thoraciques et abdominales qui ont évolué favorablement à partir de J₂.

- **Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine**

Trois patients soit 6,8% présentaient des vertiges entre J1 et J3, 2 malades soit 4,5% présentaient des arthralgies et des douleurs thoraciques qui ont évolué favorablement à partir de J₂.

III.5.1.4.6. Evolution des données biochimiques

- **Arsucam***

33% des malades avaient un taux de créatinine élevé tandis que 11% avaient une augmentation des transaminases à l'inclusion.

Chez tous les patients le taux de créatinine et des transaminases s'est normalisé à J₁₄ et J₂₈.

Les transaminases avaient connu une légère augmentation à J₁₄ et J₂₈ pour 16% des patients.

- **Artéquin***

Vingt pour cent des patients avaient une légère augmentation des transaminases à l'inclusion, la créatinémie était normale.

Tous les patients avaient un taux normal de créatinine, d'ASAT et d'ALAT à J₁₄ et J₂₈.

- **Coartem***

Trente quatre pour cent des malades avaient une légère élévation du taux de créatinine à l'inclusion.

Les taux d'ASAT et d'ALAT étaient normaux pour tous les patients.

La créatinine est revenue à sa valeur normale pour tous les patients à J₁₄ et J₂₈.

Chez 25% des malades, les transaminases ont connu une légère augmentation à J₁₄ pour se normaliser à J₂₈.

- **Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine**

Quatre patients sur 9 soit 44% avaient une légère augmentation de la créatininémie à l'inclusion.

11% des patients avait une légère augmentation des transaminases.

Chez tous les patients, la créatininémie et les transaminases avaient des valeurs normales à J₁₄ et J₂₈.

III.5.2. Etude comparative des traitements par les 4 molécules

III.5.2.1. Evolution du portage des plasmodiums selon le traitement.

Tableau XXXVIII : Evolution du portage des plasmodiums selon le traitement

Jours →	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Taux des plasmodiums ↓								
Arsucam®	100	60	25	7	0	0	0	0
Artéquin®	100	73	13	6	0	0	0	0
Coartem®	100	77	28	10	0	0	0	0
SP-Amo	100	87	53	3	0	0	0	0

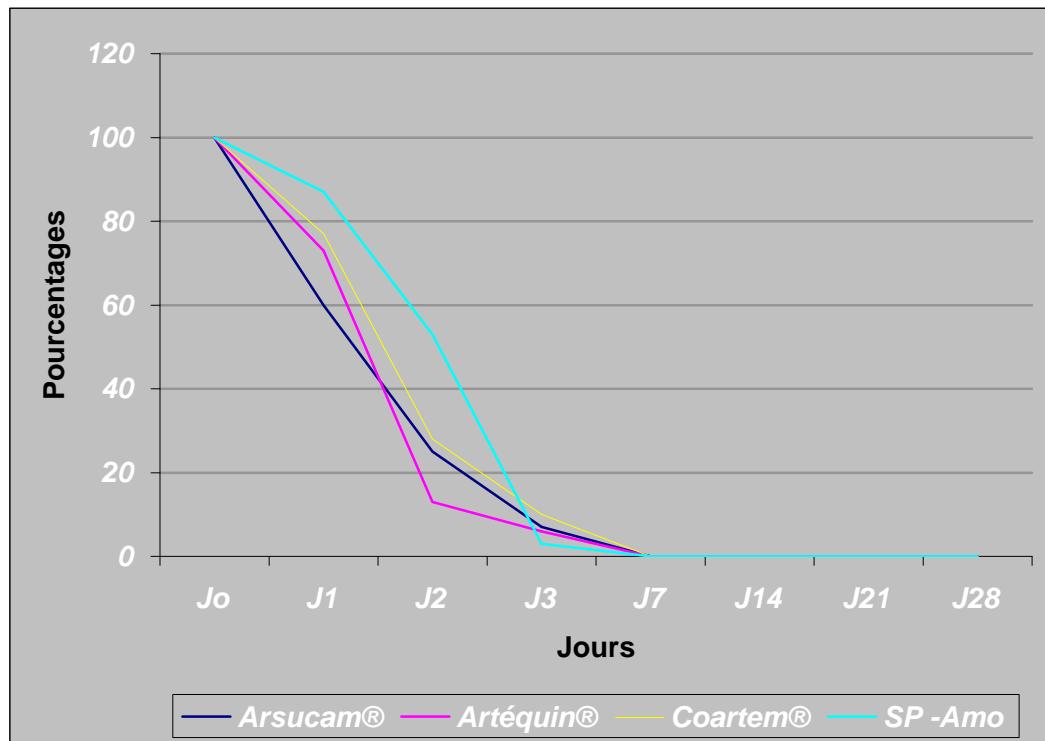


Figure 14 : Evolution du portage des plasmodiums selon le traitement

L'association Artésunate-amodiaquine donne une meilleure élimination parasitaire à J₁ avec 60% de portage parasitaire contre 73% pour l'Artéquin*, 77% pour le Coartem* et 87% pour la SP-Amo.

A J₂ c'est l'élimination de l'Artéquin* qui est la meilleure avec 13% suivie de l'Arsucam* 25% du Coartem* 28% et de la SP-Amo 53%.

C'est à partir de J3 seulement qu'on obtient une meilleure élimination de la SP-Amo avec 3%, suivie de l'Artéquin* avec 6%, de l'Arsucam* 7% et du Coartem* 10%.

Tableau XXXIX : Pourcentage des effets secondaires selon le traitement

Traitemen→ Effets secondaires ↓	Arsucam®	SP-Amo	Coartem®	Artéquin®
Nombre	10	5	7	5
Pourcentage	22,50	11,30	15,60	15

Toutes les molécules sont assez bien tolérées.

III.5.2.2. Evolution de la clairance thermique en % selon le traitement

Tableau XLI :

Jours → ↓ Traitement	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈
Arsucam®	66	33	6,66	6,66	6,66	0	0	0
Artéquin®	57,6	9,1	6	6	6	6	3	0
Coartem®	77,77	33,33	17,77	11,11	11,11	8,88	2,22	2,22
SP-Amo	75	34,1	9,1	6,8	6,8	2,27	2,27	0

L'Artéquin donne une meilleure décroissance thermique avec 9,1% de patients fébriles à J₁ suivie de l'Arsucam avec 33%, du Coartem 33,33% et de la SP-Amo 34,1%. A J₂, 6% de patients étaient fébriles pour l'Artéquin, 6,66% pour l'Arsucam, 9,1% avec la SP-Amo et 17,77% avec le Coartem.

A partir de J₃, il y a une décroissance régulière de la température pour toutes les associations.

Il est à noter que certains patients fébriles au delà de J₃ constitués la plupart part des enfants présentés des tableaux de rhinobronchite.

IV. DISCUSSION

IV.1. La morbidité palustre

IV.1.1. La place du paludisme dans la pathologie fébrile

La morbidité palustre évaluée au terme de notre étude qui s'est déroulée du 02 octobre au 08 décembre 2003 s'élève à 28,47% (334/1173).

D'autres études ont été menées dans le même site et ont obtenu des résultats différents:

CAMARA [15], au cours d'une étude menée entre Août 1998 et février 1999 avait trouvé un taux de 35,97%.

MBODJ M. [50] au cours d'une étude menée en Décembre 1999 avait noté un taux de 47,04%

Ce taux de morbidité plus bas que nous avons trouvé s'explique en grande partie par les efforts du programme national de lutte contre le paludisme en matière de sensibilisation (moustiquaires imprégnées, élimination des gîtes larvaires) et de prise en charge du paludisme.

Notre résultat se rapproche de ceux trouvés lors d'études antérieures dans d'autres sites au Sénégal.

GAYE et coll. [39] entre le mois d'Octobre et Novembre 1988, avaient trouvé à DAKAR, un taux de 31,16%.

CISSE M. [20] avait trouvé au niveau du district de TAMBACOUNDA entre Septembre et octobre 1996 un taux de 34,68%.

Au niveau du centre de santé de Baudouin à Guédiawaye MOUROU I.[54]avait trouvé entre Novembre 1996 et février 1997, une valeur de 29,22%.

N'DIAYE F. [58] avait noté un taux de 26,7% à Pikine-Thiaroye de Juillet à Décembre 1997.

NAPO K. [57] avait trouvé entre le mois d'octobre et novembre2003 à Ndioum un taux de 32%.

Des taux plus bas ont été retrouvés dans d'autres études.

BABOU. I. [7], en 1992, dans une étude réalisée à Dakar et Pikine avait trouvé des taux respectifs de 13,68% et 12,40%.

En 1994 ; BA [6], lors d'une étude effectuée à Rufisque avait trouvé un taux de 5,32% en saison sèche.

Des taux plus élevés ont été trouvés :

A Dielmo, village situé dans la région de Fatick, KONATE [45] avait trouvé lors d'une étude effectuée en 1990, un taux de 58,7% en saison sèche et 74,4% en saison pluvieuse.

En 1994, Ba [6], lors d'une étude effectuée à Rufisque avait trouvé un taux de 58,75% en saison pluvieuse.

MOUTHIAIT [56] trouvait un taux de 44,7% en 1995 au centre de santé Gaspard Kamara à Dakar.

FAYE B. [35] avait trouvé un taux de 40,7% en 1997 à Guédiawaye.

DIATTA A. [28] avait noté un taux de 46,18% à Kédougou en Novembre 1999.

SANE F. [72] avait un taux de 50,28% à Ziguinchor en 2001.

Au Cameroun, TCHOKOTEU et coll. [77] avaient trouvé au cours d'une étude rétrospective des dossiers médicaux de Février 1991 à Janvier 1995 effectuée dans le service de pédiatrie de l'hôpital Général de Yaoundé un taux de 43,67%.

De manière générale, le taux de morbidité palustre est assez variable. Il diffère selon les régions, mais également à l'intérieur d'une même zone selon la période d'évaluation.

IV.1.2. La répartition des malades selon l'âge

Notre étude a montré que les adultes (50,59%) étaient aussi atteints que les enfants de 0-15 ans (49,41%).

Dans la même zone :

YOUNOUSSA T. [90] trouvait à Richard-Toll en Décembre 1997 des taux de 58,97% d'enfants et 41,03% d'adultes.

MBODJ M [50] avait noté un taux de 54,3% d'enfants et 45,7% d'adultes à Richard-Toll en Décembre 1999.

Dans les autres localités :

GAYE et Coll. [37] avaient noté 88,76% d'enfants et 11,24% d'adultes en 1989 à Diagobel en casamance.

MOLEZ J.F. [51] avait parmi ses patients inclus 90,36% d'enfants contre 9,64% d'adultes à Niakhar en 1994.

DIALLO [27] avait noté 54% d'enfants et 46% d'adultes à l'hôpital régional de Thiès en 1996.

FAYE B. [35] avait trouvé 48% d'enfants contre 52% d'adultes en 1997 à Guédiawaye.

DIATTA A. [28] lors d'une étude à Kédougou en Novembre 1999 avait inclu 82,4% d'enfants et 17,6% d'adultes.

Nous notons donc que la répartition varie selon l'âge et selon la zone d'étude.

Dans notre zone d'étude, la transmission est saisonnière courte et les adultes n'ont donc pas le temps de développer une forte immunité contre le paludisme.

Ceci explique le fait qu'ils ont la même susceptibilité que les enfants à l'infection.

Dans les zones où la période de transmission est plus longue, les enfants sont plus touchés que les adultes qui ont eu le temps de développer une bonne immunité.

IV.1.3. Les aspects cliniques

Parmi les symptômes notés chez nos patients, les céphalées étaient les manifestations les plus fréquentes avec 78,2% (129/165) des cas, suivis de la fièvre 66%, des vomissements 27,3% et de l'anorexie 15,57%.

D'autres signes avaient été notés notamment les vertiges 13,9% ; les gastralgies 13,3%, les frissons 7,2%.

Ces taux se rapprochent de ceux de FAYE [35] qui lors d'une étude en 1997 à Guédiawaye avait noté des céphalées chez 60% des malades, des gastralgies chez 26% des malades.

SENE [74] avait retrouvé des céphalées chez 77,33% des malades, des gastralgies chez 56,65% des patients et des frissons chez 24,13% d'entre eux.

NDIAYE T. [60] avait noté des vomissements chez 25,5% des malades et des gastralgies chez 17,4%.

- GNANDJI [41] trouvait 92,2% de céphalées et 91% de signes digestifs.

- NDOYE N.R. [61] trouvait 81,8% de céphalées et 48,8% de signes digestifs.

Les céphalées, vomissements et la fièvre constituent les principaux motifs de consultation.

IV.1.4. Les aspects biologiques

IV.1.4.1. Données parasitologiques

Le seuil de densité parasitaire pyrogénique avait été estimé par Gaye et coll [38] à 5000p/ μ l en 1987 en milieu urbain à Dakar et 10000p/ μ l en milieu rural à Diogobel (Casamance).

BAUDON et coll [11] avaient estimé le seuil de densité parasitaire pyrogénique à 10000p/ μ l de sang au Burkina Faso.

Bruce SCHWATT [14] en 1983 avait fixé ce seuil à 3890 hématies parasitées/ μ l de sang chez les adultes en milieu urbain au NIGERIA.

Dans notre étude, la densité parasitaire moyenne a été évaluée à 23933p/ μ l de sang avec 25,5% des patients ayant une densité supérieure à cette moyenne.

64,7% des patients inclus avaient une parasitémie supérieure ou égale à 5000p/ μ l.

42,42% des patients avaient une densité parasitaire supérieure à 10000p/ μ l.

Dans la même zone :

- YOUNOUSSA T. [90] avait trouvé une DPm de 18547p/ μ l en Décembre 1997 avec 58,97% de patients dont la DP>DPm.

- NAPO K. [57] avait trouvé une DPm à 38660p/ μ l de Septembre à Novembre 2003 à Ndioum avec 57% des patients ayant une DP>DPm.

D'autres études effectuées au Sénégal avaient donné les résultats suivants :

- CISSE M. [20] avait noté une DPm à 18295p/ μ l à Tambacounda en Septembre 1996 avec 60,5% des patients qui avaient une DP>DPm.

- DIENG P. [29] avait noté une DPm à 27384p/ μ l à Ziguinchor en Septembre 1998 avec 44,23% des patients qui avaient une DP>DPm.

- DJIGO S [30] trouvait une DPm à 20854 p/ μ avec 86,2% des patients qui avaient une DP>5000p/ μ à Kédougou en Septembre 2001.

- N'DIAYE T [60] avait trouvé une DPm à 16243p/ μ à Guédiawaye en 2001.

Ces fortes charges parasitaires montrent que le degré d'immunité de nos patients est faible du fait de la transmission qui est courte et saisonnière.

IV.2. Les aspects thérapeutiques

IV.2.1. Efficacité

▪ Arsucam*

L'efficacité thérapeutique de l'association Arsucam* était de 100% à J₁₄ et à J₂₈.

Le taux de guérison clinique et parasitologique était de 100% entre J₇ et J₂₈ et aucun cas d'échec thérapeutique n'a été noté.

La clairance parasitaire était de 40% à J₁, 75% à J₂, 93% à J₃, 100% à J₇, J₁₄, J₂₁ et J₂₈.

3% des patients ont présenté des gamétocytes à J₁ et J₂.

Ces résultats se rapprochent de ceux trouvés dans d'autres études.

- FAYE B et coll [33] avaient trouvé dans une étude réalisée à Guédiawaye une efficacité clinique et parasitologique de 100% à J₁₄ pour l'Association Artésunate-Amodiaquine. La clairance parasitaire à J₃ et J₇ était à 100%.

- AGNAMEY P. et coll [2] lors d'une étude sur le traitement du paludisme non compliqué par l'Association Artésunate-Amodiaquine à Mlomp (Casamance)en 2000 et 2001 avaient trouvé à J₂, plus de 95% des patients non fébriles avec une clairance parasitaire à 100%. A J₂₈, le niveau de clairance était de 98,1% en 2000 et 96,7% en 2001.

- NAPO K. [57] avait trouvé dans une étude réalisée à Ndioum de Septembre à Novembre 2003 une efficacité clinique et parasitologique de 100% entre J₇ et J₂₈.

La clairance parasitaire était de 32% à J₁, 98% à J₂ et 100% entre J₃ et J₂₈.

- ADJUIK et coll. [1] dans une étude randomisée et multicentrique effectuée chez les enfants au Kenya, au Gabon et au Sénégal, avec l'association artésunate-amodiaquine avaient retrouvé un niveau de clairance à J₁de 20% au SENEGAL, 25% au KENYA et 50% au GABON

A J₁₄, le niveau de clairance était de 91% au Kenya, 93% au Sénégal et 98% au Gabon. La clairance parasitaire à J₂₁ était de 75% au Sénégal, 88% au Kenya et 90% au Gabon. A J₂₈, le niveau de clairance parasitaire était de 68% au Kenya, 82% au Sénégal et 85% au Gabon.

Le portage gamétocytaire avait diminué fortement.

▪ **Artéquin***

L'efficacité thérapeutique de l'Artéquin* était de 100% à J₁₄ et J₂₈ et aucun cas d'échec thérapeutique n'a été noté.

Le taux de guérison clinique et parasitologique était à 100% de J₇ à J₂₈. La clairance parasitaire était de 27% à J₁, 87% à J₂, 94% à J₃, 100% à J₇, J₁₄, J₂₁ et J₂₈.

2% des avaient présenté des gamétocytes à J₃.

VAN VUGT M et coll. [83]. lors des essais effectués en Thaïlande entre Novembre 1997 et Mars 1998 trouvaient une clairance de 100% à J₂₈.

▪ **Coartem***

L'efficacité thérapeutique du coartem* était de 100% à J₇, J₁₄, et J₂₈ et aucun cas d'échec thérapeutique n'a été noté. Le taux de guérison clinique et parasitologique était à 100% de J₇ à J₂₈. La clairance parasitaire était de 23% à J₁, 72% à J₂, 90% à J₃, et 100% à J₇, J₁₄, J₂₁ et J₂₈.

D'autres études ont démontré les résultats suivants :

MBENGUE M. [49] avait trouvé dans une étude réalisée à Guédiawaye entre Septembre et Octobre 2000 une clairance parasitaire de 97,22% à J₂ et une efficacité clinique et parasitologique de 100% entre J₇ et J₂₈.

Van VUGT M. et coll. [83] dans une étude randomisée menée entre Novembre 97 et Mars 98 en Thaïlande avaient trouvé une réponse clinique et parasitologique rapide de tous les patients.

A J₂₈, le niveau de clairance parasitaire était de 97,7%.

Van AGTAMEL M. et coll. [81] trouvaient une réponse clinique et parasitologique rapide.

La clairance parasitaire était de 82% à J₂₈.

VUGT MV et coll. [84] trouvaient une clairance parasitaire de 83,3% à J₂₈ avec le Coartem* 6 doses.

TAMARIYA P. et coll. [75]. Ont fait au moins 16 essais cliniques portant sur plus de 3000 patients, y compris des enfants de moins de cinq ans, en Europe, en Asie du Sud-Est et en Afrique. Cette association s'est révélée tout aussi efficace et mieux tolérée que l'association astésunate-méfloquine pour le traitement des infections à *Plasmodium falciparum* polypharmacorésistant lorsqu'elle est administrée à raison de six doses pendant trois jours :

LOOAREESUWAN et coll. [47] - NOVARTIS [63] ont démontré que dans les zones où la transmission est intense et où la population possède une importante immunité vis-à-vis du paludisme, un schéma posologique en quatre doses a donné de bons résultats. Cependant dans les populations non immunes (principalement en Asie du Sud-Est), ce schéma thérapeutique s'est soldé par un taux d'échec d'environ 20%. Ce taux d'échec a été ramené à moins de 5% en passant à un schéma en six doses : Il serait intéressant de passer à un schéma à 6 doses là où celui de 4 doses commence à subir des résistances.

▪ **Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine**

L'efficacité thérapeutique de la Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine était de 100% à J₇, J₁₄ et J₂₈ et aucun échec thérapeutique n'a été noté.

Le taux de guérison clinique et parasitologique était à 100% de J₇ à J₂₈.

La clairance parasitaire était de 13% à J₁, 47% à J₂, 97% à J₃ et 100% à J₇, J₁₄, J₂₁ et J₂₈.

D'autres études avaient montré des résultats qui se rapprochent des nôtres :

SCHELLENBERG D. et coll. [73] avaient trouvé une efficacité clinique de 96,2% et 64,2% d'efficacité parasitologique à J₁₄ avec une résolution rapide des symptômes.

DORSEY G. et coll. [31] dans une étude menée à Kampala (Ouganda) en 1998 trouvaient une clairance parasitaire de 98,78% à J₁₄.

BASCO LK et coll. [10] dans une étude réalisée au Cameroun en 2002 trouvaient une efficacité clinique de 96,7% et 98,4% d'efficacité parasitologique.

IV.2.2. Tolérance

IV.2.2.1. Au plan clinique

▪ **Arsucam***

- 13,5% des patients ont présenté une asthénie
- 9% des patients ont présenté une anorexie

Tous ces effets avaient disparu à partir de J₃.

FAYE B et coll. [33] avaient noté des effets indésirables à type de gastralgies, vertiges, prurits, nausées, vomissements.

AGNAMEY P. et coll. [2] avaient en 2000 et 2001 une bonne tolérance de l'association Artesunate-Amodiquine. Seulement, 0,4% des patients avaient présenté des effets indésirables à type de vomissements ayant nécessité l'arrêt et le changement du traitement.

▪ **Artéquin***

- 9% des patients se plaignaient de gastralgies.
- 6% des patients ont présenté une asthénie.

Tous ces effets avaient disparu à partir de J₃.

Des études menées en Thaïlande avaient permis de trouver les résultats suivants :

HAVALDAR PV, MOGALE KD. [43] et EKUE JMK. Et coll. [32] ont observé des effets neurologiques graves et quelques cas de cardiotoxité. Ter KUILE FO et coll. [78] ont observé des épisodes de vomissements chez le jeune enfant qu'ils ont réduit en fractionnant la dose de 25 mg/kg et en l'administrant en deux jours.

Ils ont également montré que l'administration d'une dose élevée de méfloquine en association avec de l'artésunate provoquait moins d'effets indésirables que la méfloquine seule, sans doute en raison de l'administration plus tardive de la méfloquine, c'est à dire une fois que l'artésunate a fait céder les symptômes palustres.

- **Coartem***

- 11% des patients se plaignaient d'asthénie.
- 4,6% ont présenté des douleurs thoraciques et abdominales.

D'autres études ont permis de retrouver des résultats semblables notamment BAKSHI R et coll. [9] retrouvaient quelques rares troubles gastro-intestinaux à type de nausée, anorexie, gastralgies, vomissements, diarrhées, des céphalées, des prurits avec moins de 2% des patients.

Plus de 90% des effets secondaires ont disparu de manière précoce.

Van VUGT M et coll. [82] n'ont retrouvé aucune réaction indésirable grave et les études effectuées n'ont relevé aucun indice de cardiotoxicité.

- **Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine**

6,8% des patients se plaignaient de vertiges.

4,5% présentaient des arthralgies et des douleurs thoraciques.

SCHELLENBERG D. et coll. [73], DORSEY G. et coll. [31] ainsi que BASCO LK. Et coll. [10] ont tous conclu que l'association SP-Amo n'entraînait pas d'effets indésirables graves.

IV.2.2.2. Au plan biochimique

- **Arsucam***

La créatinémie :

La créatinémie était faiblement élevée chez 33% des patients à J₀. Elle revenait à des valeurs normales à J₁₄ et J₂₈.

L'association Artésunate-Amodiaquine n'a pas entraîné une perturbation de la fonction rénale.

Les Transaminases :

A J₀, 89% des patients présentaient des transaminases normales.

Pour 11% des patients, les transaminases étaient supérieures à la normale, mais cette élévation ne dépassait pas trois fois la normale.

Parmi ces 11%, 84% ont vu leurs chiffres se normaliser à J₁₄ et à J₂₈.

Pour les 16%, les transaminases ont continué à augmenter atteignant 110UI/l à J₂₈ (supérieure à trois fois la normale).

Parmi les 89% des patients dont les transaminases étaient normales à J₀, les transaminases sont demeurées normales pour 78% à J₁₄ et pour 89% à J₂₈.

Durant notre étude, nous avons constaté que l'association Artésunate-Amodiaquine pouvait entraîner une augmentation transitoire des transaminases qui se normalisait 2 semaines après le traitement.

D'autres études ont permis de retrouver des résultats semblables notamment :

- FAYE B. et coll. [33] avaient trouvé dans une étude réalisée à Guédiawaye une bonne tolérance de l'association Artésunate-Amodiaquine.

Il n'y avait pas eu de perturbation au niveau du contrôle biologique (hémogramme, transaminases).

- ADJUIK et coll. [1] avaient obtenu une bonne tolérance biologique. Aucun cas clinique d'hépatite n'avait été rapporté, au contraire on constate une régularisation des fonctions hépatiques sous traitement.

- **Artéquin***

La créatinémie

Elle était normale à J₀, J₁₄ et J₂₈.

Les transaminases

A J₀, 80% des patients présentaient des transaminases normales.

Pour 20% des patients, les transaminases étaient supérieures à la normale, mais cette élévation ne dépassait pas 3 fois la normale.

Tous les patients avaient un taux normal à J₁₄ et J₂₈

- **Coartem***

La créatinémie

La créatinémie était faiblement élevée chez 34% des patients à J₀.

Elle revenait à des valeurs normales à J₁₄ et J₂₈.

Les transaminases

A J₀, tous les patients avaient des transaminases normales.

A J₁₄, 24% des patients avaient une légère augmentation des transaminases.

Tous ces taux se sont normalisés à J₂₈.

- **Sulfadoxine-pyriméthamine-Amodiaquine**

La créatinémie

44% des patients avaient une légère augmentation de la créatinémie à l'inclusion.

Elle revenait à des valeurs normales à J₁₄ et J₂₈.

Les transaminases

A J₀, 11% des patients avaient une légère augmentation des transaminases.

A J₁₄ et J₂₈, tous les patients avaient des transaminases normales.

Nous n'avons pas noté de perturbations sur le plan biologique avec les 4 associations.

CONCLUSION et Recommandations

Le paludisme est une maladie parasitaire mortelle qui pose un véritable problème de santé publique. Plus de 2 milliards de personnes sont exposées et annuellement 300-500 millions de nouveaux cas sont répertoriés.

Les enfants et les femmes enceintes payent le lourd tribut, surtout au niveau des couches les plus défavorisées.

Au Sénégal, le paludisme sévit selon le mode endémique. Il constitue environ 35% des motifs de consultation et les données épidémiologiques de la division des statistiques le place à la tête des causes de mortalité.

La chloroquine qui était utilisée comme molécule de première intention a été confrontée depuis quelques années à une résistance. Des études menées au niveau des sites sentinelles de surveillance de la chloroquinorésistance au Sénégal ont montré que les niveaux d'échec thérapeutique avaient dépassé le seuil toléré par l'OMS qui est de 25% dans plus de la moitié des sites sentinelles.

Face à cette situation, l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine-Amodiaquine a été retenue à titre transitoire pour le traitement des accès simples à *Plasmodium falciparum* ceci au cours d'un atelier national de consensus sur la prise en charge du paludisme en Juin 2003.

Cependant pour assurer une bonne prise en charge de cette endémie, le Programme National de Lutte contre le Paludisme évalue de nouvelles combinaisons thérapeutiques.

C'est dans cette optique que nous avons mené une étude à Richard-Toll, conjointement dans les postes de santé de Gallo-Malick et Taouey du 02 octobre au 08 décembre 2003 avec comme objectifs principaux :

- l'évaluation de la morbidité palustre à Richard-Toll

- l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des associations :
 - Artésunate – Amodiaquine (Arsucam*)
 - Artésunate – Méfloquine (Artéquin*)
 - Artéméthér – Luméfantrine (Coartem*)
 - Sulfadoxine – Pyriméthamine + Amodiaquine. dans le traitement des formes simples de paludisme.
- Formuler des recommandations en vue de l'amélioration de la prise en charge des accès palustres simples.

A la lumière de nos résultats, nous pouvons émettre les conclusions suivantes :

Sur 1173 patients examinés, 334 étaient porteurs de *Plasmodium falciparum*

La morbidité palustre s'élevait à 28,47%.

Les céphalées étaient les manifestations cliniques les plus fréquentes (78,2%) suivies de la fièvre (66%), des vomissements (27,3%) et de l'anorexie (15,57%).

La densité parasitaire moyenne a été évaluée à 23933 p/ μ l de sang et le monoparasitisme à *Plasmodium falciparum* a été retrouvé chez tous les patients. 25,5% des patients avaient une densité parasitaire supérieure à la densité parasitaire moyenne et 64,7% des patients avaient une densité parasitaire supérieure à 5000 parasites/ μ l de sang.

Au plan biochimique, la créatinémie était normale chez 94% des patients. Les transaminases étaient normales pour 68% des patients.

Un total de 165 patients étaient suivis jusqu'à J₂₈.

Le traitement par l'association Artésunate – Amodiaquine (Arsucam*) a été administré à 45 patients à la posologie de 4 mg/kg d'artésunate / jour pendant 3 jours et 10 mg / kg d'amodiaquine / jour pendant 3 jours. L'efficacité thérapeutique était de 100%.

La clairance parasitaire était de 40% à J₁, 75% à J₂, 93% à J₃ et 100% de J₇ à J₂₈.

3% des patients présentaient des gamétoцитes à J₁ et J₂.

Au plan clinique ; 22,50% avaient présenté des effets secondaires à type d'asthénie et d'anorexie qui ont disparu de manière précoce.

Au plan biochimique, le dosage de la créatinémie et des transaminases avait montré que l'association Artésunate – Amodiaquine n'entraînait pas une perturbation des fonctions hépatique et rénale.

Le traitement par l'association Artésunate – Méfloquine (Artéquin*) a été administré à 33 patients à la posologie de 4 mg / kg d'artésunate / jour pendant 3 jours et 5-8 mg / kg / jour de méfloquine pendant 3 jours. L'efficacité thérapeutique était de 100%.

La clairance parasitaire était de 27% à J₁, 87% à J₂, 94% à J₃ et 100% de J₇ à J₂₈. 2% des patients présentaient des gamétocytes à J₃.

Au plan clinique, 15% des patients présentaient des effets secondaires à type de gastralgies et d'asthénie qui ont disparu à partir de J₃.

Au plan biochimique, les transaminases et la créatinémie étaient normales à l'inclusion, à J₁₄ et à J₂₈.

Cette association n'a pas entraîné de perturbations biochimiques.

Le traitement par l'association Artemether – Luméfantrine (Coartem*) a été administré à 43 patients en 4 doses :

- Une dose au moment du diagnostic.
- Une dose 8 h après, 24 h après et 48 h après.

L'efficacité thérapeutique était de 100%.

La clairance parasitaire était de 23% à J₁, 72% à J₂, 90% à J₃ et 100% de J₇ à J₂₈.

Au plan clinique, 15,6% des patients avaient présenté des effets secondaires à type d'asthénie et de douleurs thoraciques qui ont disparu à partir de J₃.

Au plan biochimique, la créatinémie et les transaminases avaient des valeurs normales à l'inclusion, à J₁₄ et à J₂₈.

Cette association n'a pas entraîné de perturbations de la fonction hépatique et rénale.

Le traitement par l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine-Amodiaquine a été administré à 44 patients à la posologie de :

½ cp de Sulfadoxine-Pyriméthamine pour 10 kg en prise unique et 10 mg d'amodiaquine / kg / j pendant 3 jours.

La clairance parasitaire était de 13% à J₁, 47% à J₂, 97% à J₃ et 100% de J₇ à J₂₈.

Au plan clinique, 11,3% des patients présentaient des effets secondaires à type de vertiges et de douleurs thoraciques qui ont connu une résolution rapide.

Au plan biochimique, la créatinémie et les transaminases n'avaient pas connu de perturbation majeure. L'association n'entraînait pas une perturbation des fonctions hépatique et rénale.

L'étude comparative des 4 associations a montré que :

- L'artéquin* et L'arsucam* donnent une meilleure clairance parasitaire et une résolution plus rapide de la fièvre.
- La SP-AMO et l'Arsucam* donnent moins d'effets secondaires et toutes les associations n'entraînent pas de perturbations biochimiques majeures.

Au total, en prenant en compte les différents paramètres étudiés les associations Artésunate – Méfloquine (Artéquin*) et Artésunate – Amodiaquine (Arsucam*) semblent les meilleures.

Cependant l'association Artemether – Luméfantrine (Coartem*) pourrait donner de meilleurs résultats si le schéma à 4 doses était remplacé par un schéma à six doses.

L'association Sulfadoxine-Pyriméthamine-Amodiaquine utilisée à titre transitoire pour le traitement des formes simples de paludisme garde encore toute son efficacité. Elle a également l'avantage d'être moins onéreuse.

Les associations à base d'artémisinine pourraient jouer un rôle très important dans la politique de lutte contre le paludisme si elles parvenaient à être subventionnées par les autorités du pays. Le seul obstacle pour une utilisation à grande échelle reste le coût qui est élevé.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ADJUIK M., AGNAMEY P., BABIKER A., BORRMANN S., BRASSEUR P., CISSE M., COBELENS F., DIALLO S., FAUCHER J F., GARNER P., GIKUNDA S., KREMSNER P. G., KRISHNA S., LELL B., MATSIEGUI P. B., MISSINOU M. A., MWANZA J., NTOUMI F., OLLIARO P., OSIMBO P., REZBACH P., SOME E., TAYLOR W. R. J.**

Essai randomisé et multicentrique évaluant l'amodiaquine artésunate versus amodiaquine dans le traitement du paludisme non compliqué chez l'enfant africain. Etude effectuée au Gabon, au Kenya et au Sénégal.

Lancet, 2002 Apr., 20; 359 (9315) : 1365-72

2. **AGNAMEY P., BRASSEUR P., CISSE M., GAYE O., DUMOULIN J., TAYLOR W. R. J., RIGAL J., OLLIARO P.**

Traitement du paludisme non compliqué dans le district de oussouye par l'association Artesunate-amodiaque en 2000 et 2001.

Communication MIM conférence Arusha. 2002.

3. **AMBROISE T.P.**

Paludisme : Physiopathologie, réceptivité, résistance innée.

Edition Marketing. Ellipses / AUPELF 1991 ; 60-65.

4. **AMBROISE THOMAS P., CARNEVALE P., FELIX H., MOUCHET J.**

Le paludisme.

Encyclopédie Médecine-chirurgie. Paris (France) ; Maladies infectieuses 8089 A 10 et A 20 ; 9 ; 1984, 26 et 17p.

5. **ANDRE L.S., BARABE D., BERGER PH.**

Traitement d'un accès palustre.

Médecine et armées, 1974 ; 10, 905-909.

6. **BA M.**

Hétérogénéité du paludisme dans le département de Rufisque.

Thèse Pharm., 1995, n°27.

7. BABOU I.

Evaluation de la morbidité palustre et de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques à Dakar et banlieue.

Thèse pharm. Dakar 1993, n°21.

8. BADIANE M., BA D.

Le point sur les antipaludiques.

Bulletin trimestriel de la représentation de l'OMS au Sénégal. 1995, 5 : 11-16.

9. BAKSHI R., HERMELING-FRITZ I., GATHMANN I., ALTERI E.

An integrated assessment of the clinical safety of artemether-Lumefantrine : a new oral fixed-dose combination antimalarial drug.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000 Jul-Aug; 94(4): 419-24.

10. BASCO L. K., SAME-EKOBO A., NGANE V. F., NDOUNGA M., METOH T., SOULA G.

Therapeutic efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine and the sulfadoxine-pyrimethamine-amodiaquine combination against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in young children in Cameroon.

Bull World Health Organ. 2002; 80 (7): 538-45.

11. BAUDON D., GAZIN P., SANON J. P.

Morbidité palustre en milieu rural au Burkina Faso

Etude de 526 accès fébriles.

Méd. d'Afr. Noire, 1986, 33 (11) : 767-776.

12. BERGAL S., NORES J. M., ROSEENHEIM M., PEIGNOT J. F. PARAF F.

Paludisme : préparation aux certificats et au concours de l'internat.

Edition SPECIA, 6 / 1986 N° 5626

13. BOUTEILLE B., BRECERAND J., DARDE M. L., DREYFUSS G.

Le paludisme : maladie, prophylaxie, traitement.

Actualités pharmaceutiques, juillet 1985, 223 ; 29-43.

14. BRUCE SCHWATT L.J.

Paludisme et urbanisation.

Bull. Soc. Patho. Exo. 1983; **76(3)**: 243-249.

15. CAMARA I.

Susceptibilité au paludisme des enfants infestés à *Shistosoma mansoni* à Gallo-Malick dans le District Sanitaire de Richard-Toll.

Thèse Méd., Dakar, 1999, n°45

16. CHARMOT G.

Paludisme : protocoles thérapeutiques.

Edition Marketing, Ellipses / AUPELF 1991 ; 198-221.

17. CHARMOT G., COULAUD J. P.

Les formes atypiques du paludisme à *Plasmodium falciparum* chimiorésistant observées en France.

Med. Mal. Infect. 1988 ; 2 : 6, 52.

18. CHIPPAUX JP., MASSOUGBODJI A., AKOGBETO M.

Evaluation du seuil de parasitémie palustre pathogène.

Doc. Conf. Intern. OCCGE. Bobodioulasso. Avril 1988.

19. CHIPPAUX JP., MASOUGBODJI A., AKOGBETO M., BOULARD JC.

Etude de la morbidité palustre et de la gravité des accès pernicieux chez les porteurs du trait drépanocytaire dans les différents biotopes du Bénin.

Revue épidémio et santé publique, 1992, 40 ; 240-245

20. CISSE M.

Evolution de la morbidité palustre et de l'efficacité de la chloroquine dans le traitement des accès palustres simples à *Plasmodium. falciparum*.

Etude menée au niveau du district sanitaire de Tamba.

Thèse Méd., 1997, n°46.

21. COULAUD J. P.

La prophylaxie du paludisme.

Cahier Santé, 1993 ; 3 : 315-322.

22. COULAUD J. P.

Résistance en Afrique : aspects généraux.

Publications Médicales Africaines ; n° spécial, 1988 ; 21 : 18-24.

23. DANIS M.

Paludisme : médicaments antipaludiques.

Edition Marketing, Ellipses / AUPELF, 1991 ; 131-147.

24. DANSOKHO E. F., KI-ZERBO G., BADIANE S.

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

Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1994 ; 74 : 291-300.

25. DAVIS R., ICKE G.

Le paludisme.

RPH. Laboratory Médecine. 1998-2002.

26. DELORON P., LEBRAS J., DETRUCHIS P.

La pharma sensibilité de *Plasmodium falciparum* en Afrique.

Méd. d'Afrique Noire, 1985 ; 32 (5).

27. DIALLO S., GAYE O.

La quinine: pharmacologie, tolérance.

Publications Médicales Africaines : n° spécial, 1988 ; 21 : 83-87.

28. DIATTA A.

Evaluation de la morbidité et de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement des accès simples à *Plasmodium falciparum*. Etude menée au District de Kédougou.

Thèse Pharm., Dakar 2000, n°95.

29. DIENG P.

Evaluation de la morbidité palustre et de l'efficacité de la chloroquine dans le traitement des accès simples à *Plasmodium falciparum*.

Etude menée au niveau du district de Ziguinchor.

Thèse pharm. Dakar 1999, n°39.

30. DJIGO S.

Evaluation de l'efficacité de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement du paludisme : étude menée au niveau du district de Kédougou.

Thèse Pharm., 2002, n°23

31. DORSEY G., NJAMA D., KAMYA M. R., CATTAMANCHI A., KYABAYINZE D., STAEDKE S. G., GASASIRA A., ROSENTHAL P. J.

Sulfadoxine / pyriméthamine alone or with amodiaquine or artesunate for treatment of uncomplicated malaria: a longitudinal randomised trial.

Lancet. 2002 Dec 21-28; 360 (9350): 1998-9.

Lancet. 2003 Apr 5; 361 (9364): 1229; author reply 1229-30.

32. EKUE JMK. et coll.

A double blind comparative clinical trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic falciparum malaria.

Bulletin of the World Health Organization, 1983, 61: 713-718. 61.

33. FAYE B.

Morbidité palustre et évaluation de l'efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine et de la quinine dans le traitement des accès simples à *Plasmodium falciparum*. Etude menée au centre de santé Roi Baudouin de Guédiawaye.

Thèse Méd. Dakar, 1998, n° 23.

34. FAYE B., DIENG Y., NDIR I., MBENGUE M., FAYE O., NDIR O., GAYE O.

Place des bithérapies en zones de chimiorésistance au Sénégal.

Communication 5^{eme} congrès de la Société Ouest Africaine de Parasitologie.

Avril 2002 - Dakar.

35. FAYE M. A.

Stratégies curatives du paludisme.

Vie et Santé, 1992 ; 10, 26-28.

36. FAYE O., GAYE O., KONATE L., MOLEZ J. F., HERVE J.

Prévision et Prévention des épidémies de paludisme dans la vallée du fleuve Sénégal.

Cahier santé, 1998 ; 8 : 347-52.

37. GAYE O., BAH I. B., DIALLO S., FAYE O., BAUDON D.

Une étude de la morbidité palustre en milieu rural et urbain au Sénégal.

Méd. Trop., 1989, vol. 49, n° 1 : 59-62.

38. GAYE O., BADOU I., FAYE O., FALL A., MOLEZ J. F., BAH. I. B., DIALLO S.

Morbidité palustre et efficacité thérapeutique des antipaludéens.

Etude menée dans la région de Dakar.

Méd. Trop., 1993, 53, 4 ; 479-485.

39. GAYE O., BAH I. B., MBENGUE, DIALLO S., FAYE O.

Morbidité palustre en milieu urbain. Etude de 353 accès fébriles.

Méd. Trop., 1989, vol. 49, n° 4 : 401-404.

40. GENTILINI M.

Médecine tropicale: le paludisme

Edition Flammarion, Médecine science, 1993. 99-122.

41. GNANDJI K. G. D.

Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques du paludisme en milieu hospitalier.

Thèse pharm., Dakar Juillet 1997, n° 49.

42. GNING C. A. T.

Evolution de la morbidité palustre et de l'efficacité de la chloroquine dans le traitement des accès simples à *Plasmodium falciparum*: étude menée au niveau du district de Kaolack.

Thèse Pharm., Dakar, 1999, n°36.

43. HAVALDAR P. V., MOGALE K. D.

Méfloquine induced psychosis

Paediatric Infections Diseases Journal, 2000, 19: 166-167

44. HOOKS C., RABINOVICH R.

L'initiative de Vaccins Antipaludiques : ajout des projets et partenaires d'essais cliniques.

Bull. MIM, n° 12, Mars 2002 ; 3-5

45. KONATÉ L.

Epidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanaise, DIELMO (Sénégal).

Thèse Doctorat 3^{ème} cycle, Université de Dakar, 1991.

46. LEGROS F., GOYET F., BELKOID M., DANIS M., GAYF.

Paludisme en France métropolitaine en 1995.

CNRM/ 1996, 10-1 : 30-9.

47. LOOAREESUWAN S et coll.

A randomised, double-blind, comparative trial of a new oral combination of artemether and benflumetol (CPG 56697) with mefloquine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand.

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1999, 60 (2): 238-243.

48. MAZIER D.

Le paludisme : cycle et biologie des plasmodiums.

Edition Marketing, Ellipses / AUPELF ; 1991 ; 25-31

49. MBENGUE M.

Morbidité palustre et évaluation de l'efficacité de la chloroquine et du coartem dans le traitement des accès simples à *plasmodium falciparum*.

(Etude menée au district sanitaire de Guédiawaye)

Thèse Méd. Dakar ; n° 11, 2001.

50. MBODJ M.

Evolution du paludisme au niveau de la vallée du fleuve Sénégal : Cas du district de Richard-Toll.

Thèse Méd., Dakar 2000, n°32.

51. MOLEZ J. F.

Enquête sur la chloroquinorésistance in vitro de *Plasmodium falciparum* à Niakhar.

Rapport ORSTOM / Palu ; Bel air / J.F. MZ / 94.

52. MOUCHET J., CARNEVALE P.

Le paludisme : les vecteurs et la transmission.

Edition Marketing, Ellipses / AUPELF ; 1991 ; 35-39

53. MOUCHET J., CARNEVALE P.

Le paludisme : répartition et classification écologique.

Edition Marketing, Ellipses / AUPELF ; 1991 ; 77-83

54. MOUCHET J., CARNEVALE P., COOSEMANS M., FONTENILLE D., RAVAONJUNAHARY C., RICHARD A., ROBERT V.

Typologie du paludisme en Afrique.

Cahiers Santé. 1993 ; 3 ; 220-238.

55. MOUROU I.

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'amodiaquine dans le traitement de l'accès simple de paludisme.

Thèse pharm., Dakar 1997, n° 17.

56. MOUTHIAT J.

Accès palustres et leur traitement par la quinine en milieu urbain.

Etude menée au niveau du centre de santé Gaspard Kamara de Dakar.

Thèse pharm., Dakar 1996, n°79.

57. NAPO K.

Evaluation de la morbidité palustre, de l'efficacité et de la tolérance de l'association Artesunate-Amodiaquine dans le traitement du paludisme non compliqué. (Etude menée à Ndioum dans le District de Podor).

Thèse méd., Dakar 2003, n°72.

58. NDAO O.

Evaluation de la morbidité palustre en milieu hospitalier pédiatrique.

Thèse Pharm.; Dakar, 1998; n°37

59. NDIAYE F.

Etude comparative de l'efficacité et de la tolérance de l'amodiaquine et de la chloroquine dans le traitement des accès palustres simples à *Plasmodium falciparum* à Pikine-Thiaroye.

Thèse pharm. Dakar 1999, n°22.

60. NDIAYE T.

Evaluation de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine, de la sulfadoxine pyriméthamine, de l'amodiaquine et de l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine-Amodiaquine dans le traitement des formes simples de paludisme à *Plasmodium falciparum*.

Etude menée au niveau du district de Guédiawaye.

Thèse Pharm., Dakar, Juillet 2002, n°84.

61. NDOYE N. R.

Etude du paludisme dans le district sanitaire de Mbao : Aspects épidémiologique, biologique et thérapeutique.

Thèse pharm., Dakar, Juin 2000, n° 26.

62. NIANG M.

Evaluation de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine et de Sulfadoxine – Pyriméthamine dans le traitement des accès palustres simples à *Plasmodium falciparum*. Etude menée au District de Vélingara.

Thèse Méd., Dakar 2002, n° 63

63. NOVARTIS.

A randomised, double-blind, parallel group trial comparing efficacy, safety and pharmacokinetics of the standard schedule (4-4 tablets over 48 hours) with two higher dose schedules of co-artemether in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in adults and children in Thailand.

Basle, Novartis Pharma AG, 1997.

64. O'FEL ANN.

Paludisme in Parasitologie-Mycologie.

Edition C et R, 1987, 3^{ème} édition.

65. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS)

Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement de *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée.

WHO / MAL / 96. 1007 : 13.

66. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Principes directeurs pour le diagnostic et le traitement du paludisme en Afrique.

Bureau régional de l'Afrique- Brazzaville 1992

67. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS)

Stratégie d'utilisation des antipaludiques.

WHO / MAL / 94. 1070.

68. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS).

La situation du paludisme dans le monde en 1994.

Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1997 ; 72 (n°36) : 269-74

- (n°37) : 277-83 – (n°38) : 285-92.

69. OUEDRADO J. B.

Epidémiologie du Paludisme.

Vie et Santé ; 1992 ; 10, 5-7.

70. PERONNE C., BEYTOUT J., ROUE R., CHRISTMAN D., CHOUTET P.,

REMY G., DELMONT J., GERARD A., RAGNAUD J. M., SCHMIT J. L.

Maladies infectieuses.

Edition E. Pilly, APPIT, 1996 ; 427 – 434

71. SALL G., MBAYE N. G.

Paludisme de l'enfant.

Vie et Santé ; 1992 ; 10, 15-16.

72. SANE F.

Evaluation de la morbidité palustre et de l'efficacité de la chloroquine dans le traitement des accès palustres simples. Etude menée au niveau du District de Ziguinchor.

Thèse Pharm. Dakar 2001, n°42.

- 73. SCHELLENBERG D., KAHIGWA E., DRAKELEY C., MALENDE A., WIGAYI I., APONTE J. J., TANNER M., MSHINDA H., MENENDEZ C., MENENDEZ C., ALONSO P. L.**

The safety and efficacy of sulfadoxine, pyrimethamine, amodiaquine, and their combination in the treatment of uncompleted *Plasmodium falciparum* malaria.

Am J Trop. Méd. Hyg. 2002 Jul; 67(1): 17-23.

- 74. SENE I.**

Le paludisme : aspects épidémiologiques, cliniques et parasitologiques.

A propos de 203 dossiers colligés à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar.

Thèse Med., 1990 Dakar, n°59.

- 75. TAMARIYA P. et coll.**

In vitro sensitivity of *Plasmodium falciparum* and clinical response to lumefantrine (benflumetol) and artemether.

British Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 49 (5): 437-444.

- 76. TAPSOBA L. P.**

Les manifestations cliniques du paludisme.

Vie et Santé ; 1992 ; 10, 3-4.

- 77. TCHOKOTEU P. E., DOUALA-MOUTENG V.E., MOUKOUNI A. A.**

Les accès fébriles de l'enfant à l'hôpital général de Yaoundé: causes et traitement symptomatiques.

Méd. d'Afr. Noire, 1996, 43 (8/9) : 460-463.

- 78. TER KUILE F. O. et coll.**

Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients.

Bulletin of the World Health Organization, 1995, 73 (5): 631-642.

79. TOUZE JE., BAUDON D., MARTE G. et coll.

Difficultés, diagnostics et aspects cliniques actuels du paludisme à *Plasmodium falciparum* au retour d'une zone de chimiorésistance.

Presse Med. 1988 ; 17 : 1573-5.

80. TRAPE JF., ROGIER C., KONATE L., DIAGNE M., BOUGANALI H., CANQUE B., LEGROS F., BADJI A., NDIAYE G., NDIAYE P., BRAHIMI K., FAYE O., DRUICHE P., PEREIRA DASILVA L.

The Dielmo project: a longitudinal study of malaria infection and the mechanism of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 1994. 5, 2 : 123-137.

81. VAN AGTAMEL M., BOUCHAUD O., MALVY D., DELMONT J., DANIS M., BARETTE S., GRAS C., BERNARD J., TOUZE J. E., GATHMANN I., MULL R.

The comparative efficacy and tolerability of CPG (artemether + lumefantrine) versus halofantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in travellers returning from the tropics to the Netherlands and France.

Int J Antimicrob Agents. 1999 Jul;12(2): 159-69.

82. VAN VUGT M. et coll.

No evidence of cardiotoxicity during antimalarial treatment with artemether-lumefantrine.

American Journal of Tropical Medicine and hygiene, 1999, 61 (6): 964-967.

83. VAN VUGT M., LOOAREESUWAN S., WILAIRATANA P., MC GREADY R., VILLEGAS L., GATHMANN I., MULL R., BROCKMAN A., WHITE N. J., NOSTEN F.

Artemether- Lumefantrine for the treatment of multidrug- resistant falciparum malaria.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000 Sep-Oct ; 94(5) :545-8.

84. VUGT M.V., WILAIRATANA P., GEMPERLI B., GATHMANN I., PHAIPUN L., BROCKMAN A., LUXEMBURGER C., WHITE N. J., NOSTEN F., LOOAREESUWAN S.

Efficacy of six doses of artemether-lumefantrine (benflumetol) in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria.

Am J Trop. Méd. Hyg. 1999 Jun; 60 (6): 936-42.

85. WARREL D.A.

Cerebral malaria.

Clinical features, pathophysiology and treatment.

Ann. Trop. Med. Parasitol. 1997 ; 91 : 875-84.

86. WARREL D. A.

Physiopathologie du paludisme grave.

Cahier Santé, 1992 ; 3 : 276-279.

87. WERY M.

Diagnostic biologique du paludisme.

Edition Marketing, Ellipses / AUPELF ; 1991 ; 109-113.

88. WERY M.

Protozoologie Médicale.

AUPELF-UREF, De Boeck Université. 1995. 137-140, 149-161.

89. WORLD HEALTH ORGANISATION (OMS)

Antimalarial drug combination therapy.

Report of a WHO Technical Consultation, Geneva; April 2001.

90. YOUNOUSSA T.

Evolution de la morbidité palustre et de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement des accès simples à *Plasmodium falciparum*.

(Etude menée au niveau du district sanitaire de Richard-Toll).

Thèse Pharm., Dakar, 1998, n°25.