

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

|||||

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

|||||



ANNEE 2005

N° 30

EVALUATION DE LA MORBIDITE PALUSTRE ET DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE DE TROIS ASSOCIATIONS D'ANTIPALUDIQUES DANS LA ZONE DE NIAKHAR (SENEGAL)

THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
(DIPLÔME D'ETAT)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

11 mai 2005

PAR

JEAN LOUIS DIEME

Né le 15 janvier 1973 à Dakar (SENEGAL)

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT: M. Housseyn Dembel SOW : Professeur

MEMBRES : M. Yémou DIENG : Maître de Conférences Agrégé
M. Masserigne SOUMARE : Maître de Conférences Agrégé

DIRECTEUR DE THESE : M. Masserigne SOUMARE : Maître de Conférences Agrégé

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE

DECANAT & DIRECTION

DOYEN

M. DOUDOU THIAM

PREMIER ASSESSEUR

M. CHEIKH S. B. BOYE

DEUXIEME ASSESSEUR

M. MALICK SEMBENE

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

M. AMADOU TIDIANE LY

Dakar, le 22 février 2005

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2004-2005

I . MEDECINE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie		AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou		BA	Pédiatrie
M. Mamadou		BA	Urologie
M. Serigne Abdou		BA	Cardiologie
M. Fallou		CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa		CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Abdarahmane		DIA	Anatomie-Chirurgie Générale
M. Baye Assane		DIAGNE	Urologie
M. Lamine		DIAKHATE	Hématologie
M. Amadou Gallo		DIOP	Neurologie
M. Bernard Marcel		DIOP	Maladies Infectieuses
*M. EL Hadj Malick		DIOP	O-R-L
Mme Thérèse MOREIRA		DIOP	Médecine Interne
M. Raymond		DIOUF	O.R.L
M. Sérou		DIOUF	Cardiologie
M. Souvasin		DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M. Babacar		FALL	Chirurgie Générale
Mme Sylvie	SECK	GASSAMA	Biophysique
M. Oumar		GAYE	Parasitologie
M. Lamine		GUEYE	Physiologie
M. Momar		GUEYE	Psychiatrie
*M. Serigne Maguèye		GUEYE	Urologie
M. Abdoul Almamy		HANE	Pneumophysiologie
*M. Mamadou Mourtalla		KA	Médecine Interne
M. Abdoul		KANE	Cardiologie
M. Nicolas		KUAKUVI	Pédiatrie
M. Victorino		MENDES	Anatomie Pathologique
M. Jean Charles		MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
M. Bassirou		NDIAYE	Dermatologie
M. Ibrahima Pierre		NDIAYE	Neurologie
*M. Madoune Robert		NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou		NDIAYE	Chirurgie Thoracique & Cardio-vasculaire
M. Mouhamadou Mansour		NDIAYE	Neurologie
Mme Mbayang	NIANG	NDIAYE	Physiologie
M. Papa Amadou		NDIAYE	Ophtalmologie
*M. Mamadou		NDOYE	Chirurgie Infantile
*M. Youssoupha		SAKHO	Neurochirurgie
Mme Bineta	KA	SALL	Anesthésie-Réanimation
M. Mohamadou Guélaye		SALL	Pédiatrie
M. Niama	DIOP	SALL	Biochimie Médicale
M. Abibou		SAMB	Bactériologie-virologie

* Associé

M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
§Mme Awa Marie	SECK	Maladies Infectieuses
COLL	SYLLA	Urologie
M. Cheickna	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Seydina Issa Laye	SOW	Maladies Infectieuses
M. Abdourahmane	SOW	Pédiatrie
M. Housseyn Dembel	SOW	Médecine Légale
M. Mamadou Lamine	SOW	Anatomie-Chirurgie Générale
M. Moussa Lamine	SOW	Maladies Infectieuses
*M Pape Salif	SOW	Hématologie
M. Doudou	THIAM	Chirurgie Générale
*M. Cheikh Tidiane	TOURE	Biochimie Médicale
M. Meïssa	TOURE	Cancérologie
M. Papa	TOURE	Ophtalmologie.
M. Alassane	WADE	

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Moussa	BADIANE	Radiologie
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neurochirurgie
M. Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie-Obstétrique
M. Cheikh Ahmed Tidiane	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M. Jean Marie	DANGOU	Anatomie et Cytologie Patholog.
*M Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
*M. Massar	DIAGNE	Neurologie
*+M. Issakha	DIALLO	Santé Publique
*M. Mame Thierno	DIENG	Dermatologie
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Saïd Norou	DIOP	Médecine Interne
M. Alassane	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
M. Boucar	DIOUF	Néphrologie
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Hépatologie / Gastro-Entérologie
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Pédiatrique
Mme. Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
Mme Gisèle	GAYE	Anatomie Pathologique
WOTO	KANE	Dermatologie
M. Assane	MBENGUE	Hépathologie / Gastro-Entérologie
*M. Mouhamadou	MOREIRA	Pédiatrie
*M. Claude	NDIAYE	Anatomie-Orthopédie-Traumato
M. Abdoulaye	NDIAYE	O.R.L
M. Issa	NDIAYE	Pédiatrie
M. Ousmane	NDOYE	Urologie
M. Alain Khassim	NIANG	Radiologie
M. El Hadji	SAMB	Physiologie
M. Abdoulaye	SARR	Cardiologie
M. Moustapha		

+ disponibilité

* Associé

§ Détachement

M. EL Hassane	SIDIBE	Endocrinologie-Métabolisme
*M. Masserigne	SOUMARE	Nutrition-Diabétologie
M. Ahmad Iyane	SOW	Maladies Infectieuses
Mme.Haby	SIGNATE	Bactériologie-Virologie
M. Mouhamadou Habib	SY	Pédiatrie
M. Omar	SY	Orthopédie-Traumatologie
M. Alé	SYLLA	Psychiatrie
	THIAM	Neurologie

MAITRES-ASSISTANTS

Mme Aïssata	LY	BA	Radiologie
M. EL Hadj Amadou		BA	Ophtalmologie
Mme Mariama	GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
M. Momar Codé		BA	Neurochirurgie
M. Boubacar		CAMARA	Pédiatrie
M. El Hadj Souleymane		CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
Mme. Mariama Safiéto	KA	CISSE	Médecine Interne
M. André Vauvert		DANSOKHO	Orthopédie-Traumatologie
M. Ahmadou		DEM	Cancérologie
Mme Anta	TAL	DIA	Médecine Préventive
M. Bay Karim		DIALLO	O.R.L
M. Djibril		DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
M. Saïdou		DIALLO	Rhumatologie
M. Alassane		DIATTA	Biochimie Médicale
M. Mamadou		DIOP	Anatomie
M. Saliou		DIOP	Hématologie
Mme. Sokhna	BA	DIOP	Radiologie
Mme. Elisabeth		DIOUF	Anesthésiologie-Réanimation
Mme Fatou	SENE	DIOUF	Neurologie
M. Saliou		DIOUF	Pédiatrie
Mme Awa Oumar	TOURE	FALL	Hématologie
Mme Mame Coumba GAYE		FALL	Médecine Légale
M. Pape Ahmed		FALL	Urologie
M. Oumar		FAYE	Histologie-Embryologie
M. EL Hadj Fary		KA	Clinique Médicale/Néphrologie
M. Oumar		KANE	Anesthésie-Réanimation
*M. Abdoul Aziz		KASSE	Cancérologie
+ M. Ismaïla		MBAYE	Médecine du Travail
Mme Ndèye Maïmouna NDOUR		MBAYE	Médecine Interne
M. Mamadou		MBODJ	Biophysique
+ M. Philipe Marc		MOREIRA	Gynécologie
* M. Papa		NDIAYE	Médecine Préventive
*M. Cheikh Tidiane		NDOUR	Maladies Infectieuses
M. Ndaraw		NDOYE	Neurochirurgie
M. Oumar		NDOYE	Biophysique
M. Abdou		NIANG	CM / Néphrologie
Mme Suzanne Oumou		NIANG	Dermatologie
M. Abdoulaye		POUYE	CM / Médecine Interne
Mme Paule Aïda	NDOYE	ROTH	Ophtalmologie
Mme Anne Aurore		SANKALE	Chirurgie Générale

* Associé

+ Disponibilité

Mme Anna	SARR	Médecine Interne
M. Doudou	SARR	Psychiatrie
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M. Gora	SECK	Physiologie
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
Mme Hassanatou TOURE	SOW	Biophysique
Mme Aïda	SYLLA	Psychiatrie
M. Abdourahmane	TALL	O.R.L
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie
M. Silly	TOURE	Stomatologie
Mme Aïssatou Magatte	WANE	Ophtalmologie
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

ASSISTANTS

M. Abdoulaye	BA	Physiologie
M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
Melle Fatou	DIALLO	Biochimie Médicale
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie
M. Babacar	FAYE	Parasitologie
M. Assane	NDIAYE	Anatomie
M. Mor	NDIAYE	Médecine Légale
M. Jean Marc Ndiaga	NDOYE	Anatomie
*M. Ibrahima	SECK	Médecine Préventive
M. Kamadore	TOURE	Médecine Préventive

CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. Idrissa	BA	Psychiatrie
M. Mamadou Diarra	BEYE	Anesthésie-Réanimation
M. Amadou Gabriel	CISS	Chirurgie Thoracique & Cardio. Vasc.
Mme Mame Salimata DIENE	COLY	Neurochirurgie
M. Mamadou	COUME	Médecine Interne
M. Abdoulaye	DANFA	Psychiatrie
M. Daouda	DIA	Médecine Interne I
Mme Ndëye Méry DIA	BADIANE	Maladies Infectieuses
Mme Ndëye Ramatoulaye	DIAGNE	Pédiatrie
M. Oumar	DIARRA	Chirurgie Générale
M. Babacar	DIAO	Urologie
M. Maboury	DIAO	Cardiologie
M. Madieng	DIENG	Chirurgie Générale
* M. Mamadou Moustapha	DIENG	Cancérologie
M. Charles Bertin	DIEME	Orthopédie-traumatologie
Mme Marie Edouard Faye	DIEME	Gynécologie-Obstétrique
M. Pape Saloum	DIOP	Chirurgie Générale

M. Rudolph	DIOP	Stomatologie
Mlle Sylvie Audrey G.	DIOP	Maladies Infectieuses
M. Lamine	FALL	Pédopschyatrie
M. Pape Macoumba	GAYE	Cancéro-radiothérapie
M. Ousmane	KA	Chirurgie Générale
M. Ibrahima	KONATE	Chirurgie Générale
M. Abdoulaye	LEYE	Clinique Médicale / Médecine Interne
Mme Fatimata	LY	Dermatologie
M. Noël Magloire	MANGA	Maladies Infectieuses
Mme Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
Mme Marième	NDIAYE	Psychiatrie
M. Moustapha	NDIAYE	Neurologie
Mme Marie DIOP	NDOYE	Anesthésie-Réanimation
M. Gabriel	NGOM	Chirurgie Générale
M. Jean Claude François	SANE	Orthopédie-Traumatologie
Mme Fatou Samba D. NDIAYE	SENE	Médecine Interne
Mme Nafissatou Oumar	TOURE	Pneumologie

ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE

Melle Yacine	DIA	Pneumologie
M. Ansoumana	DIATTA	Pneumologie

ATTACHES-ASSISTANTS

Mme. Nafissatou NDIAYE	BA	Anatomie Pathologique
Mme Marième Hélène	DIAME	Physiologie
Mme Marie Joseph	DIEME	Anatomie Pathologique
M. Néloum	DJIMADOUM	Histologie-Embryologie
Mme Roughyatou	KA	Bactériologie
Melle Arame	NDIAYE	Biochimie Médicale
M. Jean Louis Abdourahim	NDIAYE	Parasitologie
Mme Fatou Bintou SAR	SARR	Physiologie
M. Mohamed Naniboliot	SOUMAH	Médecine légale

* Associé

II. PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Doudou	BA	Chimie Analytique et Toxicologie
M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
*M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
Mme Aïssatou Gaye	DIALLO	Bactériologie-Virologie
+ M. Alioune	DIEYE	Immunologie
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
* M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
* M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
* M. Omar	NDIR	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Yérim Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie

MAITRES-ASSISTANTS

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
*M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Tandakha Ndiaye	DIEYE	Immunologie
M. Modou	LO	Botanique
*M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
Mme. Maguette D.SYLLA	NIANG	Biochimie Pharmaceutique
Mme Rita B.	NONGONIERMA	Pharmacognosie
Mme. Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie Pharmaceutique
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Orga.
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique

ASSISTANTS

M. William	DIATTA	Botanique
Melle Thérèse	DIENG	Parasitologie
M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique
M. Alioune Dior	FALL	Pharmacognosie
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique & Chimie Orga.
M. Modou Oumy	KANE	Physiologie Pharmaceutique

* Associé

+ disponibilité

M. Pape Madieye	GUEYE	Biochimie Pharmaceutique
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
M. Gora	MBAYE	Physique Pharmaceutique
Mme Aïssatou	GUEYE	Bactériologie-Virologie
M. Daouda	NDIAYE	Parasitologie
*M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique
Mme Awa Ndiaye	SY	Pharmacologie & Pharmacodynamie
M. Guata yoro	SY	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Alassane	WELE	Chimie Physique

ATTACHES

Mme Oumou	BARRY KANE	Toxicologie
M. Idrissa	NDOYE	Pharmacie Chimique et Chimie Organique

* Associé

III. CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEUR TITULAIRE

&Mme Ndioro

NDIAYE

Odontologie Préventive et Sociale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

*M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
&Mme Charlotte FATY	NDIAYE	Chirurgie Buccale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie

MAITRES ASSISTANTS

Mme Khady	DIOP	BA	Orthopédie Dento-Faciale
M. Daouda		CISSE	Odontologie Prév. et Sociale
*M. Falou		DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
Mme Adam Marie SECK		DIALLO	Parodontologie
Mme Fatou		DIOP	Pédodontie-Prévention
M. Malick		FAYE	Pédodontie
Melle Fatou		GAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Abdoul Wahab		KANE	Odontologie Cons. Endodontie
*M. Pape Ibrahima		NGOM	Orthopédie Dento Faciale
*M. Mohamed Talla		SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukèye	DIA	TINE	Chirurgie Buccale
M. Abdoul Aziz		YAM	Pédodontie-Prévention

ASSISTANTS

M. Abdou		BA	Chirurgie Buccale
Mme Aïssatou	TAMBA	BA	Pédodontie-Prévention
M. Henri Michel		BENOIST	Parodontologie
*M. Lambane		DIENG	Prothèse Dentaire
M. Babacar		FAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Daouda		FAYE	Odontologie Prév. et Sociale
M. Cheikh Mouhamadou M.		LO	Odontologie Prév. Sociale
*M. Malick		MBAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. El Hadj Babacar		MBODJ	Prothèse Dentaire
M. Edmond		NABHANE	Prothèse Dentaire
M. Cheikh		NDIAYE	Prothèse Dentaire
Mme Farimata youga	DIENG	SARR	Matières Fondamentales
M. Mouhamed		SARR	Odontologie Cons. Endodontie
M. Babacar		TOURE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Saïd Nourou		TOURE	Prothèse Dentaire

* Associé

& Détachement

ATTACHES

M. Khaly	BANE	O.C.E.
M. Abdoulaye	DIOUF	Parodontologie
Mme Bineta Cathérine GASSAMA	BARRY	Chirurgie Buccale
Mme Mame Coumba	GUEYE	Odontologie Pédiatrique
M. Alpha	KOUNTA	Chirurgie Buccale
M. Oumar Harouna	SALL	Matières Fondamentales
Melle Fatou	LEYE	O.C.E.

DEDICACES

In memoriam

A MES GRAND-PARENTS

A MA MÈRE

Pour tout l'amour que tu portes à tes enfants. Ce travail n'est que la fleur des sacrifices quotidiens que tu as consentis pour le bonheur de tes enfants.

Dieu t'accorde longue vie et bonne santé afin que tu puisses savourer avec nous le fruit de l'arbre qui a grandi sous ton ombre.

A MON PÈRE

Omniprésent par ses prières, son attention, ses conseils et sa disponibilité. Ce travail est le fruit de l'éducation et de l'instruction que tu as cultivées en nous. Que Dieu tout puissant te prête longue vie pleine de santé.

A MES FRÈRES ET SŒURS

Marcel, Paul, Henry, Joséphine, Cathérine, Eveline, Mame Louise ; sans votre soutien et votre amour, je n'aurais pas eu le courage d'accomplir ce parcours. La récompense est au bout de l'effort ; restez dignes en toute circonstance.

A MA TANTE ADELE

Seul le BON DIEU peut te rendre la monnaie de tes bienfaits. Ce travail est aussi le tien. Merci infiniment.

A MAMAN ROSE

Merci pour avoir guidé mes premiers pas. Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

A BEBE THERESE ET A SA MAMAN

Mon amour à votre égard ne saurait se traduire par des mots. Puisse ce travail vous combler de joie.

A MES COUSINS ET COUSINES

Marcel, Elie, Moise, Jean Luc, Daniel, Bala, Ismaila, Souleymane, Françoise, Gnilane, Rose, Yaye et tous ceux que je ne peux énumérer ici.

A MES ONCLES

Lyndo, Paul Dioussé et à leurs familles respectives.

A MES AMIS

Jean Marie et SAIDOU SOW.

A MON FILLEUL

Jean François.

A TOUTE L'EQUIPE DU « BRESIL » DES HLM GRAND MEDINE**A TOUS MES PROMOTIONNAIRES****A TOUS CEUX QUE JE NE PEUX CITER DE PEUR D'EN OUBLIER**

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Représentant de l'IRD au Sénégal, Collin et à son prédecesseur Monsieur Jean René Durand pour nous avoir accueilli au sein de l'institut et pour leurs précieux conseils.

Au Dr Jean François Trape qui a bien voulu nous accueillir dans son Unité de Recherche. Nous sommes heureux de pouvoir vous exprimer toute notre reconnaissance.

Au Dr Badara Cissé et Dr Cheikh Sadibou Sokhna pour la confiance renouvelée en ma personne afin de mener ce travail dont vous avez assuré la co-direction. Vous avez toujours répondu présent à mes innombrables sollicitations. Votre rigueur dans le travail, vos qualités scientifiques et humaines font de vous des exemples.

Au Dr Christian Boudin qui a été d'un grand apport scientifique. Malgré votre emploi du temps très chargé, vous avez toujours répondu présent à nos multiples sollicitations. Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude.

Aux Dr Aldiouma Diallo et Cheikh T. Ndao pour toutes leurs remarques. L'amour et le respect que vous portez aux autres force l'admiration. Vos encouragements et conseils ont contribué à la réalisation de ce travail. Soyez assurés de notre estime.

A toute l'équipe avec laquelle j'ai travaillé sur le terrain pour la récolte des données. Je n'oublierai jamais ces intenses moments. A El hadj Ba pour son humour, à Alassane Faye mon « frère sérère », à « tata » Agnès, Hubert, Fambaye, Ibou, Felix, Tounkara, tonton Ernest et à tous les

enquêteurs (Idrissa, Samba, Latyr Diome, Latyr faye, Saliou, Ndiouffa, père Joe). Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.

A la sœur Clémence Sylla et à tout le personnel du dispensaire de Diohine pour l'accueil chaleureux qu'ils m'ont toujours réservé.

A Youssou, Georges, Nafi, Fatou et à tout le personnel du laboratoire de l'UR 077 et de l'UR 024. Merci du fond du cœur pour votre soutien indéfectible et votre amitié.

A Jacqueline Milet, Ousmane Ndiaye, Ndiath, Roland et Serge Faye vous avez été d'un grand apport dans l'accomplissement de ce travail.
« Dieureudieuf »

AUX POPULATIONS DE LA ZONE D'ETUDE DE NIAKHAR pour leur précieuse collaboration.

A NOS MAITRES
ET JUGES

A notre Maître et président de jury

Monsieur le professeur Housseyn Dembel Sow.

C'est un honneur et un grand plaisir pour nous que de vous voir présider notre jury de thèse.

Votre passion du travail, votre grande disponibilité ainsi que votre rigueur scientifique ont toujours forcé notre respect.

Soyez assuré de notre dévouement.

A notre Maître et juge.

Monsieur Yémou Dieng Maître de Conférences Agrégé.

C'est un honneur pour nous de vous compter parmi les membres du jury de cette thèse.

Nous avons pu apprécier votre esprit d'ouverture et vos compétences scientifiques dans le milieu professionnel.

Veuillez recevoir ici le témoignage de notre haute considération.

A notre Maître et directeur de thèse.

Monsieur Masserigne Soumaré Maître de Conférences Agrégé.

Vous avez spontanément accepté de diriger cette thèse.

Vos capacités d'enseignement dont nous avons eu la chance de bénéficier au cours de notre cursus universitaire sont à la hauteur de vos immenses qualités humaines.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

« Par délibération, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation ».

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
1. GENERALITES SUR LE PALUDISME.....	4
1.1. L'épidémiologie.....	4
1.1.1. Les agents pathogènes	4
1.1.2. La transmission du paludisme	7
1.1.3. L'immunité protectrice	10
1.1.4. Moyens d'évaluation de l'endémicité et de la transmission palustre.....	12
1.2. Physiopathologie	15
1.3. Diagnostic.....	16
1.3.1. Parasitisme asymptomatique ou « paludisme infection »	16
1.3.2. Parasitisme symptomatique ou « Paludisme maladie »	17
1.4. Moyens de lutte	25
1.4.1 Réduction de la morbidité et de la mortalité	25
1.4.2. Les mesures de prévention.....	32
1.5. Chimiorésistance	35
1.5.1. Tests in vivo.....	35
1.5.2. Tests in vitro	37
1.5.3. La recherche de marqueurs moléculaires	37
2. PALUDISME AU SENEGAL.....	38
2.1. Particularités géographiques	38
2.2. Faciès épidémiologiques.....	38
2.3. Transmission du paludisme au Sénégal	41
2.3.1. Vecteurs	41
2.3.2. Espèces plasmodiales	42
2.4. Morbidité et mortalité palustre	42
2.5. Lutte contre le paludisme au Sénégal.....	43
2.6. Etude de la sensibilité de <i>P. falciparum</i> aux antipaludiques.....	44
2.6.1 Chimiorésistance à la chloroquine	44
2.6.2. Chimiorésistance aux autres antipaludiques.....	46
PATIENTS ET METHODES	47
1. CADRE D'ETUDE	47

1.1. Présentation, historique et fonctionnement.....	47
1.2. Population.....	49
1.3. Activités économiques et conditions de vie	49
1.4. Situation scolaire	50
1.5. Données climatiques	50
1.6. Endémie palustre dans la zone d'étude.....	51
1.7. Système de soins de santé à Niakhar	53
2. METHODOLOGIE	53
2.1. Description de la cohorte	54
2.1.1. Critères de sélection de la cohorte	54
2.1.2. Les critères de non sélection	54
2.2. Evaluation de la morbidité	55
2.2.1. Méthodes d'étude	55
2.2.2. Confection des gouttes épaisses	57
2.2.3. Détermination de la parasitémie.....	58
2.2.4. Définition des accès palustres	59
2.2.5. Critères d'inclusion et d'exclusion pour l'étude de morbidité.....	59
2.3. Attribution des traitements	59
2.4. Efficacité thérapeutique	60
2.4.1. Critères d'inclusion	60
2.4.2. Critères d'exclusion	61
2.5. Suivi post-thérapeutique	61
2.6. Recueil des données.....	62
2.7. Analyses statistiques	62
2.7.1. Les indicateurs de morbidité	62
2.7.2. Les indicateurs de l'efficacité thérapeutique	62
RESULTATS	64
1. CARACTERISTIQUES DE BASE DE L'ECHANTILLON.....	64
1.1. Répartition des enfants de la cohorte selon le village	64
1.2. Répartition des enfants de la cohorte selon le sexe.....	65
1.3. Répartition des enfants de la cohorte selon l'âge	65

1.4. Moyenne d'âge en fonction du village	65
1.5. Répartition des enfants selon le village et le sex ratio	66
1.6. Moyenne d'âge par sexe.....	67
2. ENQUETE MORBIDITE.....	68
2.1. Caractéristiques de la morbidité palustre dans la zone	68
2.1.1. Nombre d'accès palustres par enfant et par an	68
2.1.2. Part des accès palustres graves.....	69
2.1.3. Poids de la morbidité palustre en fonction des villages	69
2.1.4. Incidence mensuelle des accès palustres.....	70
2.2. Fréquence des signes et des symptômes en fonction de l'âge	70
2.2.1. Corps chaud	70
2.2.2. Convulsions.....	71
2.2.3. Vomissements.....	71
2.2.4. Diarrhées	71
2.2.5. Anémie clinique.....	71
2.2.6. Anorexie	72
2.2.7. Fièvre.....	72
2.2.8. Sueurs et frissons.....	72
2.2.9. Ictère.....	72
2.3. Relation entre symptômes et densité parasitaire	75
2.3.1. Densité parasitaire moyenne à J0 et température	75
2.3.2. Classes de densité parasitaire et troubles digestifs.....	75
2.4. Densité parasitaire moyenne à J0 et âge	76
3. EFFICACITE THERAPEUTIQUE	77
3.1. Réponses thérapeutiques au test d'efficacité in vivo sur 28 jours.....	78
3.1.1. Au sein de la cohorte	78
3.1.2. Au sein de chaque combinaison médicamenteuse	78
3.2. Gamétocytes et traitement.....	80
DISCUSSION	81
CONCLUSION	90
BIBLIOGRAPHIE.....	93
ANNEXES	

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AQ	: Amodiaquine
ARN	: Acide ribonucléique
AS	: Artésunate
DDT	: Dichloro-Diphényl Trichloréthane
ETP	: Echec thérapeutique précoce
ETT	: Echec thérapeutique tardif
G6PD	: Glucose 6 phosphate déshydrogénase
IRD	: Institut de Recherche pour le Développement
OMS	: Organisation mondiale de la santé
LSHTM	: London School of Hygiene and Tropical Medicine
<i>P. falciparum</i>	: <i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. malariae</i>	: <i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	: <i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	: <i>Plasmodium vivax</i>
Pfcr	: <i>Plasmodium falciparum</i> chloroquine resistance transporter
PNLP	: Programme national de lutte contre le paludisme
RCPA	: Réponse clinique et parasitologique adéquate
SP	: Sulfadoxine-pyriméthamine
TIE	: Taux d'inoculation entomologique
TNF	: Tumor necrosis factor
TPI	: Traitement préventif intermittent

**Titre : EVALUATION DE LA MORBIDITE PALUSTRE ET DE
L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE DE TROIS ASSOCIATIONS
D'ANTIPALUDIQUES DANS LA ZONE DE NIAKHAR (SENEGAL)**

Nom du candidat : **Jean Louis Diémé**

Type de diplôme : Thèse de Docteur en Médecine (**Diplôme d'Etat**)

Présentée et soutenue publiquement le 11 mai 2005 à 16 heures

JURY

Président : Mr Housseyn Dembel Sow : Professeur

Membres : Mr Yémou Dieng : Maître de Conférences Agrégé

Mr Masserigne Soumaré : Maître de Conférences Agrégé

Directeur de thèse : Mr Masserigne Soumaré : Maître Conférences Agrégé

Co-directeurs : Cheikh S Sokhna : Chercheur à l'IRD

Badara Cissé : Chercheur (LSHTM)

RESUME :

Le paludisme est une cause importante de morbidité et de mortalité dans nos régions. Les chimiorésistances de *P. falciparum* à divers antipaludiques imposent de chercher de nouvelles solutions. Dans la zone de Niakhar qui est un observatoire démographique de populations, nous avons cherché à évaluer la morbidité palustre associée à l'infection à *P. falciparum* et l'efficacité thérapeutique de trois associations d'antipaludiques au cours de l'hivernage 2003 (juillet à décembre) chez des enfants de 11 à 75 mois non ou peu prémunis. Nous avons instauré une surveillance active et passive. L'accès palustre a été défini par une parasitémie supérieure à 3000 parasites asexués par microlitre de sang et par la présence d'un ou plusieurs symptômes évocateurs de paludisme.

Tous les accès palustres ont été confirmés microscopiquement et un test d'efficacité de 28 jours a été mis en place.

Pour l'étude de la morbidité, nous avons recruté 702 enfants. Le nombre moyen d'accès palustres par enfant était de 1,09. La morbidité palustre semblait la plus faible chez les enfants de 11-23 mois. La part des accès palustres graves a été faible (1,4 %). L'incidence des accès palustres a été plus élevée au mois d'octobre. L'accès palustre des 11 à 75 mois est caractérisé par des troubles digestifs en plus de la fièvre et d'une forte parasitémie.

En ce qui concerne l'étude de l'efficacité thérapeutique nous avons inclus 480 enfants : 124 enfants ont reçu SP+AQ, 122 enfants ont reçu SP+AS et 234 enfants ont reçu AS+AQ. Nos résultats n'ont pas montré d'échec clinique précoce. La RCPA était de 95,1 % (118/124) pour SP+AQ, 86 % (105/122) pour SP+AS et 83,3 % (195/234) pour AS+AQ. L'association SP+AQ était plus efficace que les associations SP+AS ($p = 0,014$) et AS+AQ ($p = 0,001$). Il n'y avait pas de différence statistique significative entre les combinaisons AS+AQ et SP+AS ($p = 0,5$).

L'évolution de la gamétocytémie post-thérapeutique a montré que le portage était faible. La poussée gamétocytaire post-thérapeutique n'a été observée qu'avec l'association SP+AQ dans deux cas seulement. Ces résultats confirment que ces trois associations d'antipaludiques sont efficaces, peuvent être utilisées dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* de l'enfant au Sénégal et pourraient diminuer le risque de transmission du parasite.

Mots clés : paludisme- *P. falciparum*- morbidité- bithérapies- poussée gamétocytaire post thérapeutique- Sénégal

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*. La maladie se transmet d'un individu malade à un individu sain par piqûre d'un moustique hématophage, l'anophèle femelle.

Le paludisme est de loin la plus fréquente des parasitoses humaines et demeure un véritable problème de santé publique pour les populations. L'espoir en 1950-1960 d'éradiquer la maladie a été anéanti par la propagation d'espèces anophéliennes résistantes aux insecticides usuels et aussi par l'émergence de souches plasmodiales résistantes aux antipaludiques.

Le paludisme sévit principalement dans les zones inter-tropicales (Figure 1). La situation du paludisme dans le monde fait état de 300 à 500 millions de cas cliniques chaque année [95] avec plus d'un million de décès pour la plupart des enfants de moins de 5 ans [95,118]. Environ 90 % de tous les décès actuellement dus au paludisme surviennent en Afrique au sud du Sahara. La majorité des infections en Afrique sont en effet imputables à *P. falciparum*, la plus dangereuse des quatre espèces de protozoaires. Le vecteur du paludisme le plus efficace, le moustique *Anopheles gambiae*, est en outre le plus répandu en Afrique et le plus difficile à combattre. En l'absence d'un vaccin efficace et d'une bonne acceptation de la moustiquaire imprégnée par les populations à risque, la prévention, tant au niveau individuel qu'au niveau communautaire, reste le point nodal des stratégies de lutte contre la maladie [71].

Des études récentes, réalisées dans les sept sites sentinelles du programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) au Sénégal et

portant sur l'évaluation de l'efficacité des antipaludiques usuels, ont révélé des taux d'échec thérapeutique élevés avec la chloroquine (supérieurs à 25 % à Dakar, Kaolack et Touba). Face à cette situation, une redéfinition des stratégies thérapeutiques et de contrôle de la maladie s'imposait. C'est pourquoi, en juin 2003, le Sénégal a tenu un atelier national de consensus pour changer de politique de traitement antipaludique. Les conclusions de cet atelier ont recommandé l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) plus amodiaquine (AQ) comme mesure transitoire à adopter en première intention dans le traitement de l'accès palustre simple. Il a été recommandé de mener des études prospectives concernant l'efficacité et la faisabilité du traitement de l'accès palustre simple par des associations comprenant des dérivés de l'artémisinine (AS).

C'est dans ce cadre que s'inscrit cette étude dont les objectifs spécifiques sont d'évaluer la morbidité palustre chez des enfants de 11 mois à 6 ans résidant dans la zone de Niakhar mais aussi l'efficacité thérapeutique de trois associations d'antipaludiques chez ces derniers.

Dans la première partie, nous ferons une revue de la littérature afin de rappeler les généralités sur le paludisme et plus spécifiquement le paludisme au Sénégal. Dans la seconde partie, nous présenterons notre travail personnel en suivant le plan classique de rédaction scientifique à savoir la description de la zone d'étude et de la méthodologie, l'exposé des résultats, l'analyse critique de notre travail avant d'émettre des recommandations.

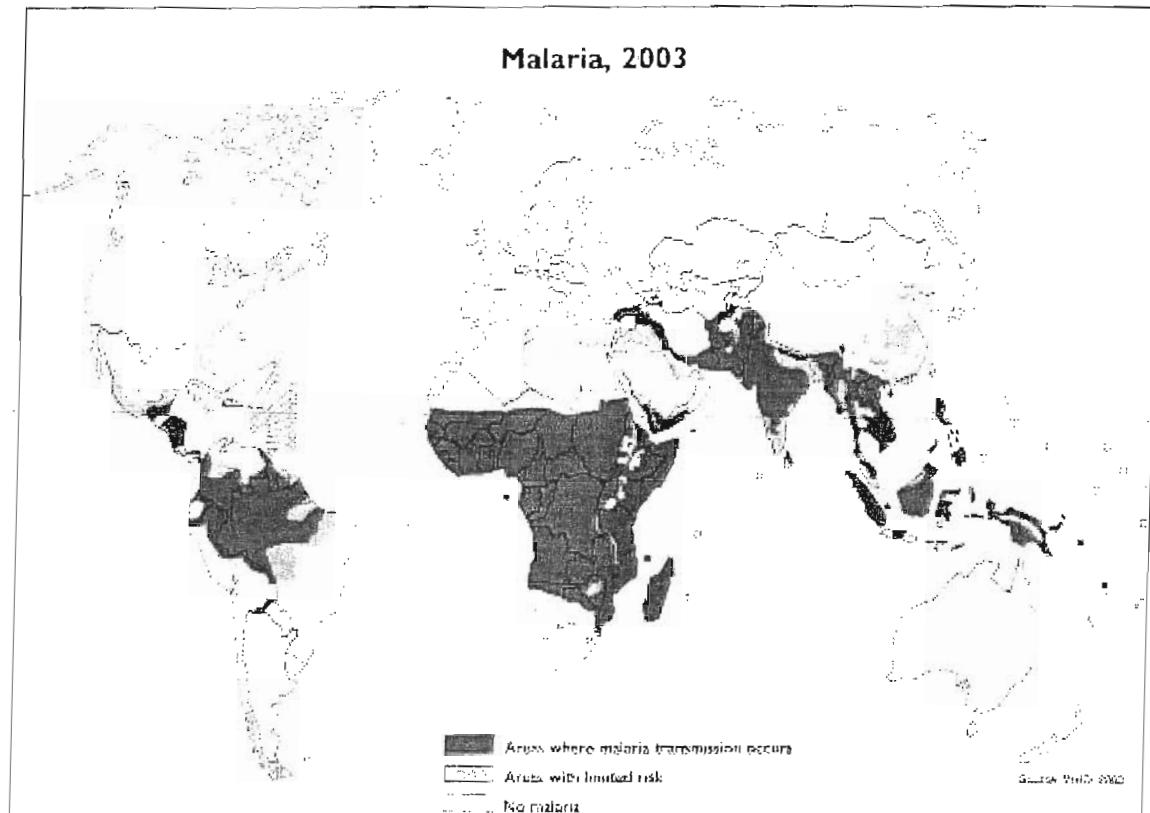


Figure 1 : Distribution du paludisme dans le monde.

Source : http://www.who.int/ith/chapter05_m08_malaria.html

PREMIERE PARTIE

RAPPELS

1. GENERALITES SUR LE PALUDISME

1.1. L'épidémiologie

1.1.1. Les agents pathogènes

a) Classification

Le *plasmodium* est un protozoaire appartenant au règne des protistes, à l'embranchement des *Apicomplexa*, à la classe des *Sporozoea*, à l'ordre des *Eucocciidia*, à la famille des *Plasmodiidae* et au genre *Plasmodium*.

Quatre espèces parasitent l'homme : *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*.

b) Cycle évolutif

Deux hôtes successifs sont nécessaires à l'accomplissement du cycle (Figure 2) :

- l'homme, hôte intermédiaire, chez qui se déroule la phase de reproduction asexuée dans le foie (schizogonie exo-érythrocytaire) et dans les hématies (schizogonie endo-érythrocytaire)
- le moustique du genre *Anopheles*, hôte définitif, où se déroule la phase de reproduction sexuée ou sporogonie

➤ La schizogonie

La schizogonie hépatique ou exo-érythrocytaire

L'homme est contaminé par la piqûre de l'anophèle femelle. Les formes infectieuses que sont les sporozoïtes sont contenues dans la salive du moustique. Les sporozoïtes sont injectés dans le tissu sous cutané, ils passent environ 45 minutes dans le sang et atteignent le foie. Chaque sporozoïte pénètre dans un hépatocyte. Les sporozoïtes vont subir une

schizogonie pour donner naissance à de nombreux merozoïtes qui, vont passer dans la circulation sanguine et initier la deuxième étape.

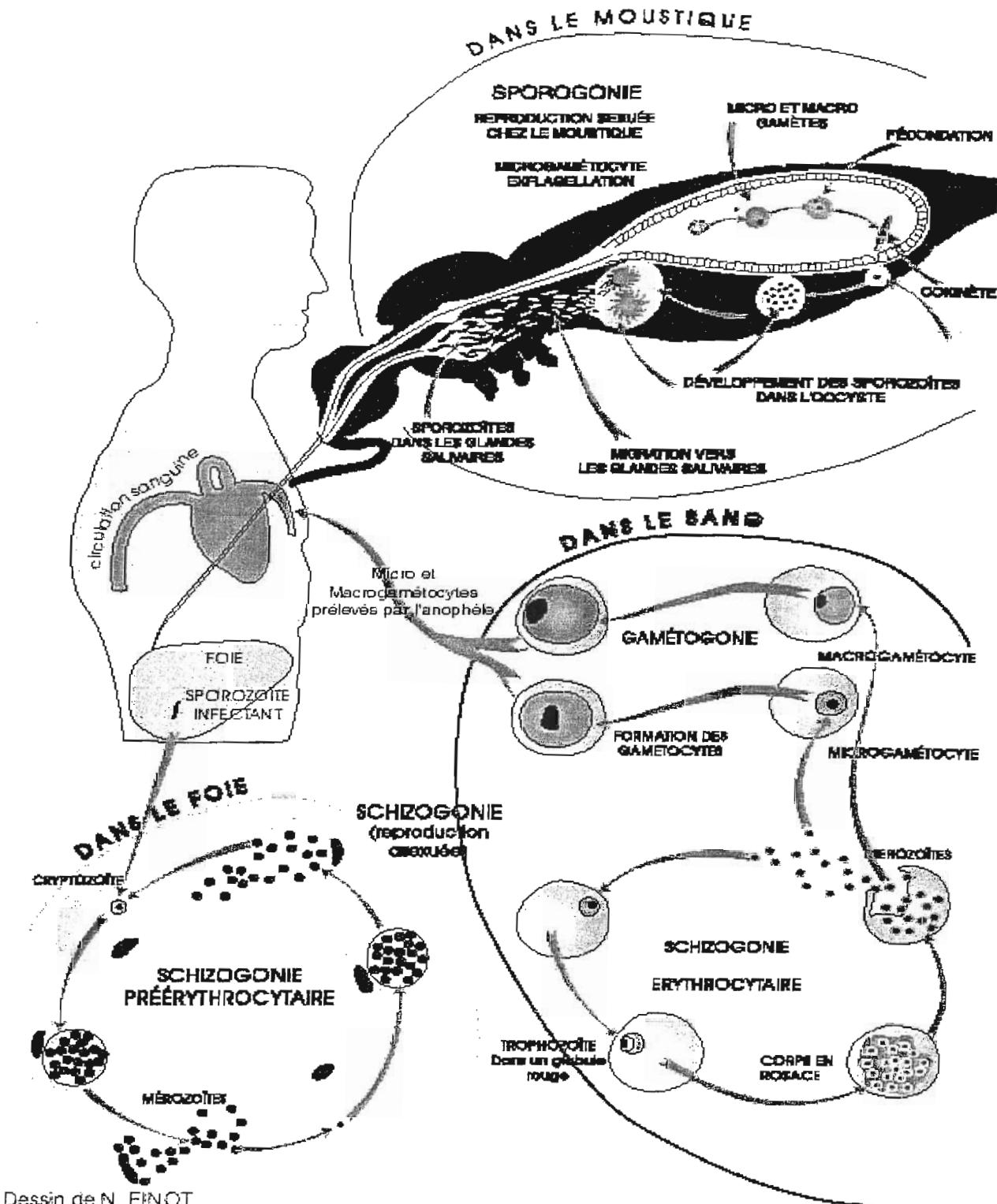


Figure 2 : Cycle évolutif du paludisme chez l'homme et l'anophèle.

Source : <http://perso.wanadoo.fr/vigouret/vigouret-pages/burkina/sante/paludisme/paludismed.htm>

La schizogonie érythrocytaire ou endo-érythrocytaire

Chaque merozoïte pénètre par endocytose dans une hématie et s'y transforme en trophozoïte. Celui-ci va donner lieu à un schizonte. À maturité, le schizonte mûr ou corps en rosace éclate entraînant la lyse de l'hématie parasitée et les merozoïtes libérés envahissent des hématies saines initiant ainsi de nouveaux cycles endo-érythrocytaires.

Après plusieurs schizogonies sanguines, certains merozoïtes vont se distinguer en commençant le cycle sexué du parasite ; les uns vont devenir des gamétocytes mâles, les autres des gamétocytes femelles. Ces gamétocytes permettront la poursuite du cycle chez l'anophèle [121]. Les gamétocytes de *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax* se développent en 1 à 3 jours et sont le plus souvent contemporains de la poussée asexuée qui leur a donné naissance. Par contre, la gamétocytémie de *P. falciparum* présente une longue période de maturation de 7 à 12 jours selon les auteurs [19], et les premiers gamétocytes matures apparaissent bien après la poussée asexuée initiale. Le développement des gamétocytes de *P. falciparum* des stades I à IV se déroule dans les organes profonds du fait d'une cytoadhérence à l'endothélium des capillaires, en particulier ceux de la moelle osseuse. Seuls les stades V sont non adhérents et visibles dans la circulation sanguine périphérique [86].

➤ La sporogonie :

Au cours de la piqûre, l'anophèle ingère des hématies parasitées, seuls les gamétocytes évolueront. Dès l'arrivée dans l'estomac de l'anophèle, les gamétocytes matures se transforment en gamètes. La fécondation de chaque gamète femelle par un gamète mâle donne autant de zygotes puis d'ookinètes qui se fixent aux cellules de la paroi stomachale si l'espèce d'anophèle convient au parasite. Les ookinètes s'insinuent entre les cellules de la paroi stomachale du moustique et vont se localiser à la face

externe de l'estomac, ils deviennent alors des oocystes dans lesquels vont se former des sporocystes qui donneront plusieurs centaines de sporozoïtes. A maturité, les oocystes éclatent et les sporozoïtes sont libérés dans l'hémolymphé, en 24 heures environ, la majorité d'entre eux va se concentrer dans les glandes salivaires du moustique prêt à infester un nouvel hôte lors du prochain repas sanguin.

La durée de la sporogonie varie selon l'espèce plasmodiale et la température ambiante. En effet, cette phase est bloquée par le froid (température inférieure à 18°C pour *P. falciparum*) et par les températures supérieures à 45°C.

1.1.2. La transmission du paludisme

a) Les vecteurs

Les vecteurs du paludisme appartiennent au genre *Anopheles*. Sur 400 espèces d'anophèles répandues dans le monde, une soixantaine sont des vecteurs potentiels de *Plasmodium* humains dont une vingtaine seulement sont des vecteurs importants.

En Afrique tropicale, les complexes *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus* assurent l'essentiel de la transmission du paludisme. *Anopheles nili* et *Anopheles moucheti* ne jouent un rôle important que dans des régions limitées. D'autres espèces peuvent avoir un rôle de vecteur secondaire dans les zones écologiques où elles abondent.

b) Le réservoir de parasites

L'homme malade ou infesté et l'anophèle femelle constituent les principaux réservoirs de parasites.

c) Modes de contamination

La contamination par l'anophèle femelle est le mode de contamination par excellence. La contamination par voie transplacentaire et la contamination par voie transfusionnelle n'ont qu'une faible incidence épidémiologique.

d) Facteurs favorisant la transmission

Plusieurs facteurs peuvent intervenir sur la transmission du paludisme. Ils peuvent être d'ordre climatique, socio-économique mais aussi peuvent liés aux modifications qu'exerce l'homme dans son environnement.

En effet, le climat influence considérablement la répartition géographique et l'épidémiologie du paludisme [102]. Il intervient sur sa transmission par trois mécanismes distincts quoique partiellement liés [61]. Le climat a une influence sur la répartition et l'abondance des vecteurs, la possibilité et le succès du développement sporogonique du parasite à l'intérieur du vecteur, la modulation du contact homme-vecteur. Les principales composantes du climat qui sont impliquées dans ces processus sont :

- La température joue un rôle très important dans le déroulement du cycle sporogonique, la durée du développement pré-imaginal du vecteur et la survie de l'anophèle adulte.

Au delà de 35° C et en deçà de 18° C, le développement sporogonique de *P. falciparum* est stoppé ; aux températures de 20°, 24° et 30° il est respectivement de 20, 11 et 9 jours. *P. vivax* supporte des températures plus modérées jusqu'à 15° C et aux températures de 20°, 24° et 30°, le développement sporogonique est respectivement de 16, 9 et 7 jours.

Le développement pré-imaginal des anophèles est aquatique. Il dure une quinzaine de jours pour *An. gambiae* et une vingtaine pour *An. funestus* à 25°. Cette phase s'allonge lorsque la température diminue (jusqu'à trois semaines pour *An. gambiae*) et raccourcie lorsqu'elle augmente (cinq jours à 30° pour *An. gambiae*)

- La pluviométrie influence la disponibilité et la qualité des gîtes larvaires.

Dans toutes les régions du monde où il existe une longue saison sèche, les anophèles sont très peu abondants une bonne partie de l'année. Dans ces régions, le rythme et l'importance des précipitations sont les facteurs essentiels qui déterminent les espèces anophéliennes existantes ainsi que leur abondance et la présence de leur durée saisonnière. En zone sahélienne, la sécheresse a réduit la durée de mise en eau des gîtes larvaires et l'intensité de la transmission du paludisme, si bien qu'une « retraite du paludisme » a été observée [70]. La prévalence parasitaire dans la population a fortement diminué. L'explication proposée est qu'un nombre de rivières et de marais autrefois semi-permanentes sont désormais totalement à sec huit à dix mois par an depuis le début des années 1970, ce qui a pour conséquence la disparition de cette partie de l'Afrique d'*An. funestus*, un des trois principaux vecteurs du paludisme en zone afro-tropicale, car le développement larvaire de cette espèce nécessite des étendues d'eau pérennes ou semi-perennes avec une végétation aquatique abondante.

L'impact des gouttes de pluies sur les larves d'anophèles ne semble pas être un facteur influençant sur leur mortalité [88]. Par contre, il est établi qu'une forte pluie peut occasionner une mortalité considérable par lessivage des gîtes larvaires, les souches aquatiques étant emportées et détruites par le flot d'eau de ruissellement.

La micro-écologie peut également avoir un impact non négligeable sur la transmission. C'est notamment le cas des zones inondables ou marécageuses où l'existence de collections d'eau favorise la création de gîtes larvaires, même en dehors des pluies.

- L'humidité influence la survie des adultes.

Dans les conditions d'insectarium, on cherche à maintenir une humidité relative de 80 %, favorable à la survie des anophèles. Même de faibles

écart autour de cet ordre de grandeur ($>\pm 5\%$) ont un fort impact négatif sur la survie.

- Les vents influencent les déplacements des adultes.

Ils peuvent jouer un rôle favorable ou défavorable sur la dispersion des anophèles selon leur direction et leur vitesse. *An. pharoensis* qui est un vecteur potentiel du paludisme en Egypte présente habituellement une dispersion à partir des gîtes larvaires de l'ordre de 6 Km. De façon occasionnelle, en utilisant des vents venant du nord-ouest, ses déplacements sur le delta du Nil ont pu être observés sur plus de 100 Km, une fois même sur plus de 280 Km. Au contraire des vents violents s'opposent aux déplacements des moustiques en quête d'un repas de sang.

D'autre part, les conditions socio-économiques défavorables, liées à la pauvreté (promiscuité), peuvent favoriser la transmission.

Enfin, les modifications du réseau hydrographique (barrages et irrigations) entraînent la prolifération de vecteurs. De même, la modification des couverts végétaux, la déforestation favorisent la multiplication des espèces vectrices dans les mares ensoleillées.

1.1.3. L'immunité protectrice

La prémunition contre le paludisme peut être définie comme un état d'équilibre instable qui s'instaure au fil des années entre le parasite et l'homme. Quand l'hôte est soumis à de nombreuses ré-infections, il développe une résistance partielle (prémunition) qui n'empêche pas l'infection mais réduit ou supprime les manifestations cliniques du paludisme. Cette "immunité" acquise se traduit par une réduction de l'incidence et de la gravité potentielle des accès palustres avec l'âge. Le niveau de la transmission du paludisme est le facteur principal qui

détermine la rapidité de l'acquisition de cette prémunition. En zone holoendémique (IP moyen supérieur à 75 %) et hyperendémique, les formes graves ne surviennent que chez les nourrissons et les jeunes enfants; l'incidence des accès palustres diminue dès l'âge de 3-5 ans pour atteindre un niveau faible à partir de 10-12 ans. En zone mésoendémique (IP moyen entre 26 et 50 %), cette incidence ne décroît que modérément à l'âge adulte. En zone hypoendémique (IP moyen inférieur à 25 %), tous les groupes d'âge sont exposés et l'incidence palustre est aussi élevée chez les adultes que chez les enfants.

En d'autres termes, l'immunité acquise sera d'autant plus forte qu'elle est stimulée puis entretenue par la présence d'hématozoaires dans le sang, conséquence des réinfections multiples.

Une immunité contre le paludisme peut être acquise de manière passive de la mère à l'enfant. C'est ainsi que les nouveaux-nés issus de mères immunes sont généralement indemnes de manifestations cliniques graves durant les 3-4 premiers mois de leur vie. Déjà, en 1964, Mc Grégoire et al ont montré que le sang de ces mères contenait des anticorps circulants capables de réduire la parasitémie chez les nouveaux-nés en traversant la barrière placentaire, leur assurant ainsi une relative protection pendant les premiers mois de leur existence.

Cependant, il existe des mécanismes d'immunité naturelle qui sont de nature différente. Ainsi certains facteurs génétiques confèrent une résistance constitutionnelle au paludisme. C'est le cas de la protection totale contre *P. vivax* chez les Africains Duffy négatifs [68] ou de la protection contre les formes graves *P. falciparum* chez les sujets porteurs du trait drépanocytaire [2,14,90]. La présence de cette hémoglobine est associée à une diminution d'un facteur 4 du risque individuel d'accès palustre simple et à un allongement du délai de réapparition de la parasitémie après un traitement curatif (divisé par 2 le risque instantané de

réapparition de la parasitémie) [29,97]. Cependant, la présence de l'hémoglobine S (HbS) ne semble pas avoir d'influence sur la charge parasitaire sanguine [106].

Par ailleurs, une protection contre le paludisme peut être due à la présence d'hémoglobine F pendant les premières semaines de la vie et qui retarde la croissance de *P. falciparum* [8]. La malnutrition protéique réduirait aussi le risque de paludisme grave chez l'enfant [63].

Certaines déficiences comme l'α thalassémie, l'ovalocytose ou encore certaines déficiences enzymatiques ont été associées à la protection contre le paludisme sévère [40]. Enfin, des études réalisées en Afrique et en Papouasie Nouvelle-Guinée ont montré que les déficiences touchant la Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase (G6PD) et la protéine bande 3 des erythrocytes étaient respectivement impliquées dans la résistance aux formes sévères du paludisme [92]. Les mécanismes responsables de la protection contre les manifestations sévères de paludisme ne sont pas clairement élucidés. Néanmoins, des études *in vitro* ont montré que les globules rouges porteurs de ces déficiences étaient réfractaires à la croissance intracellulaire de *P. falciparum* [43,91], ou résistants à l'invasion par les merozoïtes, dans le cas des globules rouges déficients pour la protéine bande 3 [54]. Par ailleurs, la protéine bande 3 a été impliquée dans les mécanismes de cythoadhérance des globules rouges infectés par *Plasmodium* [17].

1.1.4. Moyens d'évaluation de l'endémicité et de la transmission palustre

Il existe une forte relation entre l'endémicité et la transmission palustre. L'évaluation de l'endémicité palustre repose sur des indices parasitaires,

spléniques et de stabilité tandis que celle de la transmission repose sur des indices entomologiques.

a) Les indices d'endémicité palustre

➤ L'indice plasmodique (IP)

L'indice plasmodique est le pourcentage de porteurs de trophozoïtes sanguins dans une population, à un moment donné. Cet indice permet de définir quatre niveaux d'endémicité chez les enfants de 2 à 9 ans :

- zone hypo-endémique : IP moyen inférieur à 25 %
- zone méso-endémique : IP moyen entre 26 et 50 %
- zone hyper-endémique : IP moyen entre 51 et 75 %
- zone holo-endémique : IP moyen supérieur à 75 %.

➤ L'indice splénique (IS)

L'indice splénique est le pourcentage d'enfants entre 2 et 9 ans présentant une splénomégalie. Cet indice permet le classement en zone d'hypo-endémie (indice splénique entre 0 et 10 %), en zone de méso-endémie (indice splénique entre 11 et 50 %), en zone d'hyper-endémie (indice splénique entre 51 à 75 %) et en zone d'holo-endémie (indice splénique supérieur à 75 %). Cet indice est moins fiable que le précédent car en zones tropicales, des infections autres que le paludisme peuvent entraîner une splénomégalie.

➤ L'indice de stabilité

Il permet de distinguer trois types de zones endémiques :

- zones de paludisme stable, où la transmission est pérenne. La morbidité et la mortalité sont fréquentes chez les enfants contrairement aux adultes. L'indice de stabilité est supérieur à 2,5.

- zones de paludisme instable, où la transmission est faible et irrégulière. Toutes les tranches d'âge sont infectées avec la même intensité. Les populations sont exposées au risque d'épidémie et l'indice de stabilité est inférieur à 0,5.
- zones de paludisme à stabilité intermédiaire, où la prémunition est plus longue à s'établir. L'indice est situé entre 0,5 et 2,5.

b) Les indices de transmission

- Le taux d'inoculation entomologique (TIE)

Le TIE reflète l'intensité de la transmission. Il est représenté par le nombre de piqûres d'anophèles infectés par homme et par unité de temps. Selon les études entomologiques, cette unité de temps pourra être exprimée en nuits, mois ou en années.

Il n'existe pas de classification des zones d'endémie à partir du TIE. Cependant, on observe une forte concordance entre le niveau d'endémicité et l'intensité de la transmission.

- La capacité vectorielle

La capacité vectorielle est un index (ou un modèle) qui est défini comme la capacité pour un vecteur de transmettre le paludisme, soit le nombre d'inoculations secondaires à partir d'une personne infectante, par jour. La formule de la capacité vectorielle (CV) est la suivante :

$$CV = \frac{ma^2 \cdot p^n}{-\log_e p}$$

m = densité du vecteur par rapport à l'homme

a = nombre de repas de sang pris sur l'homme par un vecteur en un jour (= % de repas pris sur l'homme multiplié par 0,5, en supposant un cycle gonotrophique de deux jours)

p = taux quotidien de survie (ou proportion de vecteurs survivant par jour)

n = période d'incubation chez le vecteur (en jours)

La capacité vectorielle est un des plus importants concepts dans les études théoriques de l'épidémiologie et du contrôle du paludisme. Par exemple, l'utilisation de ce concept permet de montrer que diminuer de moitié la probabilité de survie p des moustiques (en utilisant des insecticides rémanents) produit une réduction de la capacité vectorielle beaucoup plus importante que diminuer a de moitié, ce qui est cependant deux fois plus efficace que de diminuer la densité m de moitié.

1.2. Physiopathologie

L'infection palustre entraîne différents syndromes cliniques en fonction de l'espèce plasmodiale et de l'état immunitaire de l'hôte.

Chez le sujet non immun dépourvu de défenses immunes, la parasitémie peut atteindre des niveaux très élevés (>5 %) et être responsable de paludisme grave ou compliqué.

Chez le sujet immun, les défenses immunitaires contrôlent la parasitémie et le paludisme infection est le plus souvent asymptomatique.

Entre les deux cas, il existe une grande variété de tableaux cliniques.

Seules les formes intra-érythrocytaires (stade de schizonte) ont un effet pathogène. Il est actuellement admis que la rupture du schizonte mûr va provoquer la fièvre par la libération de toxines qui stimulent les macrophages, les lymphocytes et la production de tumor necrosis factor

(TNF) [7,58]. Les cytokines particulièrement le TNF jouent un rôle primordial dans les divers symptômes du paludisme (figure 3).

Parfois chez des sujets prédisposés et non ou peu immuns, le paludisme peut se compliquer d'atteinte cérébrale.

Le neuropaludisme est caractérisé par la séquestration des hématies parasitées (HP) au sein de micro vaisseaux cérébraux laquelle résulte de la cytoadhérence entre les HP et les cellules endothéliales (CE) des veinules cérébrales [112,113]. Ceci provoquerait une diminution de l'oxygénation du cerveau et d'apport de nutriments, d'où le coma. Le TNF a été identifié comme un des facteurs clés dans le développement de la pathologie et c'est le TNF récepteur-2 qui est impliqué dans le développement du syndrome neurologique. Le rôle potentiel des cellules de l'hôte dans l'induction du neuropaludisme a été établi en particulier celui des plaquettes qui, augmentent significativement la cyto-adhérence entre les HP et les CE cérébrales par un phénomène de pontage [113].

1.3. Diagnostic

Les manifestations du paludisme étant très polymorphes, le diagnostic clinique est souvent difficile. Même un médecin généraliste se trompe une fois sur deux en zone d'endémie. Ainsi, il faudra faire la part des choses entre « paludisme infection » et « paludisme maladie »

1.3.1. Parasitisme asymptomatique ou « paludisme infection »

Le portage asymptomatique de formes plasmodiales est fréquent (plus de 90 % de la population). Le « paludisme infection » peut se définir comme un paludisme asymptomatique avec une parasitémie plus ou moins forte. Parfois des symptômes sont observés cependant, ils peuvent être dus à d'autres maladies associées (bactérienne, virale). Il en résulte que la

simple détection d'une infection plasmodiale avec des symptômes ne suffit pas à attribuer au paludisme des manifestations cliniques observées. Le paludisme asymptomatique traduit l'installation d'une certaine prémunition acquise au fil des années secondaire à de multiples ré-infections.

1.3.2. Parasitisme symptomatique ou « Paludisme maladie »

Au delà d'un certain seuil de densité parasitaire très variable selon les individus, la zone géographique et l'espèce plasmodiale, un individu infecté peut présenter un accès palustre. La nécessité d'inclure un seuil pyrogénique a été perçue en essayant d'étudier les relations entre les manifestations cliniques et la densité parasitaire [90].

Les manifestations cliniques du paludisme sont polymorphes et dépendent de l'espèce plasmodiale incriminée, de l'infestation et de l'état immunitaire du sujet. Il existe de ce fait plusieurs tableaux cliniques.

a) Les formes simples

➤ Accès de primo invasion

Il survient chez le sujet non immun neuf. L'incubation dure en moyenne une dizaine de jours, avec des extrêmes entre 7 et 14 jours.

L'invasion est marquée par une fièvre $>39^{\circ}\text{C}$, accompagnée de frissons, sueurs, céphalées, myalgies, malaise général. Les signes digestifs sont fréquents : nausées, vomissements, parfois diarrhée. Un bouquet d'herpès labial, une oligurie et une hépatomégalie sont parfois notés.

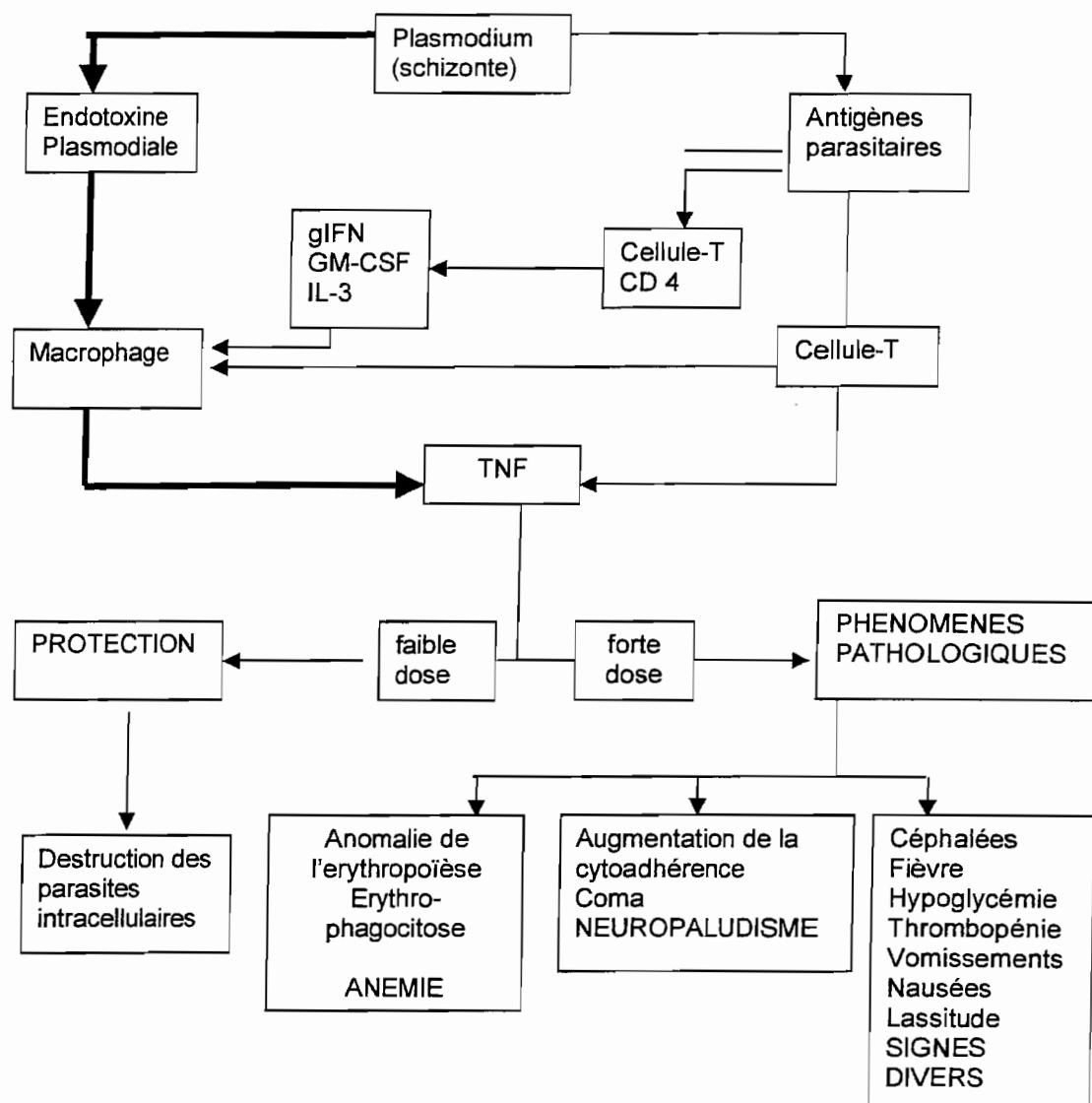


Figure 3 : Différents modes possibles de stimulation du TNF au cours du paludisme et rôle du TNF dans la physiopathologie des symptômes [52].

TNF : tumor necrosis factor

IL : interleukine

g IFN : interferon gamma

GM- CSF : granulocyte macrophage colony stimulating factor.

Des tableaux cliniques variés sont possibles : fièvre modérée (syndrome grippal), cytopénie isolée chez des sujets soumis à une chimioprophylaxie incorrecte.

L'évolution est en général favorable en quelques jours après un traitement adéquat. Mais en l'absence de traitement, la fièvre va persister pendant 8 à 15 jours par poussées et rémissions réalisant des accès intermittents. Le risque est le passage à l'accès pernicieux si *P. falciparum* est en cause ou à un paludisme grave ou compliqué.

➤ Accès répétés liés à des reviviscences schizogoniques ou accès intermittents

Les sujets vivant en zone d'endémie et soumis à des piqûres de moustiques infectées itératives, peuvent déclencher des accès palustres à répétition. La crise devient plus typique. Elle est précédée de prodromes à type de fièvre, asthénie, anorexie, nausées.

L'accès évolue selon un rythme régulier à trois temps :

- le stade de frissons marqué par une sensation de froid intense associée à une hypotension artérielle, une fièvre élevée à 39°C et une splénomégalie. Il dure une heure.
- au stade de chaleur, les frissons cessent, la peau devient sèche et brûlante. La température atteint 40°C - 41°C. Ce stade dure 3 à 4 heures.
- ensuite survient le stade de sueurs caractérisé par des sueurs abondantes qui baignent le malade. La température chute et la tension remonte. Ce stade dure 2 à 4 heures.

En fonction de l'espèce plasmodiale en cause, ces accès se répètent toutes les 48 heures réalisant une fièvre tierce (*P. falciparum*, *vivax*, *ovale*) ou toutes les 72 heures réalisant une fièvre quarte (*P. malariae*). Non traité,

l'accès intermittent peut évoluer vers l'accès pernicieux si l'espèce *P. falciparum* est en cause ou vers les autres formes graves ou compliquées.

b) Les formes graves

Elles sont l'apanage de *P.falciparum*. Divers tableaux cliniques sont possibles :

➤ Accès pernicieux palustre ou neuropaludisme ou paludisme cérébral
C'est l'urgence médicale majeure, le neuropaludisme réalise un tableau d'encéphalopathie aiguë fébrile. Le début est progressif ou brutal, foudroyant le malade en quelques heures. La phase d'état associe :

- une fièvre quasi constante avec une température de 39°C jusqu'à 42°C
- des signes neurologiques dont les plus fréquents sont les troubles de la conscience à type d'obnubilation pouvant aller jusqu'au coma calme avec hypotonie entrecoupée de crises hypertoniques paroxystiques avec rigidité de décérébration ou de décortication. Les convulsions sont plus généralisées que localisées. Les autres signes sont variables : aréflexie ostéotendineuse, signes d'atteinte pyramidale, paralysies fugaces. Habituellement, il n'y a pas de signes méningés.

D'autres signes de défaillance viscérale sont observés , s'agissant surtout d'une anémie, d'une hypoglycémie. L'œdème pulmonaire est rare et il peut exister une insuffisance rénale fonctionnelle.

L'évolution sans traitement est fatale dans 80 % des cas. Bien traité, la guérison sans séquelles survient dans 80 %.

➤ Autres formes graves

Les critères de gravité du paludisme ont été actualisés par l'OMS [117].

Ses aspects cliniques varient selon l'âge et le niveau de transmission.

1. Neuropaludisme (score de Glasgow < ou =9)
2. Troubles de la conscience (score de Glasgow <15 et >9)
3. Convulsions répétées (> 1/24 heures)
4. Prostration
5. Syndrome de détresse respiratoire
6. Ictère (clinique)
7. Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L)
8. anémie grave (Hb < 5g/dl ou Ht < 15%)
9. Hyperparasitémie (> 4 % chez le sujet non immun ou > 20 % chez le sujet immun)
10. Hypoglycémie (< 2,2 mmol/L)
11. Hémoglobinurie macroscopique
12. Insuffisance rénale :
 - adulte : diurèse < 400 ml/kg/24h. ou créatininémie > 265 µmol/L,
 - enfant : diurèse < 12ml/kg/24h. ou créatininémie élevée pour l'âge
13. Collapsus circulatoire (TAS <50 mmHg avant 5 ans, TAS < 80 mmHg après 5 ans)
14. Hémorragie anormale par coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD)
15. Oedème pulmonaire

c) Les formes compliquées

➤ Paludisme viscéral évolutif (PVE)

Il survient chez les enfants de 2 à 5 ans non encore prémunis vivant en zone d'endémie et chez les européens dans des zones d'endémie où existent des souches chloroquinorésistantes et soumis à des infections palustres répétées.

Il se manifeste par une anémie importante, une splénomégalie constante modérée, une cachexie et une fièvre modérée. La recherche d'hématozoaire est positive par intermittence avec une parasitémie faible. La sérologie révèle des titres d'anticorps très élevés (Ig G). Sous traitement, la réponse est assez rapide.

➤ La fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH)

Elle est observée chez des sujets irrégulièrement protégés par la quinine ayant des accès à *P. falciparum*, mais aussi peut survenir avec la méfloquine ou l'halofantrine.

Elle se manifeste par un début brutal avec lombalgies, une anémie et fièvre, rapidement suivi d'un ictère, d'une oligurie avec des urines rouges porto témoignant de l'hémolyse intravasculaire massive et d'une chute tensionnelle. Le pronostic est sévère avec 30 % de décès.

➤ La néphrite quartane

C'est une néphropathie glomérulaire avec syndrome néphrotique impur due à *P. malariae*, liée à une glomérulopathie par dépôts de complexes immuns.

1.3.3. Le diagnostic paraclinique

Les moyens de diagnostic actuellement utilisés dans les études de terrain permettent la mise en évidence et l'identification de parasites ou de matériel parasitaire dans les prélèvements. Ils comportent des outils classiques et des moyens diagnostiques plus récents.

a) Outils classiques

La parasitologie sanguine apporte le diagnostic de certitude. Les outils classiques sont le frottis mince et la goutte épaisse.

- Le frottis mince permet l'étude morphologique des hématozoaires et le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales.
- La goutte épaisse, examen de référence de l'OMS, est largement utilisée pour le diagnostic de routine. Sa sensibilité est 10 à 20 fois plus élevée que celle du frottis mince. Le problème du diagnostic d'espèce se pose parfois et l'incertitude est le plus souvent sans conséquence sur la conduite thérapeutique.

b) Moyens diagnostiques plus récents :

- La coloration fluorescente des acides nucléiques par l'acridine orange (AO) ou par le benzothiocarboxypurine (BCP) : QBC (quantitative buffy-coat) et technique de Kawamoto font appel à l'AO. Ces méthodes ne permettent pas de porter un diagnostic d'espèce [16] ni de faire une densité parasitaire [83].
- Détection d'antigènes parasitaires par des tests sur bandelette réactive contenant un anticorps monoclonal dirigé contre une enzyme

de *Plasmodium*. Le ParaSight F et le ICT Malaria Pf test détectent l'antigène HRP-2 (histidine-rich-protein-2), spécifique de *P. falciparum* et ont des performances comparables [56] mais ne permettent pas d'estimer la densité parasitaire. Le test ICT Malaria Pf/Pv détecte l'antigène HRP2 de *P. falciparum*, de *P. vivax* et *P. ovale* probablement mais pas celui de *P. malariae* [35]. Le test OptiMal détecte la pLDH (lactate deshydrogénase parasitaire) de *P. falciparum* et de l'ensemble des plasmodii humains (seuil : 150 parasites/ μ L) [90].

Ces tests sont pratiques, cependant, ils peuvent détecter des restes d'antigènes après un accès palustre.

➤ La Polymerase Chain Reaction (PCR)

La PCR est une technique de biologie moléculaire mise au point en 1985 par Karry Mullis. Cette méthode permet d'amplifier *in vitro* une partie spécifique d'un acide nucléique du parasite (ADN OU ARN) afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter. C'est une technique extrêmement sensible, uniquement réservée aux centres de transfusions. Deux amorces (sens et anti-sens) spécifiques s'hybrident à l'acide nucléique cible. En présence d'un excès de désoxynucléotides et de Taq polymérase (ADN polymérase stable à haute température) la synthèse du brin complémentaire va se faire.

➤ La sérologie

Elle repose sur plusieurs techniques dont l'immunofluorescence, l'hémagglutination, l'ELISA et l'immunotransfert. Elle n'a pas sa place pour le diagnostic des accès palustres. Dosant des anticorps, elle ne permet pas de différencier une infection palustre en cours d'un paludisme antérieur. Ces techniques sont aussi réservées aux centres de transfusion.

1.4. Moyens de lutte

La lutte antipaludique est basée aussi bien sur des mesures destinées à réduire la mortalité et la morbidité causées par le paludisme que sur des mesures de prévention.

1.4.1 Réduction de la morbidité et de la mortalité

Le traitement prophylactique et ou curatif du paludisme fait actuellement appel à deux grandes catégories de molécules : les antimalariques d'origine végétale (Quinine et Artémisinine) et les antimalariques de synthèse (Chloroquine, Méfloquine, antibiotiques...).

Les antipaludiques peuvent être classés aussi selon leur cible relevant des différents stades du parasite chez l'homme.

a) Classification des antipaludiques

➤ Médicaments d'origine végétale

- Alcaloïdes du Quinquina

Les quatre principaux alcaloïdes extraits du Quinquina : quinine et ses dérivés (Quinidine, Cinchonine et Cinchonidine) possèdent une activité antipaludique considérable mais, leur efficacité relative dépend de l'espèce de *Plasmodium*. Parmi ces molécules, seule la quinine demeure un antipaludique majeur [84]. C'est un schizonticide sanguin hautement actif sur toutes les espèces plasmodiales. Elle pénètre bien les hématies mais s'y concentre peu. A l'heure actuelle, elle constitue le traitement de choix dans le traitement de l'accès grave [121].

- Artémisinine et ses dérivés

L'Artémisinine (Qinghaosu) est utilisée depuis 2000 ans comme antipaludique dans la médecine traditionnelle chinoise. Elle est connue dans la pharmacopée traditionnelle pour son efficacité contre les fièvres. Son mécanisme d'action probable est la production de radicaux libres oxygénés permettant le blocage de la réplication de l'ADN parasitaire. Aujourd'hui l'Artémisinine et ses dérivés sont utilisés dans le monde entier. Ces composés demeurent efficaces dans la lutte contre le paludisme à *P. falciparum*, y compris les formes multirésistantes où elles sont associées à un schizonticide d'action plus lente comme la Méfloquine [20,25,114].

➤ Médicaments de synthèse

Ces médicaments agissent soit sur les gamétoцитes soit sur les schizontes érythrocytaires.

- Les gamétocyticides

Les gamétocyticides sont tous des amino-8-quinoléines dont le principal représentant est la primaquine. C'est une molécule active sur les gamétoцитes de toutes les espèces, sur les schizontes hépatiques de *P. falciparum* et de *P. vivax* ainsi que sur les hypnozoïtes de *P. vivax* et *P. ovale*. Une seconde molécule, la tafénoquine, présentant un meilleur index thérapeutique est actuellement en cours d'évaluation [121].

- Les schizonticides érythrocytaires

Ils se divisent en quatre principales classes : les amino-4-quinoléines, les aryl-amino-alcools, les antimétabolites et les antibiotiques à action antipaludique.

Les amino-4-quinoléines : Chloroquine, Amodiaquine, Pyronaridine et Amopyroquine

Ils font partie des premiers antipaludiques de synthèse isolés entre 1938 et 1941. Ces molécules notamment la Chloroquine et l'Amodiaquine trouvent leur principale indication dans le traitement de l'accès palustre simple en l'absence d'une suspicion de résistance à *P. falciparum* [84].

Les aryl-amino-alcools : ils comprennent des médicaments déjà disponibles comme la méfloquine et l'halofantrine et d'autres encore à l'étude comme l'Enpiroline. Leur intérêt est d'être actif sur les souches de *P. falciparum* résistantes [84].

Les antimétabolites : ce groupe comprend, des antifoliques et des antifoliniques. Ces antipaludiques agissent en bloquant la synthèse des acides nucléïques du parasite. Leur importance en chimioprophylaxie s'est développée dans les années 1970, surtout en association fixe comme le Fansidar (association de Sulfamide et Pyriméthamine). Actuellement leur utilisation diminue en raison des cas de résistances fréquemment observés [121].

Les antibiotiques à action antipaludique : plusieurs antibiotiques ont une activité in vivo sur les modèles animaux ou in vitro sur culture de *P. falciparum*. Toutefois, trois classes d'antibiotiques présentent une activité antimalarique intéressante : les cyclines, les macrolides et les nouveaux fluoroquinolones [80,82]. L'intérêt de l'antibiotique réside dans son association avec les antipaludiques dits majeurs dans le but d'éviter les recrudescences.

b) Critères d'un bon antipaludique

Un bon antipaludique doit remplir les conditions suivantes. Il doit être :

- efficace
- bien toléré
- d'un coût abordable

c) Les associations médicamenteuses

L'action synergique de molécules antimalariques permet de limiter l'apparition de souches résistantes, comme pour les bactéries.

La nouvelle tendance est maintenant d'associer les antimalariques en bithérapie au moins, soit en associations fixes, soit en associations libres (2 sortes de comprimés) afin d'exploiter les propriétés additives et synergiques de leurs constituants.

Le traitement par des combinaisons thérapeutiques (C.T) consiste à administrer simultanément deux ou plus schizonticides sanguins dont, les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques intraparasitaires sont différentes.

L'avantage de l'utilisation des combinaisons thérapeutiques (C.T) est d'améliorer l'efficacité du traitement mais aussi de retarder l'apparition d'une résistance aux différents constituants de la combinaison. L'usage des associations d'antipaludiques dans le traitement des accès palustres est un phénomène assez récent, mais les études réalisées dans de nombreux pays plaident plutôt pour leur adoption en remplacement des thérapeutiques usuelles utilisées en zone d'endémie palustre. Les associations actuellement utilisées ou en cours d'évaluation sont nombreuses ; celles qui sont à base d'artémisinine font l'objet d'un intérêt croissant. En effet, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont caractérisées par leur efficacité dans la prise en charge des accès palustres simples. C'est le cas des associations suivantes :

- artésunate plus amodiaquine (AS+AQ) au cours d'études randomisées au Sénégal, au Gabon et au Kenya [1].
- artésunate et SP (AS+SP) en Afrique de l'Ouest où elle a été comparée à SP utilisé seul [111].
- artésunate et méfloquine en Thaïlande [11,74] où elle est devenue le traitement de première intention, de même que l'association atovaquone - proguanil - artésunate [108].
- arthéméter-luméfantrine a également démontré son efficacité dans les zones de polychimiorésistance. Les études réalisées en zone tropicale depuis 1997 dans le traitement curatif des accès simples à *P. falciparum* chez l'adulte, ont montré des taux de guérison de 87 à 97 % en traitement de trois jours utilisant quatre comprimés en deux prises journalières [107]. D'autres études en six prises journalières ont donné un taux de guérison à 97 % [109].

Il existe d'autres associations dépourvues de dérivés d'artémisinine.

L'association SP + AQ testée au Cameroun et en Ouganda réduit le taux de rechute tardive [6,33]. La réduction de l'incidence gamétoctytaire a été prouvée avec cette combinaison [93].

L'association Atovaquone + proguanil (Malarone®) utilisée en zone tropicale s'est montrée aussi efficace ou plus efficace que l'halofantrine [9]. Par ailleurs beaucoup d'autres associations font également l'objet d'études. C'est le cas des associations Chlorproguanil+dapsone+artesunate et dihydroartémisinine + pipéraquine. Cependant, le coût sensiblement plus élevé des associations médicamenteuses d'antipaludiques constitue un obstacle majeur à leur introduction dans les politiques de santé notamment en Afrique subsaharienne où les populations les plus exposées sont pauvres. L'octroi de subventions ou la fabrication de génériques serait une mesure salutaire pour ces pays.

d) Prise en charge des accès palustres

➤ Accès palustres à *P. falciparum*

- Accès palustre simple

La chloroquine reste le traitement de référence dans de nombreux pays où elle garde une bonne efficacité clinique.

L'amodiaquine ou la sulfadoxine - pyriméthamine sont utilisées en cas d'échec ou en première intention selon les résistances locales.

Cependant, les trois antipaludiques à priori actifs dans les pays en voie de développement sont la quinine, la méfloquine (Lariam®) et l'halofantrine (Halfan®). L'efficacité des nouveaux antimalariques tels que l'association à dose fixe artéméthér-luméfantrine (Coartem® ou Riamet®) et l'atovaquone-proguanil (Malarone®) est égale à celle du Lariam® ou de l'Halfan®.

- Accès palustre grave

La quinine intraveineuse demeure l'antipaludique de l'urgence. L'OMS recommande une dose de charge de 17 mg/kg/j de quinine base en 4 heures suivie de doses d'entretien de 8 mg/kg en 4 heures, toutes les 8 heures en perfusion veineuse obligatoire, pendant 7 jours. La doxycycline est associée à la quinine dans les zones de résistance à la quinine. Le traitement symptomatique associé au traitement anti-palustre dépend cependant des signes associés.

Le Tableau I représente le traitement symptomatique du paludisme grave chez l'enfant.

➤ Accès palustre à *P. vivax*, *ovale*, *malariae*

La chloroquine est le traitement de choix : 25 mg/kg en 3 jours. L'action hypnozoïtocide de la primaquine en fait le traitement des rechutes à *P.*

vivax et *P. ovale*, mais son emploi n'est pas recommandé (risques iatrogènes). CI : déficit en G6PD.

Tableau I: Traitement symptomatique du paludisme grave chez l'enfant.

Symptômes	Traitement
Acidose métabolique	Oxygénothérapie et correction de la cause : hypoglycémie, anémie, déshydratation, collapsus, septicémie.
Anémie grave	Transfusion si mauvaise tolérance.
Collapsus	Remplissage vasculaire prudent
Coma	Nursing, ventilation mécanique si score de Glasgow < 8. Hypertension intracrânienne : oxygénation et correction des facteurs aggravants ; mannitol déconseillé.
Convulsions	Traitement des crises : diazépam IVL 0,3 mg /kg ou intraitable 0,5 mg/kg, puis dose charge de phénobarbital 10-20 mg/kg. Si état de mal convulsif : sédation et ventilation mécanique.
Hémorragie	par Plasma frais congelé (PFC)
CIVD	
Hyperthermie	Mesures physiques et paracétamol 60 mg/kg/j.
Hypoglycémie	Sérum glucosé à 50 % : 1 ml/kg en IV, puis perfusion de sérum glucosé à 5 %.
Insuffisance rénale	Correction de l'hypovolémie puis relance de la diurèse par le furosémide ; si échec épuration extra-rénale.

Un traitement spécifique peut être associé au traitement symptomatique lorsqu'il existe une infection bactérienne.

1.4.2. Les mesures de prévention

a) Lutte anti-vectorielle

Le but de la lutte anti-vectorielle est d'éviter le contact homme-vecteur. Bien menée, la lutte anti-vectorielle réduit au maximum les risques de piqûres d'anophèles infectés et donc l'incidence du paludisme de même que les autres maladies à transmission vectorielle chez les personnes exposées [23].

Au plan communautaire, plusieurs stratégies de lutte sont utilisées :

- Les aspersions intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent associées à l'installation de grillages moustiquaires aux ouvertures des locaux d'habitations. Ces pulvérisations ont cependant un coût et leur efficacité est réduite par la présence ou l'apparition d'anophèles résistants au DDT. Avec l'avènement de la biologie moléculaire, de nouvelles perspectives sont en vue. Il serait envisageable de produire des moustiques mâles stériles, puis de les lâcher dans la nature pour supplanter les populations indigènes.
- Lutte antilarvaire consiste à éliminer les gîtes larvaires réductibles (ordures ménagères, percement des pots de fleur), à aménager les gîtes non réductibles (mares, citernes d'eau) et à traiter les collections d'eau par des insecticides antilarvaires (tétréphos ou le chloropyrofos).

Au plan individuel, les insectifuges et les moustiquaires imprégnées se sont révélés efficaces surtout en ce qui concerne, l'usage des moustiquaires imprégnées.

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides sont fortement recommandées dans la lutte contre le paludisme à cause de leur effet Knock down (le moustique au contact de l'insecticide tombe dans un état

comateux, mais temporaire). Les résultats d'études sur la distribution de moustiquaires imprégnées ont montré une diminution de la morbidité palustre [57,60,78] et de la mortalité palustre [60]. A l'heure actuelle un concept de moustiquaires bi traitées est en cours d'évaluation en Afrique de l'ouest associant deux insecticides dont un pyréthrinoïde. Les premiers essais avec le couple bifenthrine (pyréthrinoïde) carbosulfan (carbamate) ont démontré une efficacité sur *Anophèles gambiae* [53]. L'utilisation des moustiquaires imprégnées reste cependant limitée en Afrique du fait de leur coût et de leur acceptabilité.

b) Chimioprophylaxie

La chimioprophylaxie ou prévention médicamenteuse permet de prévenir l'infection ou les états morbides dus à l'infection et d'éventuelles complications dans leur évolution. Elle n'empêche pas l'impaludation et elle n'est recommandée que pour de courtes périodes car favorisant la création de résistances et vise des individus bien ciblés. Elle comprend :

- La protection des sujets non immuns voyageant vers les zones d'endémie [3,22].
- La protection des sujets sensibles vivant en zone d'endémie palustre particulièrement les femmes enceintes et les enfants. A ce titre un nouveau concept est né ; celui du traitement préventif intermittent (TPI) palustre de l'enfant ou de la femme enceinte. Le TPI consiste administrer des médicaments à des doses curatives sans tenir compte de la présence de parasites ou de symptômes pour prévenir la maladie. Actuellement, le TPI de la femme enceinte se conçoit à partir du deuxième trimestre de la grossesse avec la SP. Le TPI de l'enfant a fait l'objet de quelques études ; la référence dans ce domaine reste les travaux menés en Tanzanie qui montrèrent une efficacité de 59 % [94].

Pour tous les autres sujets résidents permanents en zone d'endémie, la stratégie recommandée par l'OMS est le traitement des cas de paludisme confirmés ou présomptifs.

c) Vaccination antipaludéenne

La résistance de *P. falciparum* aux traitements usuels comme la chloroquine et la SP, le coût onéreux des traitements alternatifs proposés surtout ceux qui sont à base d'artémisinine rendent difficiles la prise en charge du paludisme. Dès lors la mise au point d'un vaccin efficace serait d'un intérêt considérable dans la prévention de la maladie. Plusieurs essais vaccinaux ont été expérimentés. Aucun de ceux testés n'a été capable pour le moment d'induire une immunité protectrice vaccinale. Les vaccins à l'étude agissent sur des cibles spécifiques selon le stade du cycle du parasite. Le meilleur vaccin sera sans nul doute celui qui pourra agir sur plusieurs cibles à la fois.

Les vaccins candidats sont basés sur divers antigènes issus des différents stades du cycle évolutif parasitaire [55]. Trois types de vaccins sont à l'étude :

- Vaccins anti-stade exo-érythrocytaire : ils visent à empêcher le sporozoïte de pénétrer ou de se développer dans les cellules du foie,
- Vaccins anti-stade sanguin asexué (antimérozoïtes) : ils empêchent les mérozoïtes de pénétrer ou de se développer dans les globules rouges. Leur objectif est de réduire le niveau de la parasitémie et la maladie.
- Vaccins bloquant la transmission : ils induisent des anticorps empêchant la maturation des stades sexués du parasite chez le moustique.

Actuellement, les vaccins sont préparés à partir de peptides parasitaires de synthèse, de protéines recombinantes ou d'ADN.

Beaucoup d'obstacles compromettent la mise au point d'un vaccin efficace, dont le manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique, ce qui laisse présager qu'un vaccin ne pourra pas être disponible dans un proche avenir.

1.5. Chimiorésistance

Le traitement des malades est mis en péril par le développement de la résistance de *P. falciparum* aux antimalariques. L'OMS définit la chimiorésistance comme "l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre où à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées, mais comprises dans les limites de tolérance du sujet". Certains facteurs comme la pression médicamenteuse, les mouvements de population humaine, le niveau de transmission, l'immunité de l'hôte de même que le rôle du vecteur sont susceptibles de favoriser cette chimiorésistance.

Les méthodes d'évaluation de la résistance aux antipaludiques reposent sur trois types de tests [119] :

1.5.1. Tests in vivo

La résistance des agents pathogènes du paludisme face aux antipaludiques est un phénomène bien connu ; c'est pourquoi il doit être évalué et ceci de manière standardisée. Pour rappel, les anciens tests de chimiosensibilité ne prenaient en compte que la réponse parasitologique chez des personnes non immunes et ignoraient la réponse clinique aux

médicaments et le niveau d'endémicité. Un nouveau protocole adapté à ces situations a été proposé en octobre 1996 à Manille et adopté en octobre 2000 à Phnom Penh après quelques modifications. Le test *in vivo* témoigne directement de l'efficacité thérapeutique chez les malades. Il consiste en une évaluation clinique et parasitologique pour un patient donné avant le traitement et au suivi clinique et parasitologique après un traitement adapté et réputé efficace (J1, J2, J3, J7, J14, J21, J28). Les tests de 28 jours sont recommandés pour les zones à transmission faible à modérée ou lorsque le sujet est hospitalisé sous moustiquaire et pour les antipaludiques à longue demi-vie.

Les tests de chimiosensibilité *in vivo* ne sont pas destinés à un diagnostic individuel mais à des études épidémiologiques contrôlées. Les patients qui rentrent dans le cadre de ces études doivent répondre à des critères strictes de sélection :

Les critères d'inclusion sont :

- âge supérieur à 6 mois,
- mono-infection à *P.falciparum* de 1000 à 100000 parasites par microlitre de sang en région de faible transmission et de 2000 à 200000 en région de transmission intense,
- une fièvre (température axillaire supérieure ou égale à 37°5 C ou température rectale ou tympanique supérieure ou égale à 38°C. Mais, dans les régions où la transmission est faible, une élévation mesurée de la température et l'antécédent de fièvre (histoire de fièvre dans les 24 heures précédent le recrutement) sont des critères valables,
- consentement éclairé du patient ou de ses représentants,
- capacité à venir aux visites de suivi et accès facile aux structures de soins.

Les critères d'exclusion sont :

- la présence d'un signe de gravité ou d'un signe de paludisme compliqué
- la présence d'une malnutrition sévère
- une maladie fébrile autre que le paludisme
- la grossesse

Selon l'efficacité du médicament, les réponses seront classées en trois groupes (annexe 1) :

- Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA)
- Echec thérapeutique tardif (ETT)
- Echec thérapeutique précoce (ETP)

1.5.2. Tests *in vitro*

Ils permettent de déterminer le niveau d'efficacité d'un médicament sur *P. falciparum* maintenu en culture *in vitro* sans tenir compte de la prémunition du patient (absence de sérum immun). Ces tests indiquent le seuil de sensibilité des isolats provenant de patients et sont utilisés pour suivre l'évolution de cette sensibilité dans le temps. Une proportion élevée de souches mutantes parmi les isolats testés signe l'apparition prochaine d'une chimiorésistance. Les tests *in vitro* sont beaucoup plus sensibles que les tests *in vivo* et détectent précocement la chimiorésistance à un médicament.

1.5.3. La recherche de marqueurs moléculaires

Les marqueurs moléculaires permettent de mettre en évidence la présence de mutations ou de modifications du génome parasitaire connues ou réputées pour être associées à des phénotypes de résistance.

2. PALUDISME AU SENEGAL

Le paludisme au Sénégal peut globalement être défini comme endémique stable à recrudescence saisonnière [31]. La saison des pluies dure de juillet à octobre et le pic de paludisme est noté de septembre à décembre.

2.1. Particularités géographiques

Le Sénégal est situé à l'extrême ouest du continent africain entre 12° et 16°30 de latitude Nord et 11°30 et 17°30 de longitude ouest. Il s'étend sur une superficie de 197161 Km². C'est un pays plat dont les rares reliefs dépassant 100 m sont localisés au sud-est du pays et à proximité de Dakar (petits plateaux ou collines volcaniques de la presqu'île du Cap-Vert et des environs de Thiès). On distingue principalement trois zones phytogéographiques qui sont les zones sahélienne, soudanienne et Sub-Guinéenne (Figure 4).

2.2. Faciès épidémiologiques

Un faciès est un ensemble de régions où les conditions climatiques et édaphiques imposent un certain mode de transmission qui se traduit par un certain niveau d'endémie de la parasitose et une incidence particulière de ses manifestations cliniques modulées par l'acquisition d'une immunité.

A l'intérieur de chaque faciès, des facteurs naturels (reliefs, rivières, mangrove) ou anthropiques (irrigation, déforestation, urbanisation) apportent des variations limitées dans l'espace.

Au Sénégal, deux strates épidémiologiques principales prédominent : le faciès tropical au sud du pays [41,104] et le faciès sahélien dans les régions du nord et du centre [37,42, 104]. Dans le faciès tropical, la

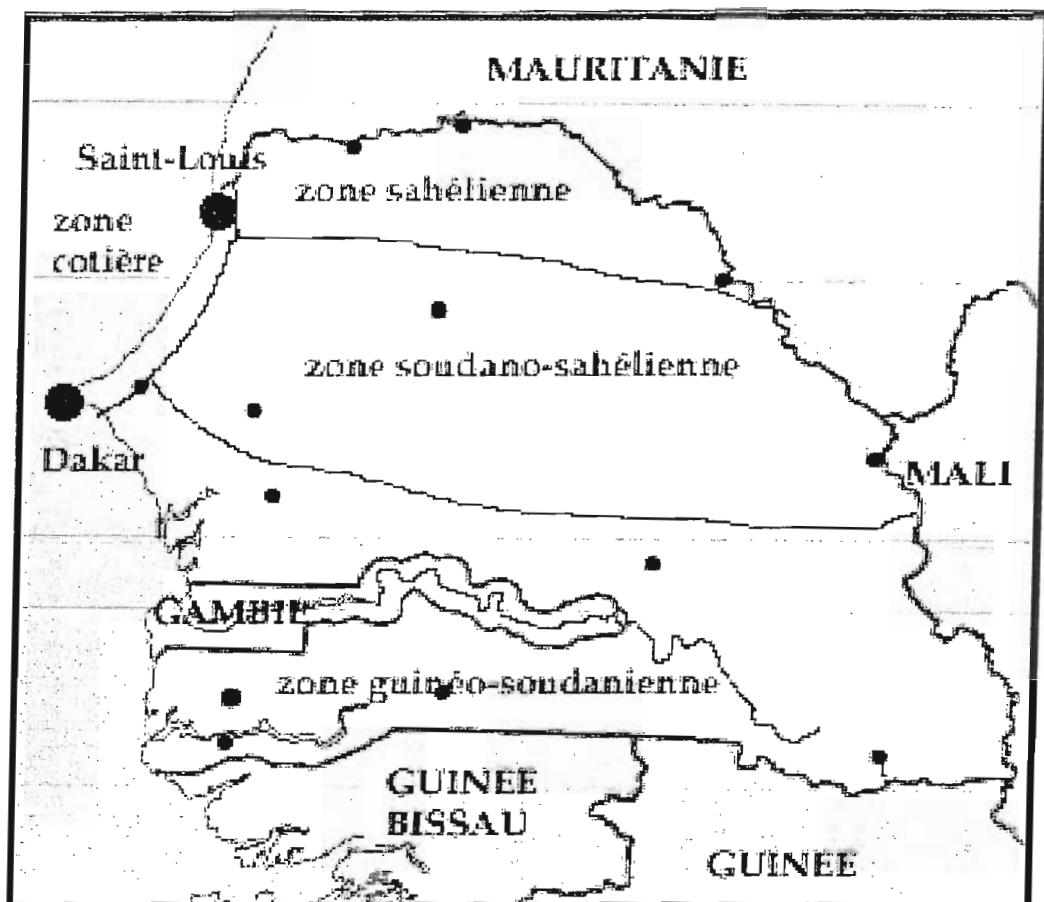


Figure 4 : Carte du Sénégal : zones biogéographiques

transmission est saisonnière et longue (4 à 7 mois). Le TIE est compris entre 30 et 600 piqûres infectées par homme et par an. L'acquisition rapide de la prémunition se fait dans les 10 premières années de la vie. Dans le faciès sahélien, la transmission est concentrée sur une courte période de l'année (1 à 3 mois) ; le TIE est en général compris entre 1 et 30 piqûres infectées par homme et par an. Il y a perte de la prémunition pendant la longue saison sèche. Le risque d'épidémies est possible, dépendant de la pluviométrie, et les formes graves peuvent s'observer à n'importe quel âge. Dans chacun de ces faciès, on peut noter des modifications locales liées à la présence d'une mangrove, d'un cours d'eau, ou à des modifications anthropiques. Ainsi, on rencontre :

- au nord, une zone sahélienne avec une pluviométrie depuis quelques années inférieure à 300 mm par an. Dans cette zone, le paludisme est hypoendémique instable. Le risque d'épidémies est élevé, dépendant de la pluviométrie, et des formes graves de paludisme se voient à tout âge.
- au centre, une zone soudano-sahélienne qui se caractérise par une pluviométrie inférieure à 600 mm par an. Le paludisme y est endémique avec une recrudescence saisonnière. L'acquisition de la prémunition est tardive, vers 10 ans. Les formes graves se voient également à tous les âges.
- au sud, une zone guinéo-soudanienne se caractérisant par une pluviométrie annuelle supérieure à 800 mm et souvent même supérieure à 1000 mm. Le paludisme y est de type hyperendémique, avec recrudescence saisonnière. La prémunition s'acquiert dans les 5 premières années de la vie.
- sur une bande de 20 km le long de la côte, de Dakar à Saint-Louis, les niayes constituent un système original : dans ces dépressions inter-dunaires, les collections d'eau sont pérennes et les habitants y pratiquent la culture maraîchère. Le paludisme y est stable, hyperendémique ;
- à Dakar et Saint-Louis sévit un paludisme de type urbain : la densité anophélienne est très faible et le paludisme y est de type saisonnier. En pratique, la période de transmission se réduit aux mois d'août à décembre, avec un maximum en octobre. Le paludisme urbain bien que moins accusé que dans les zones rurales voisines, a beaucoup alerté l'opinion internationale par la voie des diplomates exposés dans leurs résidences.
- enfin le delta du fleuve Sénégal constitue un écosystème particulier : l'alternance de crues et de décrues, renforcée par les barrages construits sur le fleuve en amont, entraîne une incidence élevée du paludisme avec deux pics annuels, l'un en saison des pluies, l'autre en saison sèche pendant la décrue.

2.3. Transmission du paludisme au Sénégal

Dans la majeure partie du territoire, la transmission du paludisme s'effectue au cours de la saison des pluies et au début de la saison sèche. Elle peut cependant se poursuivre durant une partie plus ou moins importante de la saison sèche. A Dielmo, village situé à proximité d'un marigot temporaire, la transmission est intense et pérenne [41].

2.3.1. Vecteurs

Au Sénégal, la faune anophélienne est composée de 20 espèces [28]. Seules 5 d'entre elles sont vectrices.

a) Le complexe *Anopheles gambiae*

Au Sénégal, seuls *An. gambiae* s.s., *An. arabiensis* et *An. melas* sont impliqués dans la transmission. *An. gambiae* s.s. et *An. arabiensis* sont sympatriques dans l'ensemble du pays avec une dominance d'*An. gambiae* s.s. dans le sud [26] alors qu'*An. arabiensis* prédomine dans le nord [59]. *An. melas* est inféodé à l'écosystème de mangrove, [30,36]. *An. melas* est largement majoritaire dans les villages proches de la mangrove et malgré sa nette tendance exophage et zoophile, il est attiré par l'homme lorsque ce dernier est le seul hôte accessible. Sa participation dans la transmission du paludisme est faible.

b) Le groupe *Anopheles funestus*

Naguère présent dans l'ensemble du pays [110], *An. funestus* a disparu de nombreuses localités en raison du déficit pluviométrique enregistré au cours des dernières années. Il réapparaît dans les rives du fleuve Sénégal

en saison sèche peut être en raison des travaux d'irrigation menés dans cette région.

c) *Anopheles nili*

Le rôle d'*An. nili* dans la transmission du paludisme au Sénégal a été mis en évidence par Dia *et al.* [26] dans la zone plus humide du sud-est (Kédougou).

2.3.2. Espèces plasmodiales

Trois des quatre espèces responsables de paludisme humain sont présentes au Sénégal. Il s'agit de *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale*.

P. falciparum est l'espèce la plus fréquente (80 à 90 % des infections) et la plus redoutable parce que responsable des cas de paludisme grave ; *P. malariae* et *P. ovale*, sont rencontrés respectivement chez 1 à 30 % et 1 à 5 % des sujets infectés [38,39,48,76,105].

2.4. Morbidité et mortalité palustre

Le paludisme constitue la première cause de morbidité et de mortalité au Sénégal. Selon les estimations, il a été recensé chaque année entre 1997 et 2000, plus de 850000 cas avec une légère tendance à la hausse en 1999 et 2000 [79]. Le paludisme pourrait être responsable d'environ 8000 décès par an. Le taux de létalité hospitalière palustre est aux alentours de 6 %. Les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes payent le plus lourd tribut. Les cas de neuropaludisme et d'anémie liée au paludisme seraient à l'origine de plus de 65 % des décès attribués au paludisme. Malheureusement le nombre de cas confirmés par une goutte épaisse

reste très faible (autour de 5 %) montrant de ce fait les insuffisances de notre réseau de laboratoires au niveau périphérique.

2.5. Lutte contre le paludisme au Sénégal

Le traitement du paludisme simple était surtout basé sur la chloroquine qui associait la meilleure efficacité, le coût le plus faible et une grande simplicité d'emploi. Avant juin 2003, les schémas appliqués par le PNLP étaient les suivants :

- En traitement de première intention, la chloroquine était proposée à la posologie de 25 mg/kg, répartie comme suit : 10 mg/kg le premier jour, 10mg/kg le deuxième jour et 5mg/kg le troisième jour. Le médicament de substitution utilisé était l'amodiaquine à la dose totale de 30 mg/kg, répartie en 10 mg/kg/j pendant trois jours.

- En traitement de deuxième intention ou en cas de fièvre persistante ou de rechute précoce, la sulfadoxine-pyriméthamine à la posologie de 25 mg/kg de sulfadoxine et 1,25 mg/kg de pyriméthamine en prise unique était recommandée.

- Dans les formes graves, la quinine injectable (en perfusion intra veineuse dans du sérum glucosé) était préconisée à la posologie de 8 mg/kg toutes les 8 heures pendant 5 à 7 jours avec possibilité de relais par voie orale selon l'évolution de la maladie.

La chimioprophylaxie était réservée aux femmes enceintes et relevait de la prise de chloroquine dès le début de la grossesse (600 mg par semaine). Cependant devant l'ampleur de la chloroquinorésistance, d'autres stratégies thérapeutiques ont été élaborées et une conférence nationale de consensus sur l'utilisation des antipaludiques s'est tenue à Dakar en juin 2003. Au cours de celle-ci de nouveaux schémas de traitement en

première intention ont été proposés, reposant sur le principe des combinaisons thérapeutiques.

Au Sénégal, la bithérapie associant la SP en prise unique et l'AQ pendant trois jours a été proposée comme mesure transitoire en remplacement de la chloroquine dans le traitement des accès palustres simples. Par ailleurs pour la chimioprévention, une nouvelle notion a été proposée, celle du traitement préventif intermittent (TPI) palustre. Chez la femme enceinte, il est préconisé actuellement une prise unique de SP au sixième et huitième mois de grossesse.

Dans le domaine de la recherche, des chercheurs s'intéressent aussi au rôle du TPI de l'enfant sur la morbidité et la mortalité palustres. Cette stratégie intermittente (TPI) a été expérimentée au cours de l'hivernage 2002 chez des enfants âgés de six semaines à cinq ans dans la zone de Niakhar (Cissé et al., en préparation). Elle a révélé une efficacité protectrice de 87 % et une bonne tolérance faisant penser que le TPI chez l'enfant est un outil à considérer sérieusement pour prévenir le paludisme dans nos régions.

2.6. Etude de la sensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques

2.6.1 Chimiorésistance à la chloroquine

Au Sénégal, l'émergence de souches de *P. falciparum* à sensibilité réduite *in vitro* à la chloroquine datent de 1984 et 1985 [10]. L'émergence d'une résistance *in vivo* a été mise en évidence pour la première fois en octobre 1988 à Dakar et dans sa banlieue [45,103]. Depuis lors, la chloroquinorésistance ne cesse de progresser sur tout le territoire sénégalais. Les niveaux de résistance à la chloroquine sont très variables d'une région à l'autre au Sénégal.

La chloroquinorésistance *in vitro* augmente plus rapidement que celle *in vivo* et serait ainsi prédictive d'un échec thérapeutique futur. Nous constatons cependant une augmentation très rapide de la chloroquinorésistance *in vivo* au cours de la dernière décennie au niveau de certaines zones.

A Niakhar, les études de chimiosensibilité de *P. falciparum* *in vivo* ont révélé que le niveau de chloroquinorésistance était de 10 % en 1993 et de 42 % en 1995 [98]. Ce taux est passé à 50 % en 2000 [79].

A Pikine, le niveau de résistance observé en 1988 était de 7,2 % et de 25 à 30 % en 1992 [44,46]. Sur le plan de la biologie moléculaire, une étude réalisée à Pikine retrouvait la présence d'une mutation au niveau du codon 76 du gène Pfcrt dans 91 % des isolats résistants et 76 % des isolats sensibles [101].

A Kédougou, le niveau de résistance à la chloroquine est de 15,2 % avec un niveau d'échec clinique qui est passé de 8,5 % en 1999 à 12 % en 2001. De même à Bandafassi dans le même district, le niveau de la chloroquinorésistance a doublé entre 1996 et 2000 [79].

A Mlomp, il était de 51,5 % en 1991 et de 43,2 % en 1992 [98]. En 2000, ce taux était de 76 % [79]. Globalement, dans tous les autres sites sentinelles au Sénégal, nous assistons à une tendance à l'augmentation de la chloroquinorésistance avec comme conséquence une augmentation de la mortalité palustre.

La chloroquinorésistance a eu un impact considérable sur la mortalité palustre qui a connu une hausse surtout en Afrique [64]. Dans la zone de Niakhar depuis l'émergence de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine ; le risque de décès chez les enfants de moins de dix ans a été multiplié par deux [104]. L'incidence de décès par paludisme a augmenté d'un facteur 5,5 à Mlomp, zone hypoendémique et où la mortalité des enfants était faible en raison de la mise en oeuvre d'importants

programmes de santé. La mortalité attribuable au paludisme a augmenté d'un facteur 2,5 dans la zone de Bandafassi, zone holoendémique et où la mortalité des enfants de moins de cinq ans était une des plus élevées au Sénégal.

2.6.2. Chimiorésistance aux autres antipaludiques

Les niveaux de résistance et d'échecs cliniques sont faibles avec les autres antipaludiques. De même, l'utilisation des associations médicamenteuses lors d'essais cliniques montre des taux de guérison cliniques et parasitologiques très satisfaisantes [79].

Ainsi, pour la SP, les taux d'échecs cliniques les plus élevés ont été rencontrés à Guédiawaye (10,7 %). A Diohine dans la zone de Niakhar, ce taux était de 7,8 % en 1996.

Pour l'amodiaquine, le niveau de résistance trouvé dans la zone de Niakhar était de 18 % contre 10 % à Bandafassi alors que le niveau d'échec clinique était de 4 %.

La bithérapie utilisant SP+AQ et AS+AQ ont été testées au Sénégal ; les conclusions de cette étude montrent que la clairance parasitaire mesurée à J3 était de 87 % pour SP+AQ et de 100 % pour AS+AQ alors que le portage gamétoctaire était de 5,5 % pour SP+AQ et nul pour AS+AQ à J14. En 1999, lors d'essais cliniques randomisés en double aveugle à Mlomp, chez des enfants de moins de 10 ans, le taux de guérison clinique et parasitologique à J28 avec l'association AS+AQ était de 82 %.

DEUXIEME PARTIE

TRAVAIL PERSONNEL

PATIENTS ET METHODES

1. CADRE D'ETUDE

1.1. Présentation, historique et fonctionnement

La zone de Niakhar (N 14° 28'-W 16° 24'), communauté rurale de la région de Fatick, est située à 150 kilomètres à l'Est de Dakar. Elle s'étend sur plus de 200 Km² dans la région sahélienne du "bassin arachidier" du Sénégal. Elle fait partie de la communauté rurale de Ngayokhème et de la partie nord de la communauté de Diarère (figure 5 B). Elle regroupe 30 villages. Chaque village compte plusieurs hameaux (ou quartiers). Ces derniers sont constitués par le regroupement de plusieurs concessions environ 1930. Les concessions sont faites de cases avec des murs en terre sèche et des toits de paille ou plus rarement en tôle ondulée, généralement perméables aux entrées-sorties des moustiques. La concession qui est l'implantation physique comprend au moins un ménage. Depuis décembre 1962, l'IRD (anciennement ORSTOM) a mis en place un suivi démographique continu qui concernait une partie de la zone mais, depuis 1983 ce suivi est étendu à l'ensemble des trente villages. De 1983 à 1986, des enquêteurs faisaient une surveillance annuelle, durant laquelle tout événement démographique et ou épidémiologique était enregistré. En 1987, pour les besoins d'un essai vaccinal sur les vaccins à haut titre contre la rougeole, le système de surveillance a été porté à une visite hebdomadaire de chacune des concessions de la zone d'étude. Deux superviseurs contrôlaient le travail fait par les douze enquêteurs. Entre 1997 et 2000 suite à des contraintes budgétaires, cette surveillance est réduite à six enquêteurs, la collecte des données est devenue ainsi trimestrielle.

De nombreuses études en rapport avec la démographie, la santé et la nutrition sont menées dans la zone depuis 1962 [21] en faisant ainsi un observatoire régional des populations et de la santé.

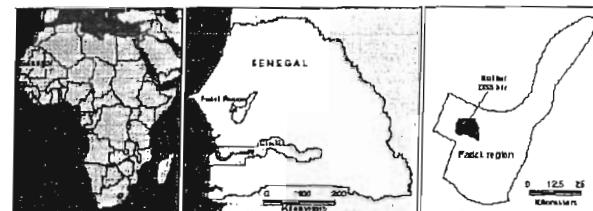


Figure 5 A : Situation géographique de Niakhar dans le Sénégal et dans le continent africain.

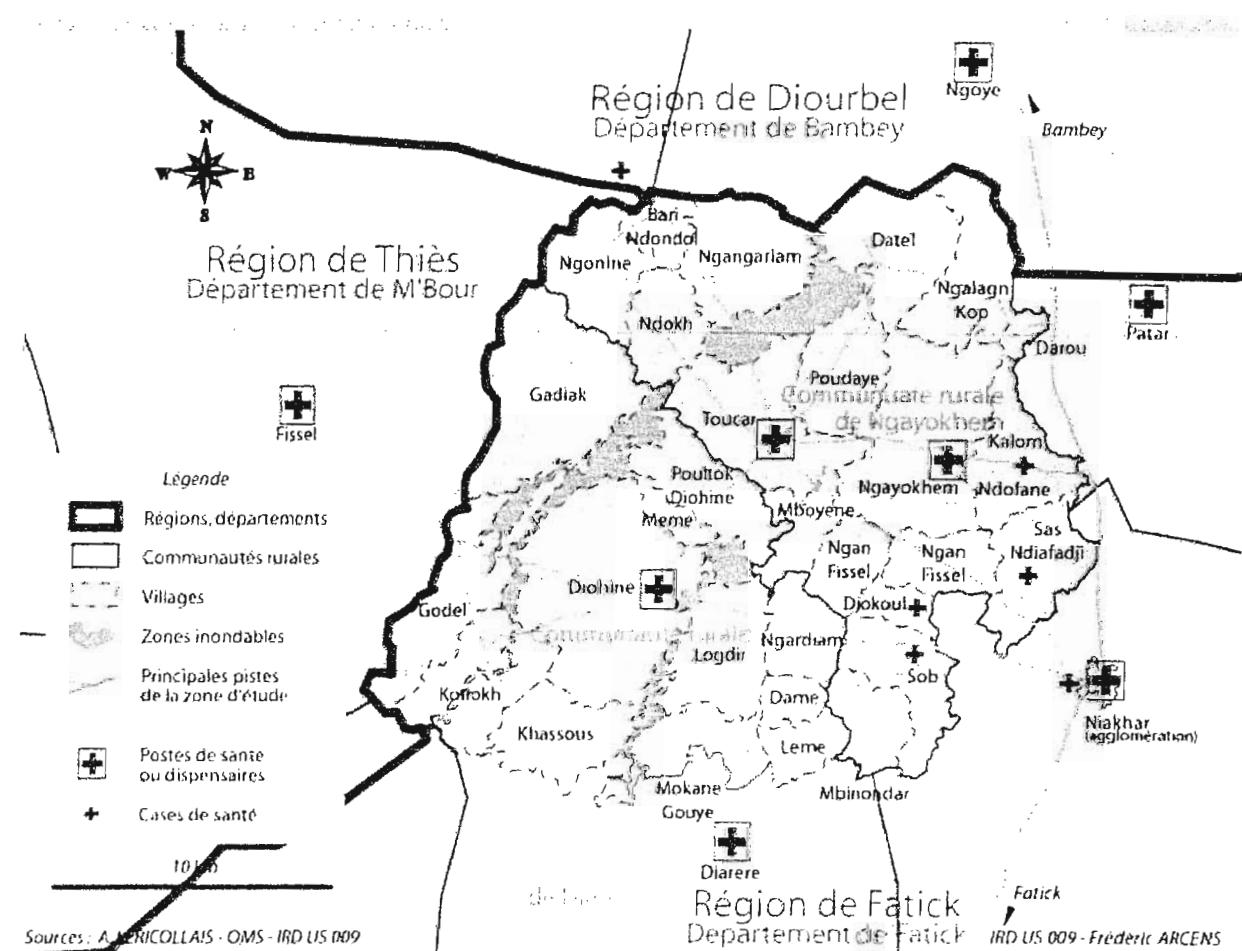


Figure 5 B : Carte de la zone d'étude de Niakhar

1.2. Population

En 2003, la zone d'étude comptait 33000 personnes. Le taux de croissance annuel était de 1,6 % sur la période de 1983 à 2001. La fécondité est élevée avec un nombre moyen de sept enfants par femme [21]. La population est essentiellement jeune puisque 56,2 % est âgée de moins de vingt ans en 2001. Les enfants de moins de 5 ans représentent 17,6 % de la population. La mortalité chez ces derniers est de 13 % en 2003.

La zone est peuplée majoritairement de Sérères 94,6 %. Parmi les autres groupes ethniques présents, les plus importants sont les Wolofs (1,4 %), les Toucouleurs (1,1 %) et les Laobés (0,6 %). Les 0,5 % restants sont répartis en diverses ethnies (Peuls, Maures, Socés et les Diolas)

L'islam est la religion la plus répandue. En janvier 1997, 74,5 % de la population déclaraient être des musulmans, on y comptait aussi 22,4 % de chrétiens répartis en 19,9 % de catholiques et 2,5 % de protestants. La religion traditionnelle ne concernait que 2,6 % de la population. Les rites traditionnels sont cependant observés par l'ensemble de la population.

1.3. Activités économiques et conditions de vie

Les habitants essentiellement des Sérères pratiquent la culture du mil et du sorgho qui sont les céréales de subsistance. L'arachide est source de revenu monétaire.

L'élevage est composé de bovins, ovins, caprins, porcins et de la volaille.

Dans la zone, nous assistons à un début d'électrification cependant, la quasi-totalité de la zone n'est pas électrifiée. L'eau courante (provenant des forages profonds) est disponible dans un peu plus de la moitié de la zone. Pour l'autre moitié, l'approvisionnement en eau se fait par des puits traditionnels.

Dans l'ensemble, les conditions de vie sont relativement précaires dans la zone, en partie compensées par des micro-stratégies (aides en argent reçu d'un membre de la famille, dons de denrées alimentaires directs, vente de produits agricoles ou de petits animaux d'élevage, migration) qui améliorent la disponibilité alimentaire des cuisines et réduisent le nombre de cuisines démunies.

1.4. Situation scolaire

La carte scolaire de la zone d'étude de Niakhar a été établie en 2001. On dénombre dans le secteur formel 14 écoles publiques, 1 école privée et dans le secteur informel, 4 écoles catéchistiques, 6 écoles coraniques et 11 écoles arabo-coraniques. Par ailleurs, il y a 25 écoles d'alphabétisation pour adultes et 19 écoles d'alphabétisation pour enfants. Dans la zone d'étude de Niakhar et parmi sa population, le taux de scolarisation, demeure assez faible. En 2000, 72,8 % de la population âgée de plus de six ans déclaraient n'avoir jamais fréquenté l'école, cette proportion étant plus marquée chez les femmes (82 %) que chez les hommes (63,5 %). Cependant, la proportion des hommes et des femmes ayant reçu une instruction tend à augmenter d'année en année.

1.5. Données climatiques

La zone de Niakhar est soumise au climat soudano-sahélien caractérisé par deux saisons :

- une courte saison des pluies est observée de juillet à octobre correspondant à l'hivernage. Le niveau annuel moyen des précipitations est caractérisé par des grandes variations distinctes d'une année à une autre. Il a été d'environ de 433 mm entre 1983 et 1996 [21]. Les pluies

entretiennent des mares qui s'assèchent rapidement en début de saison sèche à partir de décembre-janvier (figure 5 B).

- une longue saison sèche s'étend de novembre à juin. Elle correspond à une période d'entretien des concessions et de préparation des champs. Les températures ont de faibles amplitudes annuelles puisque les moyennes extrêmes sont de 24° pour les mois les plus frais (décembre-janvier) et 30° pour les mois les plus chauds (mai, juin et octobre).

1.6. Endémie palustre dans la zone d'étude

L'endémie palustre connaît de fortes variations saisonnières. A l'exception du village de Kotiokh qui abrite quelques gîtes larvaires permanents, la transmission est strictement saisonnière avec un pic marqué en septembre. Une étude entomologique menée au niveau des populations de la zone en 1995, année de forte pluviométrie, a montré que le taux d'inoculation entomologique moyen était de 10 piqûres d'anophèles infectés par personne par an [87]. *P. falciparum* est responsable de la majorité des infections et la transmission du paludisme est exclusivement assurée par *An. arabiensis*. L'usage des moustiquaires est très faible.

L'évolution de la prévalence du paludisme dans la zone de Niakhar a été appréciée par Ndiaye et al., [73]. Trois enquêtes transversales ont été menées en février, juin et novembre 1995. Lors de chaque transversale, plus de 600 personnes de tous âges ont été tirées au sort à partir du recensement général de la population de la zone d'étude. Un tirage au sort supplémentaire concernant les enfants de moins de 10 ans a été effectué pour chaque transversale. Un total de 1884 personnes a été prélevé sur l'ensemble des trois transversales. L'indice plasmodique moyen a été de 44,8 % en février, 35,5 % en juin et 80,1 % en novembre, et était maximum chez les enfants de 5 à 9 ans. *P. falciparum* seul ou en association, était

présent sur 90,1 % des gouttes épaisses en février, 90 % en juin et 97,6 % en novembre. La prévalence des infections à *P. malariae* a été de 8,9 % en février, 8,2 % en juin et 13,1 % en novembre. *P. ovale* n'a été observé qu'au mois de novembre avec une prévalence de 0,3 % toujours en association avec une autre espèce plasmodiale. Les densités parasitaires de *P. falciparum* ont été beaucoup plus élevées en novembre (avec 20,5 % de prévalence pour les infections dont la densité parasitaire était \geq 5000 parasites par microlitre) qu'en février et juin (respectivement 6,3 % et 1,3 %). Les fortes densités plasmodiales ont surtout concerné les enfants. Dans le cas de *P. malariae*, ces fortes densités parasitaires ont également été maximales en novembre, mais dépassant rarement 5000 parasites par microlitre. Comme dans la plupart des régions situées en zone d'endémie, c'est chez les enfants que les fortes densités parasitaires ont été observées. La prévalence plus faible observée chez les adultes traduit l'acquisition d'une immunité partielle.

La morbidité palustre dans la zone est surtout concentrée sur cinq mois d'août à décembre. Durant les mois de septembre et octobre, le paludisme est responsable de plus de 85 % des cas de fièvre chez les enfants consultant dans les dispensaires. Presque tous les accès palustres sont dus à *P. falciparum* et sont diagnostiqués de façon fiable par la méthode de la densité parasitaire en utilisant 5000 parasites par microlitre comme valeur seuil chez les enfants. La plupart des cas sévères sont observés en novembre et surviennent chez les enfants de moins de 5 ans.

En 1991, la mortalité spécifique était estimée à 2 et 10 décès pour 1000, avec une nette tendance à la baisse. En 1992, cette mortalité s'éleva à 20 pour 1000.

Malgré la brièveté de la période de transmission, le paludisme connaît une grande stabilité dans la zone.

1.7. Système de soins de santé à Niakhar

La zone héberge trois postes de santé (figure 5 B). Il s'agit d'un dispensaire privé catholique sous la responsabilité d'une religieuse et de deux dispensaires publics dirigés par des infirmiers d'état. Les consultations sont quotidiennement organisées du lundi au vendredi. Les consultations pré-natales et les activités du programme élargi de vaccination (PEV) sont menées conformément à la politique nationale de santé. Malheureusement, aucun de ces postes de santé ne dispose d'un microscope pour le diagnostic paraclinique des accès palustres et l'électricité n'est disponible que dans le dispensaire privé catholique.

La supervision des services de santé est assurée par un médecin chef de district résidant à Fatick où, se trouve le centre de santé de référence à environ 20 à 30 km de la zone.

2. METHODOLOGIE

Ce travail fait partie d'un programme de recherche initié par la London School of Hygiene & Tropical Medicine (Université de Londres), dont l'IRD est le maître d'œuvre en collaboration avec l'Université de Dakar (UCAD), sur le traitement préventif intermittent (TPI) du paludisme chez l'enfant vivant en zone sahélienne. L'objectif général du projet de recherche était double :

- savoir si le TPI mensuel, pendant la saison de transmission, pouvait réduire la morbidité palustre et l'incidence du paludisme grave
- évaluer l'effet du TPI mensuel sur l'acquisition de l'immunité et rechercher un éventuel effet rebond lors de la deuxième année.

Nous avons été personnellement impliqué dans le programme lors de la deuxième année (2003) et nos objectifs spécifiques étaient :

- de mesurer la morbidité palustre dans la cohorte d'étude de juillet à décembre
- de mesurer sur cette cohorte l'efficacité thérapeutique des combinaisons suivantes : SP+AS, SP+AQ et AS+AQ.

2.1. Description de la cohorte

Notre étude s'est déroulée de juillet à décembre 2003 et a porté sur 702 enfants âgés de 11 mois à 6 ans répartis dans 11 villages sur les 30 que compte la zone.

Tous les enfants de la cohorte bénéficiaient *de facto* d'une prise en charge médicale totale et gratuite durant toute la durée de l'étude.

2.1.1. Critères de sélection de la cohorte

Lors de son démarrage en 2002, le projet s'était fixé comme objectif de recruter 1200 enfants pour faire l'étude TPI. Les critères de sélection retenus étaient :

- la proximité du village par rapport aux dispensaires.
- l'obtention d'un consentement informé des parents
- la certitude de résider dans la zone d'étude pendant toute la durée de l'étude

2.1.2. Les critères de non sélection

Les critères de non sélection ont été :

- toute situation de santé incompatible avec une prise *per os* de médicaments.

- toutes maladies congénitales sévères comme les malformations cardiaques par exemple.
- toutes les maladies chroniques telles que tuberculose, épilepsie, maladie mentale etc....
- allergie aux folates
- inclusion à une autre étude portant sur le paludisme

Un numéro d'identification a été alloué à chaque enfant avec un certain nombre d'informations concernant notamment le poids, la taille, le village, la date de naissance.

2.2. Evaluation de la morbidité

2.2.1. Méthodes d'étude

Nous avons procédé à un suivi longitudinal d'une cohorte de 702 enfants, de juillet à décembre 2003 afin de recueillir tous les cas d'accès palustres simples. Deux méthodes de surveillance ont été mises en place :

a) Surveillance active

Les enfants ont été suivis à domicile une fois par semaine par un groupe de sept enquêteurs. Ces derniers, ayant reçu auparavant une formation, ont été responsabilisés pour faire les gouttes épaisses et recueillir la température auriculaire. La température était prise au niveau des deux oreilles grâce à un thermoscann utilisant des spéculums à usage unique ; la température moyenne auriculaire était la résultante des deux températures (droite et gauche).

Par interviews des mères ou d'un répondant, les épisodes morbides survenus au courant des dernières 48 heures ont été recherchés et documentés et la prise de température auriculaire systématique lors de la

visite hebdomadaire de l'enquêteur. Chaque fois qu'un symptôme énuméré sur la fiche F0 (annexe 2) a été trouvé, l'enquêteur réalisait une goutte épaisse, remplissait la fiche F0 et donnait un traitement d'attente à base d'aspirine ou de paracétamol. Les gouttes épaisses étaient lues à 12 heures pour permettre à l'enquêteur de donner les résultats le soir en cas de négativité. En cas d'accès palustre simple, le premier traitement (J0) était toujours assuré par les médecins et l'enquêteur assurait le relais à J1 et J2.

Lorsque la goutte épaisse était négative, il était conseillé à l'enfant malade de se rendre au dispensaire le plus proche pour une éventuelle réorientation du diagnostic et une prise en charge mieux adaptée. Un médecin ou un infirmier était présent dans chaque poste de santé 24 heures sur 24.

En cas d'accès palustre grave (neuropaludisme, troubles de la conscience, convulsions répétées, prostration ou vomissements incoercibles) l'enquêteur orientait l'enfant dans la structure de santé la plus proche.

b) Surveillance passive

Cette méthode de surveillance a été mise en place pour permettre aux parents d'amener les enfants à n'importe quelle heure dans le poste de santé le plus proche de son lieu d'habitation entre les passages hebdomadaires de l'enquêteur. Les infirmiers ont été impliqués dans ce dépistage des accès palustres. Lors de tout épisode clinique susceptible d'être un accès palustre et systématiquement en cas de température auriculaire supérieure ou égale à 38°C, quel que soit le motif de consultation, une goutte épaisse a été effectuée et les informations consignées dans une fiche F1 (annexe 3).

En cas d'accès palustre simple confirmé, le médecin était chargé du premier traitement et l'enquêteur prenait le relais à partir de J1 (annexe 4).

Lors de la surveillance passive ; en cas de forte fièvre ($>41^{\circ}\text{C}$) associée à des signes de gravité, un traitement présomptif d'urgence à base de sels de quinine a été administré par l'infirmier ou le médecin avant la lecture de la lame et ces enfants retirés du protocole pendant une durée de 28 jours. L'évacuation vers l'hôpital le plus proche était prévue pour les enfants qui présentaient des signes de gravité tels que (l'insuffisance rénale, et l'œdème pulmonaire).

Au cours du suivi, les enfants chez qui nous avons suspecté une anémie clinique ont reçu une supplémentation en fer et un traitement anti-helminthique si tel n'a pas été le cas dans les six mois précédents.

2.2.2. Confection des gouttes épaisses

Après avoir bien nettoyé le doigt de l'enfant avec du coton imbibé d'alcool, il fallait prélever une goutte de sang sur une lame porte-objet en verre propre par piqûre à l'aide d'un vaccinostyle à la pulpe du doigt et défibriner immédiatement par un mouvement en spirale en utilisant le coin d'une autre lame. Ce mouvement avait aussi pour but d'étaler le sang sur une surface circulaire d'environ un centimètre de diamètre. Le prélèvement était ensuite séché à l'air libre avant d'être coloré.

Il fallait mentionner obligatoirement sur toutes les lames :

- l'identification du patient (nom, prénom, village, concession et numéro d'identification)
- la date de prélèvement
- le motif du prélèvement

Toutes les gouttes épaisses ont été faites en deux exemplaires. La première était immédiatement colorée pendant 25 minutes au Giemsa rapide dilué à 6 %. La dilution du Giemsa pur se faisait avec de l'eau

minérale ou de l'eau tamponnée à pH compris entre 7 et 7,2. Après coloration, la lame était séchée puis lue sur place pour permettre une décision thérapeutique rapide.

La seconde a été séchée pendant 24 heures, puis déshémoglobinisée et colorée au Giemsa selon les mêmes procédés que la première. Toutes les lames étaient acheminées chaque fin de semaine au laboratoire de paludologie de l'IRD pour une lecture quantitative sur 200 champs des deuxièmes lames.

2.2.3. Détermination de la parasitémie

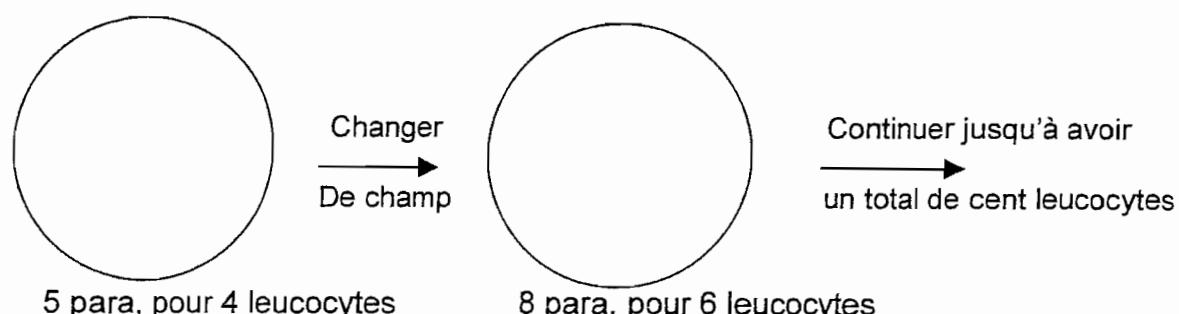
La densité parasitaire a été estimée par le nombre de parasites lus pour cent leucocytes et multipliée par 60 ou 80 selon que l'on admet 6000 ou 8000 globules blancs (GB) par mm³

Lorsque la parasitémie était inférieure à 1 %, les parasites étaient comptés sur 200 champs microscopiques et rapportés au nombre moyen de leucocytes par champ.

Le seuil de détection par cette méthode est d'environ 3 à 4 parasites par mm³.

NB : les gamétocytes et les schizontes étaient toujours comptés sur 200 champs microscopiques.

Exemple :



2.2.4. Définition des accès palustres

Les critères diagnostiques des accès palustres dans le cadre de cette thèse sont :

- une parasitémie >3000 parasites asexués par microlitre de sang,
- une fièvre contemporaine $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou une notion de corps chaud dans les 24 heures précédentes ou tout signe évocateur de paludisme (Fiche F0).

2.2.5. Critères d'inclusion et d'exclusion pour l'étude de morbidité

a) Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans l'étude de morbidité tous les cas d'accès palustres simples selon notre définition : présence d'une parasitémie >3000 parasites asexués par microlitre de sang associée à une fièvre contemporaine $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou une notion de corps chaud dans les 24 heures précédentes ou tout signe évocateur de paludisme.

b) Critères d'exclusion

Nous avons exclu :

tous les cas d'accès palustres graves

toutes les anémies graves avec un taux d'hémoglobine ≤ 7 g/dl (ces enfants dans le cadre du projet ont été mis sous TPI et exclus de notre étude).

2.3. Attribution des traitements

Tous les cas d'accès palustres simples diagnostiqués par la surveillance mise en place ont été traités par l'une des 3 combinaisons (SP+AS ; SP+AQ ; AS+AQ) aux doses suivantes :

- SP : 1/2 comprimé pour 10 Kg de poids en prise unique
- AS : 4 mg/Kg en prise unique pendant trois jours
- AQ : 10 mg/Kg en prise unique pendant trois jours

Par souci d'équilibrer le nombre de traitements pour chacune des trois combinaisons, il a été décidé que les trois premiers accès diagnostiqués dans la cohorte seraient mis sous SP+AS, les trois suivants sous SP+AQ et les trois autres suivants sous AS+AQ et ainsi de suite.

Les médicaments ont été administrés par les médecins à J0, puis à J1 et J2 par l'enquêteur. Avec l'aide d'un mortier et d'un pilon, les médicaments étaient écrasés puis mélangés avec un peu d'eau sucrée préalablement préparée. Le médecin ou l'enquêteur était alors tenu de rester une quinzaine de minutes pour surveiller la prise effective du médicament. Si l'enfant vomissait, le même traitement était renouvelé. En cas de vomissements répétés, les sels de quinine étaient administrés par voie parentérale ou injectable et les enfants retirés de l'étude pour une période de 28 jours.

Après un traitement bien conduit, les enfants ayant présenté à nouveau un accès palustre ont été traités soit avec l'une des trois associations d'antipaludiques soit avec des sels de quinine selon la présentation du tableau clinique.

2.4. Efficacité thérapeutique

Nous avons pratiqué un test d'efficacité de 28 jours et le recrutement des enfants s'est fait selon des critères d'inclusion et d'exclusion.

2.4.1. Critères d'inclusion

Ont été sélectionnés pour l'étude de l'efficacité thérapeutique :

- les premiers accès palustres de chaque enfant pour éviter les interférences entre 2 accès.
- les accès palustres simples ayant une mono-infection à *P. falciparum* supérieure à 3000 et inférieure à 100000 parasites par microlitre.

2.4.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion retenus ont été :

- les enfants ayant reçu avant 28 jours des sels de quinine ou tout autre antipaludique
- les enfants avec des vomissements incoercibles ou répétés
- les refus et les perdus de vue en cours de protocole
- les accès palustres graves

2.5. Suivi post-thérapeutique

En cas d'accès palustre et après traitement, des gouttes épaisses de contrôle ont été effectuées à J3, J7, J14, J28 (F2 Annexe) pour vérifier l'évolution de la parasitémie. Lors du suivi post-thérapeutique, nous avons cherché une poussée gamétocytaire. Nous l'avons définie par une gamétocytémie nulle ou faible entre J0 et J3 suivie d'un pic entre J7 et J14 et qui décroît par la suite jusqu'à J28. En même temps que les gouttes épaisses de contrôle, une évaluation clinique systématique des patients a été faite. L'enquêteur en charge du dossier faisait un interrogatoire (Fiche F0) et une prise de température systématique. Selon l'évolution de la symptomatologie, il y avait une revue du dossier par le staff médical du programme qui prenait la décision du traitement alternatif éventuel.

2.6. Recueil des données

Les fiches d'enquêtes remplies lors des suivis à domicile (F0) ou lors des visites dans les dispensaires ou les postes de santé (F1) étaient contrôlées par un superviseur. Elles ont été ensuite saisies par un seul opérateur. Un contrôle de qualité par tirage aléatoire sur une centaine de dossiers a été réalisé.

2.7. Analyses statistiques

Elles ont porté sur 2 types d'analyses au moins utilisant, des indicateurs de la morbidité et des indicateurs de l'efficacité thérapeutique.

2.7.1. Les indicateurs de morbidité

Ils sont représentés par :

- l'incidence : c'est la fréquence des cas nouveaux apparus dans une population donnée pendant une période précise.
- la prévalence : c'est le nombre total de cas dans une population déterminée, sans distinction entre les nouveaux et les cas anciens.
- le nombre moyen de cas par période pour la tranche d'âge considérée

2.7.2. Les indicateurs de l'efficacité thérapeutique

Ces indicateurs ont été mesurés à J3, J7, J14 et J28. Il s'agit de :

- la réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA)
- l'échec thérapeutique précoce (ETP)
- l'échec thérapeutique tardif (ETT)

Les définitions sont relatées en annexe 1.

Nous avons recueilli nos données à l'aide d'un questionnaire. La saisie s'est faite dans D base et les données exportées sous Epi info version 6. L'analyse statistique a constitué en une analyse descriptive bivariée. Le test du Chi² a été utilisé pour comparer les proportions dans les différents groupes. La comparaison des variables quantitatives en fonction des différents groupes a été faite par analyse de variance en utilisant l'application ANOVA. Les variables quantitatives ont été comparées par régression linéaire.

Nous avons choisi un seuil de significativité statistique inférieur à 5 %.

RESULTATS

RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES DE BASE DE L'ECHANTILLON

Sept cent deux (702) enfants ont été suivis de juillet 2003 à décembre 2003.

1.1. Répartition des enfants de la cohorte selon le village

La répartition des enfants recrutés dans l'échantillon en fonction de leur village d'origine montre que les villages de Kotiokh (138/702 : 19,7 %), Godel (15,5 %) et de Logdir (15,5 %) sont les plus fortement représentés. Les villages les plus faiblement représentés sont Diokoul (3,3 % de l'effectif), et Ngayokhème (3,3 %). (Tableau II).

Tableau II : Répartition des enfants selon le village.

Villages	Effectifs	Pourcentage (%)
Diokoul	23	3,3
Godel	109	15,5
Kalome	32	4,6
Khassous	68	9,7
Kotiokh	138	19,7
Logdir	109	15,5
Ngane Fissel	35	5
Ngardiame	38	5,4
Ngayokhème	23	3,3
Poultok	86	12,3
Sass Ndiafadji	41	5,8
Total	702	100

1.2. Répartition des enfants de la cohorte selon le sexe

Le sex ratio a été de 0,91 (335 garçons/367 filles).

1.3. Répartition des enfants de la cohorte selon l'âge

L'âge moyen des enfants était de : 42,7 mois (écart-type : 16,8) avec des extrêmes de 11 mois et 75 mois.

16,7 % des enfants (117/702) avaient entre 11-23 mois et 21,1 % (148/702) avaient plus de 59 mois. Il y avait une répartition assez homogène des enfants dans les différentes classes d'âge (Tableau III).

Tableau III : Répartition des enfants selon l'âge.

Classes d'âge	Effectifs	Pourcentage (%)
11-23 mois	117	16,7
24-35 mois	154	21,9
36-47 mois	148	21,1
48-59 mois	135	19,2
>59 mois	148	21,1
Total	702	100

1.4. Moyenne d'âge en fonction du village

L'observation de la distribution des moyennes d'âge en fonction des villages a montré que la moyenne d'âge des enfants semblait plus élevée dans le village de Ngardiame (45,3 mois, écart-type : 16,3) et plus faible dans le village de Kalome (40 mois, écart-type : 17,3 mois) (tableau IV). Le

test de comparaison des moyennes d'âge n'a pas montré de différence significative ($p = 0,7$).

Tableau IV : Répartition des enfants selon la moyenne d'âge dans chaque village

Villages	Effectifs	Moyenne d'âge (en mois)	Ecart-type
Diokoul	23	42,3	18,3
Godel	109	40,5	16,2
Kalome	32	40	17,3
Khassous	68	40,3	17,4
Kotiokh	138	43,1	16,8
Logdir	109	43,2	16,1
Ngane Fissel	35	44,6	18,6
Ngardiame	38	45,3	16,3
Ngayokhème	23	44,6	15,5
Poultok	86	44,2	17,4
Sass Ndiafadji	41	44,3	16,1
Total	702	42,7	16,8

1.5. Répartition des enfants selon le village et le sex ratio

Dans les différents villages étudiés, le nombre de filles recrutées était plus élevé que le nombre de garçons sauf au niveau des villages de Kotiokh, Ngardiame, Ngayokhème et Sass Ndiafadji. Le tableau V montre la répartition des enfants en fonction du sexe et selon le village.

Tableau V : Répartition du sex ratio des enfants par village

Villages	Filles	Garçons	Sex ratio
Diokoul	13	10	0,77
Godel	62	47	0,75
Kalome	20	12	0,6
Khassous	42	26	0,61
Kotiokh	64	74	1,15
Logdir	57	52	0,91
Ngane Fissel	20	15	0,75
Ngardiame	18	20	1,11
Ngayokhème	9	14	1,55
Poultok	45	41	0,91
Sass Ndiafadji	17	24	1,41
Total	367	335	0,91

1.6. Moyenne d'âge par sexe

La moyenne d'âge était de 42,8 mois chez les filles (écart-type : 16,4) et de 42,6 mois chez les garçons (écart-type : 17,2). La différence n'a pas été significative ($p = 0,8$).

2. ENQUETE MORBIDITE

2.1. Caractéristiques de la morbidité palustre dans la zone

2.1.1. Nombre d'accès palustres par enfant et par an

L'un des indicateurs essentiels de la morbidité est le nombre d'accès palustres par enfant et par an. Sur 702 enfants âgés de 11 mois à 6 ans, nous avons recensé 765 accès palustres selon notre définition. Le nombre d'accès palustres par enfant pendant la saison de transmission a été de 1,09 (765/702).

En fonction de l'âge, le nombre moyen d'accès palustres par enfant était plus bas (0,62) chez les enfants âgés de 11 à 23 mois. Il était plus élevé chez les enfants âgés de 24-35 mois et 36-47 mois respectivement 1,25 et 1,2 (tableau VI).

Tableau VI : Nombre moyen d'accès palustres par classe d'âge

Classes d'âge	Effectifs	Nombre d'accès palustres	Nombre moyen d'accès palustres par classe d'âge
11-23 mois	117	73	0,62
24-35 mois	154	194	1,25
36-47 mois	148	178	1,2
48-59 mois	135	153	1,13
>59 mois	148	167	1,12
Total	702	765	1,09

2.1.2. Part des accès palustres graves

Un autre indicateur est la part du paludisme grave parmi les accès palustres. Lors de notre suivi, la fréquence des accès palustres graves dans notre cohorte a été de 1,4 % (11/765).

2.1.3. Poids de la morbidité palustre en fonction des villages

Le nombre moyen d'accès palustres par enfant a été plus élevé dans les villages de Kotiokh et Godel, respectivement 1,21 (167/138) et 1,38 (150/109). Il a été plus faible à Ngane (0,88) et à Kalome (0,78) (tableau VII).

Tableau VII : Nombre moyen d'accès palustres par village

Villages	Effectifs	Nombre d'accès palustres	Nombre moyen d'accès palustres
Diokoul	23	24	1,04
Godel	109	150	1,38
Kalome	32	25	0,78
Khassous	68	72	1,06
Kotiokh	138	167	1,21
Logdir	109	104	0,95
Ngane Fissel	35	31	0,88
Ngardiame	38	36	0,94
Ngayokhème	23	24	1,04
Poultok	86	90	1,04
Sass Ndiafadji	41	42	1,02
Total	702	765	1,09

2.1.4. Incidence mensuelle des accès palustres

L'incidence des accès palustres a été faible en juillet (1,2 %) puis a augmenté progressivement pour atteindre un pic en octobre (9,4 %) et a diminué jusqu'en décembre (figure 6).

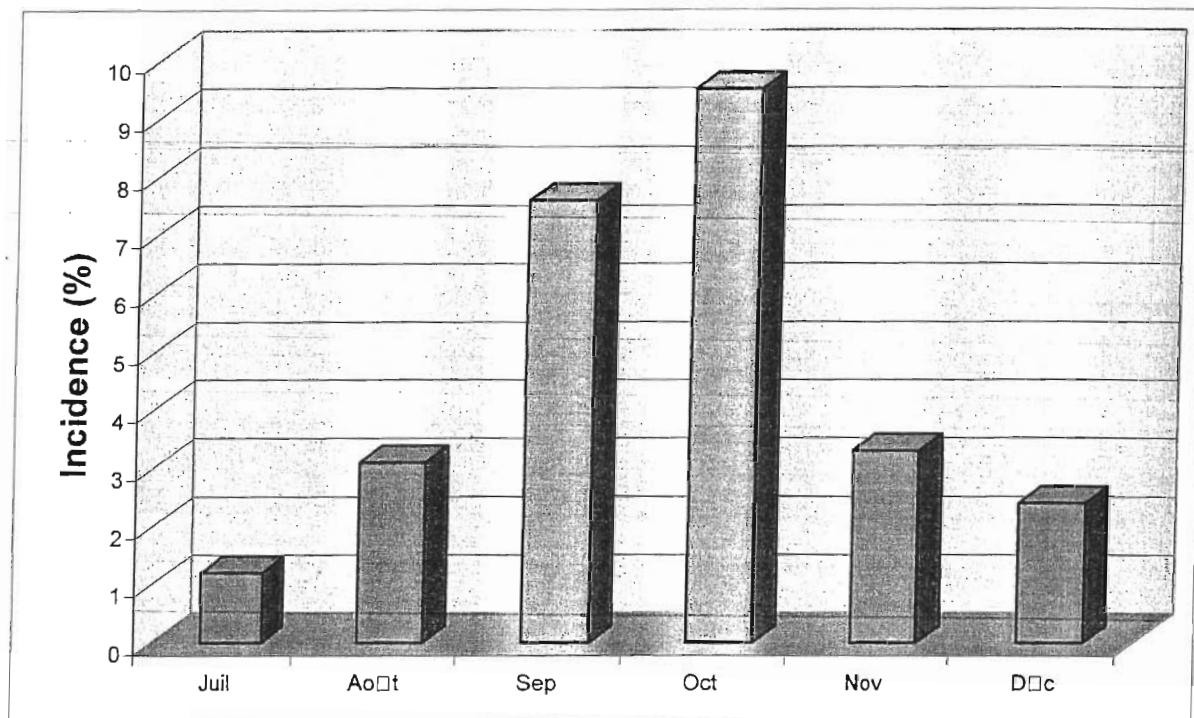


Figure 6 : Incidence mensuelle des accès palustres pour l'ensemble de la cohorte en 2003

2.2. Fréquence des signes et des symptômes en fonction de l'âge

2.2.1. Corps chaud

Le corps chaud a été rapporté dans une proportion de 98,7 % (755/765) des accès palustres par les parents toutes tranches d'âge confondues et cette proportion était constante quelque soit l'âge (tableau VIII).

2.2.2. Convulsions

Seuls 1,4 % (11/765) des accès palustres présentaient ce symptôme. Les convulsions semblaient plus fréquentes chez les enfants de 11 à 23 mois où elles ont représenté 4,1 % (3/73). Cependant la fréquence des convulsions ne variait pas en fonction de l'âge ($p = 0,36$) (tableau VIII).

2.2.3. Vomissements

Les vomissements ont été rapportés avec une fréquence de 37,1 % (284/765) dans l'ensemble des accès palustres. Ils ont été significativement plus fréquents chez les enfants de 11 à 23 mois que pour le reste des enfants ($p = 0,0004$) (tableau VIII).

2.2.4. Diarrhées

La diarrhée a été rapportée dans 11,7 % (90/765) des accès palustres. Elle a été plus fréquemment notée chez les enfants de 11 à 23 mois et a baissé de fréquence avec l'âge ($p= 0,0001$) (tableau VIII). Le risque de faire une diarrhée est passé de 1 chez les enfants de 11 à 23 mois choisis comme référence à 0,14 chez les plus de plus de 59 mois (figure 7). Donc, il y avait 7 fois plus de chance de faire une diarrhée au cours d'un accès palustre avec un enfant de 11 à 23 mois par rapport à un enfant âgé de plus de 59 mois.

2.2.5. Anémie clinique

L'anémie clinique a été rapportée dans 9,4 % (72/765) des cas par les médecins toutes tranches d'âges confondues (tableau VIII).

2.2.6. Anorexie

Elle a été observée dans 37,6 % (288/765) des accès palustres toutes tranches d'âge confondues. L'anorexie a été plus fréquente chez les enfants de 11 à 23 mois que chez les autres mais la différence n'a pas été significative ($p = 0,74$) (tableau VIII).

2.2.7. Fièvre

La fièvre (température moyenne auriculaire ≥ 38 °C) a été notée dans 80 % (612/765) des accès palustres toutes tranches d'âge confondues. La fréquence de la fièvre au cours des accès palustres n'a pas varié en fonction de l'âge ($p = 0,47$) (tableau VIII).

2.2.8. Sueurs et frissons

Ils ont été notés dans 26,9 % (206/765) des accès palustres tout âge confondu. La comparaison des fréquences par le test du Chi² est proche de la signification ($p = 0,05$) (tableau VIII).

2.2.9. Ictère

L'ictère a été observé dans seulement 1 % (8/765) des accès palustres tout âge confondu. La fréquence de l'ictère par classe d'âges n'a pas montré de différence significative ($p = 0,23$) (tableau VIII).

Tableau VIII : Fréquence des signes et symptômes au cours des accès palustres en fonction de l'âge

	Fréquences totales (%)	Fréquences par âges (%)					P
		11-23 mois	24-35 mois	36-47 mois	48-59 mois	+59mois	
Effectifs	765	73	194	178	153	167	
Corps chaud	98,7	100	98,4	98,3	99,3	98,8	0,76 NS
Convulsions	1,4	4,1	1,5	1,7	0,6	0,6	0,36 NS
Vomissements	37,1	60,2	30,9	31,4	38,5	38,9	0,0004 DS
Diarrhée	11,8	26	19,6	8,4	6,5	4,8	0,0001 DS
Anémie clinique	9,4	2,7	8,9	14,1	9,1	8,4	0,12 NS
Anorexie	37,6	60	31,4	38,2	36,4	34,7	0,74 NS
Fièvre	80	80,8	84	78,6	81	75,4	0,47 NS
Sueurs et frissons	26,9	26,4	24,2	30,7	25,8	27,5	0,05 NS
Ictère	1	2,7	0,5	1,1	0	1,8	0,23 NS

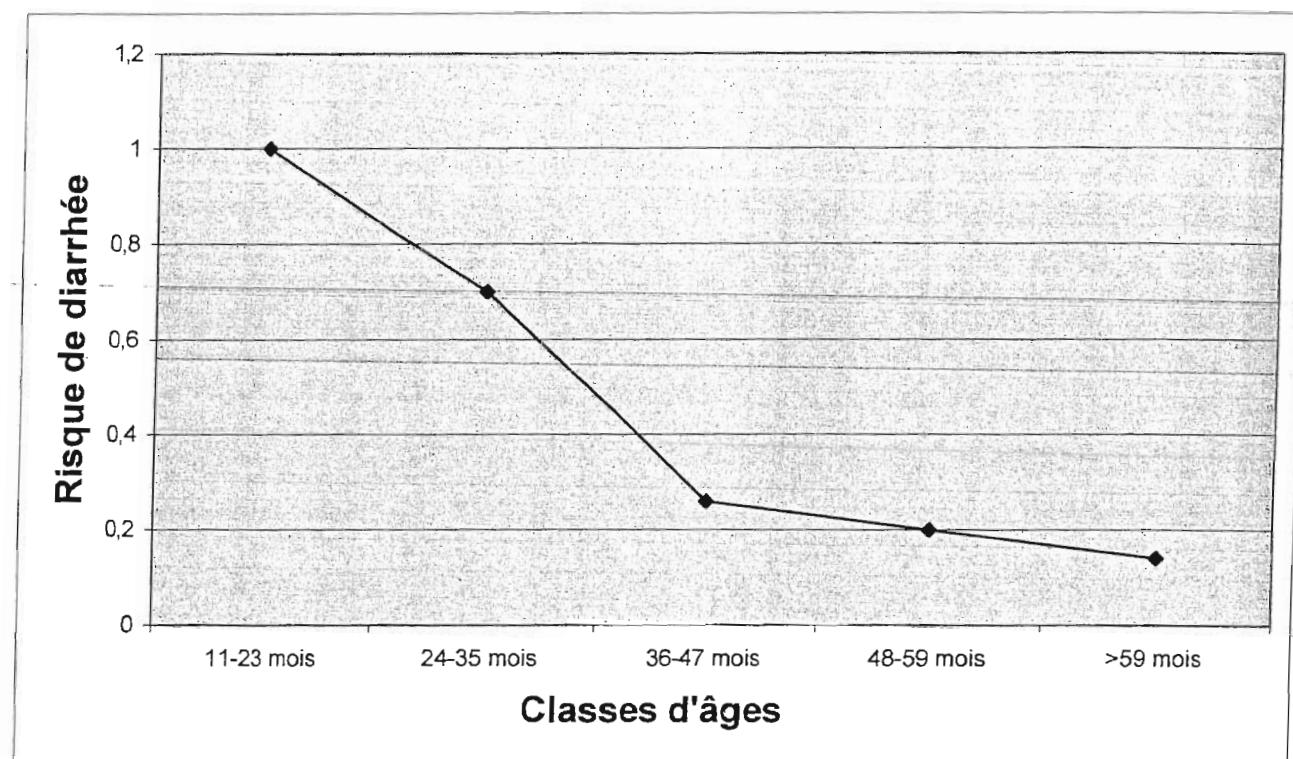


Figure 7 : Risque de diarrhée en fonction de l'âge

2.3. Relation entre symptômes et densité parasitaire

2.3.1. Densité parasitaire moyenne à J0 et température

Dans notre cohorte, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la température au moment du diagnostic et la densité parasitaire moyenne à J0 au niveau des accès palustres (figure 8).

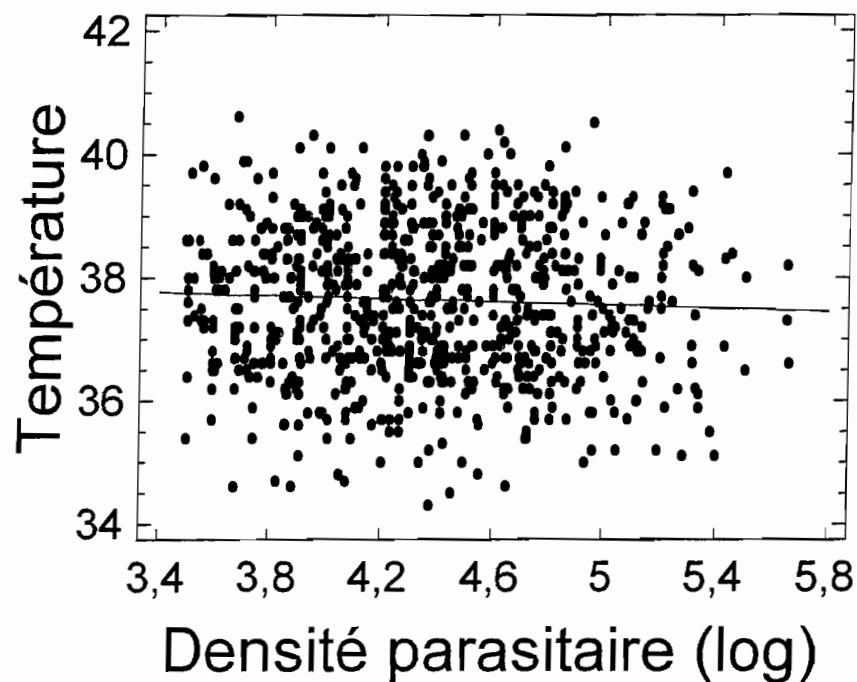


Figure 8 : Relation entre température et densité parasitaire individuelle

2.3.2. Classes de densité parasitaire et troubles digestifs

Nous n'avons pas noté de relation entre la fréquence des troubles digestifs (diarrhées et des vomissements) et la densité parasitaire ($p = 0,14$ pour les diarrhées) et ($p = 0,31$ pour les vomissements). Le tableau IX montre la répartition des troubles digestifs en fonction de la densité parasitaire.

Tableau IX : Relation entre densité parasitaire et troubles digestifs

Classes de densité parasitaire (parasites par microlitre)	Effectifs	Diarrhée (%)	Vomissements (%)
3000 - 7000	112	8,03	35,7
7001 - 12000	132	12,12	29,5
12001 - 20000	124	8,06	34,7
20001 - 35000	139	17,26	41
35001 - 65000	128	14,06	40,6
65000+	130	10	40,8
Total	765		

2.4. Densité parasitaire moyenne à J0 et âge

La densité parasitaire moyenne semblait plus faible chez les enfants de 11 à 23 mois que chez les autres. Cependant la comparaison des densités parasitaires moyennes en fonction de l'âge par l'analyse des variances (ANOVA) n'a pas montré de différence statistiquement significative ($F = 1,32$; $p = 0,25$) (tableau X).

Tableau X : Relation entre l'âge et le log 10 de la densité parasitaire

Classes d'âges	Effectifs	Log10 densité parasitaire moyenne	Densité parasitaire moyenne
11-23 mois	73	4,26	18197
24-35 mois	194	4,32	20893
36-47 mois	178	4,37	23442
48-59 mois	153	4,41	25704
>59 mois	124	4,37	23442
Total	765		

Au total : dans la zone de Niakhar, une étude portant sur un échantillon de 702 enfants âgés de 11 mois à 75 mois, a montré que la morbidité variait selon l'âge, les villages et la saison avec un pic marqué en septembre et octobre. La part du paludisme grave a été faible.

D'autre part, les troubles digestifs à type de diarrhée et de vomissements ont été significativement plus fréquents chez les enfants de 11 à 23 mois, mais il n'y avait aucune relation entre les troubles digestifs et la densité parasitaire.

3. EFFICACITE THERAPEUTIQUE

Pour évaluer l'efficacité thérapeutique des trois combinaisons médicamenteuses, nous nous sommes limités aux premiers accès des enfants. La surveillance a porté sur 28 jours.

Sur 523 accès palustres, 43 ont été exclus en cours d'étude :

- 37 pour des vomissements
- 5 pour refus du prélèvement
- 1 pour perte de vue

Au total, 480 accès palustres ont été suivis depuis l'administration du traitement jusqu'à J28.

Répartition selon le traitement reçu :

- 124 enfants ont reçu SP+AQ (1) soit 25,8 % (124/480)
- 122 enfants ont reçu SP+AS (2) soit 25,4 % (122/480)
- 234 enfants ont reçu AS+AQ (3) soit 48,8 % (234/480).

3.1. Réponses thérapeutiques au test d'efficacité *in vivo* sur 28 jours

3.1.1. Au sein de la cohorte

Sur les 480 accès palustres inclus, les résultats n'ont montré aucun échec thérapeutique précoce.

Nous avons enregistré 62 échecs thérapeutiques tardifs (ETT). Pour 4 d'entre eux nous n'avons pu obtenir la température et il a été impossible de déterminer s'il s'agissait d'ETT cliniques ou seulement parasitologiques. Nous avons donc évalué une fourchette d'ETT cliniques et parasitologiques de 4,8 % (23/480) à 5,6 % (27/480) pour les ETT cliniques et 7,3 % (35/480) à 8,1 % (39/480) pour les ETT parasitologiques. La RCPA au sein de la cohorte a été de 87,08 % (418/480).

3.1.2. Au sein de chaque combinaison médicamenteuse

La RCPA était de 95,1 % (118/124) pour SP+AQ, 86 % (105/122) pour SP+AS et 83,3 % (195/234) pour AS+AQ. L'association SP+AQ était plus efficace que les associations SP+AS ($p = 0,014$) et AS+AQ ($p = 0,001$). Il n'y avait pas de différence statistique significative entre les combinaisons AS+AQ et SP+AS ($p = 0,5$).

Pour les ETT parasitologiques, les taux se situaient entre 2,4-3,2 % pour SP+AQ, 11,4 % avec SP+AS et 8,1-9,4 % avec AS+AQ. Pour les ETT cliniques, les taux se situaient entre 1,6-2,4 % avec SP+AQ, 7,2-8,5 % avec AS+AQ et 2,4 % avec SP+AS. Avec la combinaison AS+SP, il n'y avait pas de doute entre ETT cliniques et parasitologiques.

Les résultats du test d'efficacité thérapeutique pour chaque combinaison médicamenteuse sont représentés dans le tableau (XI).

Tableau XI : Réponses thérapeutiques au test d'efficacité à J28 pour chaque combinaison d'antipaludiques (tableau des fréquences)

Médicaments	Effectifs	ETP* (%)	ETT* (%)		RCPA* (%)
			P*	C*	
SP + AQ	124	0	2,4-3,2	1,6-2,4	95,1
SP + AS	122	0	11,4	2,4	86
AS + AQ	234	0	8,1-9,4	7,2-8,5	83,3

ETP* : échec thérapeutique précoce

ETT* : échec thérapeutique tardif

RCPA* : réponse clinique et parasitologique adéquate

P* : parasitologique

C* : clinique

3.2. Gamétocytes et traitement

La prévalence des porteurs de gamétocytes a été calculée par le rapport du nombre de porteurs de gamétocytes sur le nombre de gouttes épaisses totales faites avec chaque médicament.

Le portage a été faible 1,4 % (35/2400) chez les enfants suivis. Nous avons eu 1 % (5/480) de porteurs de gamétocytes à J0, 2 % (10/480) à J3, 1,4 % (7/480) à J7, 1,6 % (8/480) à J14 et 1 % (5/480) à J28.

Dans notre cohorte, une poussée gamétocytaire post thérapeutique vraie n'a été observée que dans deux cas soit une prévalence de 0,41 % (2/480) ; elle a intéressé la combinaison SP+AQ.

Au total : l'association SP+AQ s'est révélée plus efficace que SP+AS et AS+AQ qui avaient la même efficacité thérapeutique. Le portage gamétocytaire et la poussée post thérapeutique vraie ont été trop faibles pour pouvoir être attribuées à une combinaison particulière.

DISCUSSION

DISCUSSION

Les résultats de cette étude ont été recueillis sur une période de 6 mois allant de juillet à décembre 2003. C'est la période où la transmission palustre est maximale dans la zone d'étude de Niakhar.

Nos résultats ont porté sur l'évaluation de la morbidité et l'efficacité thérapeutique de trois combinaisons d'antipaludiques dans une cohorte d'enfants âgés de 11 mois à 6 ans résidant dans la zone de Niakhar.

MORBIDITE PALUSTRE

Le nombre moyen d'accès palustres par enfant a été de 1,09. Toutes les tranches d'âge ont été touchées avec une plus faible fréquence chez les enfants de 11 à 23 mois. Dans les conditions écologiques proches des nôtres, Greenwood et al [47] ont montré que la perte d'immunité qui se passe entre les saisons de transmission entraînait des pics de morbidité pendant l'hivernage dans toutes les tranches d'âges. Selon Baldé et al. [5], la classe d'âge de 1-4 ans est la plus touchée par l'endémie paludéenne par rapport à ceux plus jeunes. Toutefois, une baisse de la fréquence des accès palustres après l'âge de 5 ans a été observée dans d'autres études tant en zone de transmission saisonnière [65, 85] qu'en zone holoendémique [105]. Plusieurs études ont montré que chez les nourrissons, pendant les 6 premiers mois de leur existence, le risque de faire un accès palustre était assez faible du fait de l'allaitement maternel [51], d'une moindre agressivité des anophèles [13], de la présence de l'hémoglobine fœtale [77] et d'une immunité materno-transmise [15,62]. On peut donc penser que le pic de morbidité palustre observé chez les enfants de 2-4 ans est lié à la perte de la protection passive materno-transmise ou due à l'hémoglobine fœtale couplée à l'absence d'une immunité acquise

efficace tandis que la faible fréquence chez les enfants de 11 à 23 mois serait due à une immunité passive.

Paludisme grave

La proportion des accès graves a été faible dans notre cohorte.

Des proportions faibles de paludisme grave en concordance avec les nôtres ont aussi été notées dans d'autres études où le suivi était étroit aussi bien en zone mésoendémique [33] qu'en zone hyper endémique [32]. Des proportions largement supérieures aux nôtres ont été trouvées tant en zone de forte transmission qu'en zone de faible transmission [69] traduisant l'acquisition tardive de l'immunité protectrice anti-maladie. Il est généralement admis qu'il existe une diminution significative des accès palustres graves quand l'intensité de la transmission augmente [96]. Les mécanismes aboutissant au développement du syndrome neurologique restent peu connus, mais la séquestration parasitaire au niveau cérébral, les perturbations métaboliques ainsi que la réponse immunitaire de l'hôte ont été clairement impliquées dans cette pathogenèse [113]. La faible part des accès graves de l'échantillon est à rattacher avec la surveillance étroite et l'intervention thérapeutique rapide.

Poids de la morbidité palustre selon les villages

Le nombre moyen d'accès palustres semblait différent selon les villages. A Kotiokh où il existe des gîtes larvaires permanents, il était de 1,21 accès palustres par enfant et par an alors qu'à Ngane il n'était que de 0,78. L'intensité de la transmission n'est pas la même dans toute l'étendue de la zone. Dans une étude antérieure, Robert et al. [87] ont estimé à 26 le nombre de PIH/an à Kotiokh alors qu'il est en moyenne de 10 dans les villages de la zone.

Incidence mensuelle des accès palustres

L'incidence mensuelle des accès palustres a augmenté à partir du mois de juillet pour atteindre un pic en octobre puis a diminué progressivement jusqu'au mois de décembre. Ces informations sont concordantes avec celles déjà faites au Mali en zone hyper endémique lors d'une étude entomo-parasitologique et clinique chez des enfants de 6 mois à 9 ans [32]. La pluviométrie du mois d'août est responsable des conditions écologiques favorables à l'éclosion des gîtes larvaires expliquant le pic de morbidité observé en septembre. La quasi-exclusivité des accès palustres du mois de juillet provenait des villages de Kotiokh et Godel. La présence des gîtes larvaires permanents semble être à l'origine de la reprise plus précoce de la transmission dans ces deux zones.

Fréquence des signes et symptômes en fonction de l'âge

Dans 80 % des accès palustres de notre étude, l'hyperthermie était présente. La fièvre a été un signe quasi-constant dans les motifs de consultation.

Les sueurs et les frissons représentaient 26,9 % et ne présentaient aucune différence significative entre les tranches d'âges.

Les vomissements et les diarrhées ont représenté respectivement 37,1 % et 11,7 % dans l'ensemble des accès palustres. Ces signes digestifs ont diminué de manière significative avec l'âge. Nos observations diffèrent de celles de Diagne [27] en zone holoendémique de Dielmo (centre du Sénégal) qui n'a pas noté de différence significative dans la fréquence des troubles digestifs en fonction de l'âge chez des enfants de moins de 2 ans. Ces différences seraient probablement dues à l'âge. En effet, Harrisson et al. [49] ont pu montré que le tableau clinique du paludisme variait en fonction de l'âge. La fièvre, l'anorexie et les vomissements sont

fréquemment observés chez les enfants alors que les céphalées, la fièvre, la sensation de froid et les frissons sont fréquents chez les adultes.

L'anémie clinique a été rare dans notre échantillon. Chez l'enfant africain, l'anémie constitue souvent un signe d'échec contre les infections palustres qui deviennent chroniques [116]. Nous relierons la faible proportion des anémies à notre intervention (surveillance, traitement précoce des cas de paludisme, déparasitage et supplémentation en fer des enfants).

Densités parasitaires pathogènes au cours des accès palustres

Nous n'avons pas noté une diminution progressive de la densité parasitaire pathogène en fonction de l'âge chez les enfants. A Ndiop, Ba [4] n'avait noté une baisse de la fréquence des fortes densités parasitaires des accès palustres qu'après l'âge de 10 ans. Les observations faites à Dielmo ont révélé qu'il y a une diminution très marquée de la densité parasitaire pathogène avec l'âge [89]. Ailleurs, dans le sud-ouest forestier de la Côte d'Ivoire, Nzeyimana et al [75] avaient trouvé en zone holoendémique qu'à partir de 1 an, les densités parasitaires moyennes diminuaient quand l'âge augmentait corroborant ainsi des observations faites au Congo [12].

La diminution des densités parasitaires pathologiques avec l'âge répond à la définition d'immunité anti-maladie. L'immunité anti-maladie est fortement dépendante de la sécrétion de TNF [90] et semble absente avant un an. Dans notre cohorte, cette immunité est inexistante du fait du très jeune âge des enfants.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'hyperthermie ($T \geq 38^\circ C$) et la densité parasitaire moyenne dans notre cohorte. Dans un village malien où la transmission est strictement saisonnière, Delley et al. [22] ont trouvé sur un petit échantillon d'adultes que le risque de fièvre était augmenté chez ceux qui avaient une parasitémie élevée, particulièrement lorsqu'elle

dépassait 10000 parasites par microlitre de sang. Cependant, nos observations concordent avec celles qui ont été réalisées en zone hyperendémique chez des enfants de 6-12 ans dans le sud-ouest du Nigéria [99].

La relation entre la température et la densité parasitaire fait intervenir la notion de cytokines et notamment de TNF qui est une cytoquine fébricitante. La production de TNF fait suite à la libération de toxines par rupture du schizonte mûr [7,58]. Cette production de TNF sous l'effet d'une stimulation antigénique est très dépendante des individus donc, génétiquement programmée. C'est cette susceptibilité génétique entre individus qui expliquerait la différence des seuils pyrogènes en fonction de la densité individus.

Aucune relation n'a été notée entre les densités parasitaires et les troubles digestifs chez nos enfants. Le fait que nous ayons choisi un seuil diagnostique élevé pour définir les accès palustres en serait probablement responsable.

EFFICACITE THERAPEUTIQUE

Nos résultats ont montré une RCPA de 95 % avec l'association SP+AQ, 86 % avec AS+SP et 83,3 % avec AS+AQ. L'association SP+AQ s'est révélée plus efficace que les deux autres.

Staedke et al. [100] ont trouvé en Ouganda une efficacité thérapeutique de 84 % inférieure aux nôtres avec l'association SP+AQ chez les enfants de moins de 5 ans alors que Dorsey et al. [34] y notaient au cours d'une étude antérieure une efficacité thérapeutique de 96 % avec cette même combinaison.

Adjuik et al. [1] ont trouvé au Sénégal au cours d'un essai randomisé en double aveugle chez des enfants âgés de 6 mois à 10 ans une efficacité de 82 % avec l'association AS+AQ. Napo [72] a trouvé un taux de 100 % à Ndioum (Sénégal) supérieurs aux nôtres en traitant avec l'association AS+AQ.

Depoortere et al. [24] ont trouvé au cours de l'évaluation de l'efficacité de SP+AS chez des enfants de moins de 5 ans d'un camp de réfugiés zambien une efficacité de 86,8 % en concordance avec nos résultats. Priotto et al. [81] ont noté en Ouganda une efficacité thérapeutique de 74,4 % chez des enfants de 6 mois à 59 mois en traitant avec l'association SP+AS.

Nous n'avons pas observé d'ETP au cours de notre étude. A Ndioum, Napo [72] n'avait pas trouvé d'ETP avec l'association AS+AQ. Par contre, nous avons enregistré des ETT. Les taux d'échec clinique étaient compris entre 1,6-2,4 % pour SP+AQ, 7,2-8,5 % pour AS+AQ et de 2,4 % pour SP+AS.

Staedke et al. [100] ont trouvé en Ouganda au cours d'une récente étude clinique randomisée chez des enfants de 6 mois à 10 ans, que le risque d'échec clinique était plus élevé sous SP+AQ (9 %) que sous AS+AQ (2 %) mais, ces résultats étaient équilibrés par ceux du génotypage des souches résiduelles parasitaires qui donnaient moins de ré-infections avec SP+AQ. Dorsey et al. [33] estimaient que SP+AQ était plus efficace que SP+AS car, réduisait de façon significative le taux de rechute tardive de 37 %.

Nous pensons que les différences de proportions entre les études pourraient être dues à des différences de méthodologie ou de degré de sensibilité des souches locales à l'un des deux constituants de l'association d'antipaludéens.

Le portage gamétocytaire a été faible (1,4 %) dans notre étude en adéquation avec les travaux déjà réalisés dans d'autres sites [1,81,93,111, 115]. Le portage gamétocytaire faible s'explique par le fait que nous sommes intervenus très tôt et efficacement sur les souches gamétocytogènes.

De même, les vraies poussées post-thérapeutiques gamétocytaires ont été très faibles (0,41 %) et n'ont intéressé semble t-il que la combinaison SP+AQ.

Entre J0 et J3, les gamétocytes circulants de stade V sont probablement les témoins d'une précédente poussée gamétocytaire, par contre à J7, J14 et J28 après traitement les gamétocytes associent d'anciens gamétocytes à de nouveaux post thérapeutiques. La gamétocytémie post thérapeutique est vraisemblablement consécutive à une souffrance parasitaire due au traitement antipaludéen administré (poussée gamétocytaire post thérapeutique vraie). Aucune poussée post thérapeutique gamétocytaire n'a été observée avec les combinaisons thérapeutiques renfermant de l'artésunate. L'explication probable pourrait être la propriété gamétocyticide des dérivés de l'artémisinine, mais, nous ne pouvons l'affirmer avec certitude sur cet échantillon réduit et ce, d'autant plus que nous n'avons malheureusement pas de données pour confronter nos résultats car la différence entre vraie et fausse poussée gamétocytaire est exceptionnellement prise en compte dans la littérature.

Au cours des 15 à 20 dernières années, la résistance aux antipaludiques s'est répandue et intensifiée [64] tandis que la mise au point de médicaments nouveaux n'a pas connu un développement proportionnel [120]. Dès lors, l'utilisation rationnelle des associations d'antipaludiques est indispensable pour garder une efficacité thérapeutique durable. Les médicaments que nous avons utilisés dans les conditions idéales ont été

efficaces dans le traitement des accès palustres simples mais, il faudrait évaluer les conséquences de leur utilisation en pratique quotidienne (conditions de terrain). Les conditions idéales de nos tests sont différentes des conditions de terrain. C'est pourquoi des études pilotes seraient nécessaires pour guider au choix de la stratégie thérapeutique à conseiller. Les accès palustres sont souvent dépistés tardivement sur le terrain ce qui aura pour conséquence de favoriser la prolifération de gamétozytes. Il faudrait utiliser préférentiellement des associations gamétocytocides.

Pour favoriser l'adhésion au traitement, il faudra préférer des médicaments présentant peu d'effets secondaires et à prise unique. L'adhésion du patient à son traitement conditionne l'efficacité. Un traitement efficace dans les conditions idéales pourrait se révéler moins efficace s'il est mal pris. Depoortere et al. [24] ont noté chez des enfants de moins de 5 ans d'un camp de réfugiés zambiens que l'efficacité thérapeutique de SP+AS diminuait très significativement chez les patients suivis dans les conditions idéales (86,8 %) que chez ceux suivis dans les conditions réelles de terrain (68,4 %).

Face à l'extension de la résistance du *P. falciparum* aux antipaludiques usuels, l'introduction des combinaisons médicamenteuses nécessite le renforcement de mesures qui améliorent l'adhésion du patient au risque de compromettre l'efficacité globale du traitement.

L'administration de médicaments à des doses inappropriées est fréquente en pratique quotidienne souvent en rapport avec l'automédication ou pour des raisons économiques. Un traitement anti-palustre à doses subcuratives peut être responsable d'une poussée gamétozytaire car le parasite qui a souffert sans être tué oriente son développement vers la gamétocytogénèse.

Sur le terrain, on traite abusivement un bon nombre de cas de fièvres non palustres. Cette surconsommation d'antipaludéens peut favoriser rapidement l'apparition de souches résistantes mais aussi des effets secondaires entachant ainsi la réputation du médicament.

Aux doses habituellement administrées, l'amodiaquine peut susciter des réactions indésirables généralement analogues à celles de la chloroquine. Les plus courantes sont les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, les diarrhées et les démangeaisons qui peuvent conduire à un arrêt du traitement par les patients. Toutefois, contrairement à la chloroquine, l'amodiaquine peut occasionner une hépatite toxique et une agranulocytose mortelle lorsqu'elle est utilisée à titre chimioprophylactique. Déjà au milieu des années 1980, des réactions secondaires mortelles ont été observées même après quelques prises [50] chez des voyageurs qui utilisaient ce médicament à titre prophylactique. D'après les rapports médicaux publiés, concernant les patients ayant fait une agranulocytose ou une hépatite toxique, ceux-ci avaient reçu des doses deux à trois supérieures aux doses thérapeutiques recommandées sur une période moyenne de 9 semaines [66]. Quant à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP), ses manifestations indésirables sont liées à une hypersensibilité au sulfamide présent dans l'association ; elles intéressent la peau et les muqueuses et s'observent généralement lorsqu'on répète l'administration. En effet, des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été observés en prophylaxie hebdomadaire [67].

CONCLUSION

CONCLUSION

Le paludisme est une cause importante de morbidité et de mortalité dans nos régions. C'est un problème majeur de santé publique. Il touche principalement les femmes enceintes et les enfants. L'extension de la résistance de *P. falciparum* aux médicaments usuels mais aussi des vecteurs aux insecticides et l'absence d'un vaccin efficace suggèrent la nécessité d'une adaptation des stratégies de lutte.

Notre étude a été menée de juillet à décembre 2003 dans la zone de Niakhar qui est un observatoire démographique de populations. Nos objectifs étaient :

- de mesurer la morbidité associée à l'infection à *P. falciparum*
- d'évaluer l'efficacité thérapeutique de trois associations d'antipaludiques au cours de l'hivernage 2003 (juillet à décembre)

Pour atteindre ces objectifs, nous avons suivi une cohorte d'enfants et instauré une surveillance active (hebdomadaire) et une surveillance passive. Toute suspicion d'accès palustre a fait l'objet d'une goutte épaisse. Nous avons défini l'accès palustre par l'association d'une parasitémie supérieure à 3000 parasites asexués par microlitre de sang et par la présence d'un ou plusieurs symptômes évocateurs de paludisme. Tous les accès palustres ont été confirmés microscopiquement. Des gouttes épaisses de contrôle ont été faites à J3, J7, J14 et J28.

Nous avons recruté 702 enfants âgés de 11 à 75 mois. L'âge moyen était de 42,7 mois. L'échantillon était constitué de 335 garçons et 367 filles soit un sex ratio de 0,91.

Les observations de cette étude ont montré que le nombre moyen d'accès palustres par enfant était de 1,09. Selon l'âge, la morbidité palustre était plus faible chez les enfants de 11-23 mois.

La part des accès palustres graves a été faible sans doute en rapport avec la surveillance étroite et l'intervention thérapeutique rapide.

L'incidence des accès palustres a été plus élevée au mois d'octobre.

Selon la symptomatologie, les troubles digestifs à type de diarrhée et de vomissement notés au cours des accès palustres ont été significativement plus fréquents chez les enfants âgés de 11 à 23 mois. Chez ces derniers, le risque de faire une diarrhée au décours d'un accès palustre était sept fois plus élevé que chez ceux de plus de 59 mois.

En ce qui concerne l'étude de l'efficacité thérapeutique des combinaisons d'antipaludiques, nous avons inclus 480 enfants que nous avons traités et suivis jusqu'à J28 :

124 enfants ont reçu SP+AQ

122 enfants ont reçu SP+AS

234 enfants ont reçu AS+AQ.

Nos résultats n'ont pas objectivé d'échec clinique précoce.

A J28, l'association SP+AQ s'est révélée plus efficace que l'association AS+AQ et l'association SP+AS. Nous n'avons pas noté de différence d'efficacité entre les associations à base de dérivés d'artémisinine.

L'évolution de la gamétocytémie post-thérapeutique a montré que le portage était faible. La poussée post-thérapeutique gamétocytaire n'a été observée qu'avec l'association SP+AQ dans deux cas seulement.

Ces résultats confirment que ces trois associations d'antipaludiques sont efficaces et peuvent être utilisées dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* de l'enfant au Sénégal.

D'autres études sont en cours dans la même zone et sur la même cohorte pour évaluer la tolérance clinique et biologique de ces associations d'antipaludiques. Il serait également intéressant d'étudier la poussée gamétocytaire post-thérapeutique. Afin d'améliorer la compliance au traitement, il serait souhaitable de rendre disponible des formes pédiatriques de ces combinaisons d'antipaludiques en co-formulation (sirops ou suppositaires). Enfin, ces associations d'antipaludiques devraient être accessibles et leur coût abordable.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. **ADJUIK M, AGNAMEY P, BABIKER A, BORRMANN S, BRASSEUR P, CISSE M, et al.**

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

Lancet 2002; **359**: 1365-1372.

2. **ALISON A.**

Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarial infection.

Br. Med. J. 1954; **1**: 290-294.

3. **AMBROISE-THOMAS P.**

[Antimalarial prophylaxis for the traveler or in the armed forces].

Med Trop 2001; **61**: 5-6.

4. **BA F.**

Le paludisme en zone mésoendémique : relations entre la transmission, l'infection et la morbidité palustre à Ndiop (Sénégal).

Thèse troisième cycle, Faculté des Sciences et Techniques, 2000, N° 51.

5. **BALDÉ MCC, BARRY M, SOW AO, SIDIBÉ S, LAMAH CT, LODI O, et al.**

Etude de la prévalence du paludisme dans 24 villages de la Guinée.

Bull Soc Pathol Exot 2001; **94**: 192-194.

6. BASCO LK, SAME-EKOBO A, NGANE VF, NDOUNGA M, METOH T, RINGWALD P, et al.

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**: 538-545.

7. BATE C, TAVERNE J and PLAYFAIR J.

Malarial parasites induce TNF production by macrophages.

Immunology 1988; **64**: 227-231.

8. BEAUV AIS P and BEAUV AIS B.

Drépanocytose et paludisme, données actuelles.

Arch. Fr. Pediatr. 1986; **43**: 279-282.

9. BOUCHAUD O, MONLUN E, MUANZA K, FONTANET A, SCOTT T, GOETSCHEL A, et al.

Atovaquone plus proguanil versus halofantrine for the treatment of imported acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune adults: a randomized comparative trial.

Am J Trop Med Hyg 2000; **63**: 274-279.

10. BRANDICOURT O, DRUILHE P, DIOUF F, BRASSEUR P, TURK P and DANIS M.

Decreased sensitivity to chloroquine and quinine of some *Plasmodium falciparum* strains from Senegal in September 1984.

Am J Trop Med Hyg 1986; **35**: 717-721.

11. BROCKMAN A, PRICE RN, VAN VUGT M, HEPPNER DG, WALSH D, SOOKTO P, et al.

Plasmodium falciparum antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thailand during five years of extensive use of artesunate-mefloquine.

Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; **94**: 537-544.

12. BRUCE-CHWATT L.

Essential malariology.

ed. W. Heineman Medical Books Ltd, London, 1985, 452 p.

13. CARNEVALE P, FREZIL JL, BOSSENO MF, LE PONT F and LANCIEN J.

[The aggressiveness of *Anopheles gambiae* A in relation to the age and sex of the human subjects].

Bull World Health Organ 1978; **56**: 147-154.

14. CHIPPAUX J, MASSOUGBODJ A, BOULARD J and AKOGBETO M.

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

Rev. epid. et Santé Pub. 1992; **40**: 240-245.

15. CHIZZOLINI C, TROTTEIN F, BERNARD FX and KAUFMANN MH.

Isotypic analysis, antigen specificity, and inhibitory function of maternally transmitted Plasmodium falciparum-specific antibodies in Gabonese newborns.

Am J Trop Med Hyg 1991; **45**: 57-64.

16. CRAIG MH and SHARP BL.

Comparative evaluation of four techniques for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* infections.

Trans R Soc Trop Med Hyg 1997; **91**: 279-282.

17. CRANDALL I, COLLINS WE, GYSIN J and SHERMAN IW.

Synthetic peptides based on motifs present in human band 3 protein inhibit cytoadherence/sequestration of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*.

Proc Natl Acad Sci U S A 1993; **90**: 4703-4707.

18. DANIS M.

[Therapeutic advances against malaria in 2003].

Med Trop 2003; **63**: 267-270.

19. DAY KP, HAYWARD RE and DYER M.

The biology of *Plasmodium falciparum* transmission stages.

Parasitology 1998; **116 Suppl**: S95-109.

20. DE VRIES PJ, BICH NN, VAN THIEN H, HUNG LN, ANH TK, KAGER PA, et al.

Combinations of artemisinin and quinine for uncomplicated falciparum malaria: efficacy and pharmacodynamics.

Antimicrob Agents Chemother 2000; **44**: 1302-1308.

21. DELAUNAY V.

La situation démographique et épidémiologique dans la zone de Niakhar au Sénégal 1984-1996.

Dakar : l'Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération, ORSTOM 1998, 1-132.

22. DELLEY V, BOUVIER P, BRESLOW N, DOUMBO O, SAGARA I, DIAKITE M, et al.

What does a single determination of malaria parasite density mean? A longitudinal survey in Mali.

Trop Med Int Health 2000; **5**: 404-412.

23. DEPARIS X, BOUTIN JP, MICHEL R, GALOISY-GUIBAL L, MEYNARD JB, PAGES F, et al.

[Disease vector control strategy in the French army].

Med Trop 2001; **61**: 87-90.

24. DEPOORTERE E, GUTHMANN JP, PRESSE J, SIPILANYAMBE N, NKANDU E, ELDIN DE PECOULAS P, et al.

Traitement du paludisme simple avec une combinaison d'artésnate et de sulphadoxine/pyriméthamine dans un camp de réfugiés en Zambie : évaluation de l'adhérence et de l'efficacité.

Med Trop 2003; **63**: p 317.

25. DHINGRA V, VISHWESHWAR RAO K and LAKSHMI NARASU M.

Current status of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs.

Life Sci 2000; **66**: 279-300.

26. DIA I, DIOP T, RAKOTOARIVONY I, KENGNE P and FONTENILLE D.

Bionomics of *Anopheles gambiae* Giles, *An. arabiensis* Patton, *An. funestus* Giles and *An. nili* (Theobald) (Diptera: Culicidae) and transmission of *Plasmodium falciparum* in a Sudano-Guinean zone (Ngari, Senegal).

J Med Entomol 2003; **40**: 279-283.

27. DIAGNE N.

Etude de l'expression parasitologique et clinique du paludisme chez les femmes enceintes et les nourrissons en zone holoendémique. Dielmo, Sénégal.

Thèse troisième cycle, Faculté des Sciences et Techniques, 1998, N° 31.

28. DIAGNE N, FONTENILLE D, KONATE L, FAYE O, LAMIZANA MT, LEGROS F, et al.

[Anopheles of Senegal. An annotated and illustrated list].

Bull Soc Pathol Exot 1994; **87**: 267-277.

29. DIÈYE A, ROGIER C, TRAPE J and SARTHOU DRUILHE P.

HLA class 1 - associated resistance to severe malaria: a parasitological reassessment.

Parasitol. Today 1997; **13**: 48-49.

30. DIOP A, MOLEZ JF, KONATE L, FONTENILLE D, GAYE O, DIOUF M, et al.

[Role of Anopheles melas Theobald (1903) on malaria transmission in a mangrove swamp in Saloum (Senegal)].

Parasite 2002; **9**: 239-246.

31. DIOP B, FAYE - NDAO M, SOW P, FELLER - DANSOKHO E, SÉNE I, NDOUR C, et al.

Le paludisme à Dakar: aspects épidémiologiques cliniques et parasitologiques.

Dakar Med. 1991; **36**: 163-169.

32. DOLO A, CAMARA F, POUDIOUGO B, TOURE A, KOURIBA B, BAGAYOGO M, et al.

[Epidemiology of malaria in a village of Sudanese savannah area in Mali (Bancoumana). 2. Entomo-parasitological and clinical study].

Bull Soc Pathol Exot 2003; **96**: 308-312.

33. DORSEY G, NJAMA D, KAMYA MR, CATTAMANCHI A, KYABAYINZE D, STAEDKE SG, et al.

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

Lancet 2002; **360**: 2031-2038.

34. DORSEY G, VLAHOS J, KAMYA MR, STAEDKE SG and ROSENTHAL PJ.

Prevention of increasing rates of treatment failure by combining sulfadoxine-pyrimethamine with artesunate or amodiaquine for the sequential treatment of malaria.

J Infect Dis 2003; **188**: 1231-1238.

35. DYER ME, TJITRA E, CURRIE BJ and ANSTEY NM.

Failure of the 'pan-malarial' antibody of the ICT Malaria P.f/P.v immunochromatographic test to detect symptomatic Plasmodium malariae infection.

Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; **94**: 518.

36. FAYE O.

Contibution à l'étude des anophelinae (Diptera, Culicidae) et de la transmission du paludisme dans la zone de barrage anti-sel de Bignona (Ziguinchor, Sénégal).

Thèse troisième cycle, Faculté des Sciences et Techniques, 1987.

37. FAYE O, FONTENILLE D, HERVE JP, DIACK PA, DIALLO S and MOUCHET J.

[Malaria in the Saharan region of Senegal. 1. Entomological transmission findings].

Ann Soc Belg Med Trop 1993; **73**: 21-30.

38. FAYE O, GAYE O, FONTENILLE D, HEBRARD G, KONATE L, SY N, et al.

[Drought and malaria decrease in the Niayes area of Senegal].

Sante 1995; **5**: 299-305.

39. FAYE O, GAYE O, HERVE JP, DIACK PA and DIALLO S.

[Malaria in the Saharan region of Senegal. 2. Parasitological indices].

Ann Soc Belg Med Trop 1993; **73**: 31-36.

40. FLINT J, HILL AV, BOWDEN DK, OPPENHEIMER SJ, SILL PR, SERJEANTSON SW, et al.

High frequencies of alpha-thalassaemia are the result of natural selection by malaria.

Nature 1986; **321**: 744-750.

41. FONTENILLE D, LOCHOUARN L, DIAGNE N, SOKHNA C, LEMASSON JJ, DIATTA M, et al.

High annual and seasonal variations in malaria transmission by anophelines and vector species composition in Dielmo, a holoendemic area in Senegal.

Am J Trop Med Hyg 1997; **56**: 247-253.

42. FONTENILLE D, LOCHOUARN L, DIATTA M, SOKHNA C, DIA I, DIAGNE N, et al.

Four years' entomological study of the transmission of seasonal malaria in Senegal and the bionomics of *Anopheles gambiae* and *A. arabiensis*.

Trans R Soc Trop Med Hyg 1997; **91**: 647-652.

43. FRIEDMAN MJ.

Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria.

Proc Natl Acad Sci U S A 1978; **75**: 1994-1997.

44. GAYE O, BABOU I, FAYE O, FALL A, MOLEZ JF, BAH IB, et al.

[Malaria morbidity and therapeutic efficacy of antimalarials. Study conducted in the Dakar region].

Med Trop 1993; **53**: 479-485.

45. GAYE O, BAH IB, DIALLO S, VICTORIUS A, BENGUA E and FAYE O.

[The emergence of chloroquine-resistant malaria in Dakar, Senegal].

Ann Soc Belg Med Trop 1990; **70**: 33-37.

46. GAYE O, FAYE O, BAH IB, DIALLO S, DIOUF M, NDIAYE P, et al.

[Development of chloroquine resistance in an urban area. Results of surveys in Dakar and Pikine].

Ann Soc Belg Med Trop 1991; **71**: 329-330.

47. GREENWOOD BM, BRADLEY AK, GREENWOOD AM, BYASS P, JAMMEH K, MARSH K, et al.

Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of The Gambia, West Africa.

Trans R Soc Trop Med Hyg 1987; **81**: 478-486.

48. GUEYE I.

Quelques aspects l'épidémiologie du paludisme au Sénégal.

Thèse Médecine, Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odonto-stomatologie, 1969, N° 11.

49. HARRISON NE, ODUNUKWE NN, IJOMA CK and MAFE AG.

Current clinical presentation of malaria in Enugu, Nigeria.

Niger Postgrad Med J 2004; **11**: 240-245.

50. HATTON CS, PETO TE, BUNCH C, PASVOL G, RUSSELL SJ, SINGER CR, et al.

Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria.

Lancet 1986; **1**: 411-414.

51. HAWKING F.

Milk, p-aminobenzoate and malaria of rats and monkeys.

Br. Med. J. 1965; **1**: 425-429.

52. HOMMEL M.

Physiopathologie des symptômes du paludisme: rôle des cytoquines, de la cythoadhérence et de la prémunition.

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

53. HOUGARD JM, DARRIET F and CORBEL V.

Les moustiquaires pré - imprégnées: un concept promoteur de lutte antivectorielle.

Med Trop 2003; **63**: p 304.

54. KIDSON C, LAMONT G, SAUL A and NURSE GT.

Ovalocytic erythrocytes from Melanesians are resistant to invasion by malaria parasites in culture.

Proc Natl Acad Sci U S A 1981; **78**: 5829-5832.

55. KIENY MP.

[Malaria vaccines: state of advancement].

Med Trop 2003; **63**: 245-246.

56. KILIAN AH, MUGHUSU EB, KABAGAMBE G and VON SONNENBURG F.

Comparison of two rapid, HRP2-based diagnostic tests for *Plasmodium falciparum*.

Trans R Soc Trop Med Hyg 1997; **91**: 666-667.

57. KOBAYASHI J, PHOMPIDA S, TOMA T, LOOAREENSUWAN S, TOMA H and MIYAGI I.

The effectiveness of impregnated bed net in malaria control in Laos.

Acta Trop 2004; **89**: 299-308.

58. KWIATKOWSKI D and NOWAK M.

Periodic and chaotic host-parasite interactions in human malaria.

Proc Natl Acad Sci U S A 1991; **88**: 5111-5113.

59. LEMASSON JJ, FONTENILLE D, LOCHOUARN L, DIA I, SIMARD F, BA K, et al.

Comparison of behavior and vector efficiency of *Anopheles gambiae* and *An. arabiensis* (Diptera:Culicidae) in Barkedji, a Sahelian area of Senegal.

J Med Entomol 1997; **34**: 396-403.

60. LENGELER C.

Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria.

Cochrane Database Syst Rev 2004: CD000363.

61. LINDSAY SW and BIRLEY MH.

Climate change and malaria transmission.

Ann Trop Med Parasitol 1996; **90**: 573-588.

62. LOGIE D and GREGOR. M.

Acute malaria in newborn infants.

Br Med J 1970; **4**: 404.

63. MANYANJA - KIZZA H.

Clinical expression of malaria: why Mary and not John?

Malaria and infections diseases in Africa 1995; **2**: 26-29.

64. MARSH K.

Malaria disaster in Africa.

Lancet 1998; **352**: 924.

65. MARSH K, HAYES RH, CARSON DC, OTOO L, SHENTON F, BYASS P, et al.

Anti-sporozoite antibodies and immunity to malaria in a rural Gambian population.

Trans R Soc Trop Med Hyg 1988; **82**: 532-537.

66. MENGESHA T and MAKONNEN E.

Comparative efficacy and safety of chloroquine and alternative antimalarial drugs: a meta-analysis from six African countries.

East Afr Med J 1999; **76**: 314-319.

67. MILLER KD, LOBEL HO, SATRIALE RF, KURITSKY JN, STERN R and CAMPBELL CC.

Severe cutaneous reactions among American travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) for malaria prophylaxis.

Am J Trop Med Hyg 1986; **35**: 451-458.

68. MILLER L, MASON L, CLYDE D and GINNIS M.

The resistance factor to plasmodium vivax in Blacks. The DUFFY - Blood groups genotype Fy Fy.

New England J. Med. 1976; **296**: 302-304.

69. MODIANO D, SIRIMA BS, SAWADOGO A, SANOU I, PARE J, KONATE A, et al.

Severe malaria in Burkina Faso: influence of age and transmission level on clinical presentation.

Am J Trop Med Hyg 1998; **59**: 539-542.

70. MOUCHET J, FAYE O, JUIVEZ J and MANGUIN S.

Drought and malaria retreat in the Sahel, west Africa.

Lancet 1996; **348**: 1735-1736.

71. NABARRO DN and TAYLER EM.

The "Roll Back Malaria" Campaign.

Science 1998; **280**: 2067-2068.

72. NAPO KB.

Evaluation de la morbidité palustre, de l'efficacité et de la tolérance de l'association artésunate-amodiaquine dans le traitement du paludisme non compliqué (Etude menée à Ndioum dans le district de Podor).

Thèse Médecine, Faculté de Médecine, Pharmacie et D'odontostomatologie, 2003, N° 72.

73. NDIAYE F, MOLEZ JF and TRAPE JF.

Endémie palustre.

In : La situation démographique et épidémiologique dans la zone de Niakhar, Sénégal. Dakar : l'Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération, ORSTOM 1998, 118-122.

74. NOSTEN F, VAN VUGT M, PRICE R, LUXEMBURGER C, THWAY KL, BROCKMAN A, et al.

Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study.

Lancet 2000; **356**: 297-302.

75. NZEYIMANA I, HENRY MC, DOSSOU-YOVO J, DOANNIO JM, DIAWARA L and CARNEVALE P.

[The epidemiology of malaria in the southwestern forests of the Ivory Coast (Tai region)].

Bull Soc Pathol Exot 2002; **95**: 89-94.

76. PARENT G, VERCROYSSE J, GAZIN P, ROFFI J, SLAVOV R and BLANCHOT M.

[Malaria, anemia and nutritional status: longitudinal study of their interaction in a sahelian zone (Senegal)].

Bull Soc Pathol Exot Filiales 1987; **80**: 546-560.

77. PASVOL G and WILSON RJ.

The interaction of malaria parasites with red blood cells.

Br Med Bull 1982; **38**: 133-140.

78. PHILLIPS-HOWARD PA, NAHLEN BL, WANNEMUEHLER KA, KOLCZAK MS, TER KUILE FO, GIMNIG JE, et al.

Impact of permethrin-treated bed nets on the incidence of sick child visits to peripheral health facilities.

Am J Trop Med Hyg 2003; **68**: 38-43.

79. PNLP.

Atelier de consensus sur la politique de traitement antipaludique au Sénégal.

Dakar, Ministère de la Santé, de l'Hygiène et de la Prévention. Division des maladies transmissibles, 2003.

80. PRADINES B, SPIEGEL A, ROGIER C, TALL A, MOSNIER J, FUSAI T, et al.

Antibiotics for prophylaxis of *Plasmodium falciparum* infections: in vitro activity of doxycycline against Senegalese isolates.

Am J Trop Med Hyg 2000; **62**: 82-85.

81. PRIOTTO G, KABAKYENGA J, PINOGES L, RUIZ A, ERIKSSON T, COUSSEMENT F, et al.

Artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine combinations for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Trans R Soc Trop Med Hyg 2003; **97**: 325-330.

82. PURI SK and SINGH N.

Azithromycin: antimalarial profile against blood- and sporozoite-induced infections in mice and monkeys.

Exp Parasitol 2000; **94**: 8-14.

83. RAPHENON G, PARZY D, N'DIHOKUBWAYO J and LECAMUS J.

Diagnostic parasitologique du paludisme par le QBC: principe, mode d'emploi, applications.

Feuilles Biol. 1993; **34**: 21-30.

84. RIDLEY RG and HUDSON AT.

Quinoline antimalarials.

Exp Opin. Ther. Patents 1998; **8**: 121-136.

85. RILEY EM, ALLEN SJ, BENNETT S, THOMAS PJ, O'DONNELL A, LINDSAY SW, et al.

Recognition of dominant T cell-stimulating epitopes from the circumsporozoite protein of *Plasmodium falciparum* and relationship to malaria morbidity in Gambian children.

Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; **84**: 648-657.

86. ROBERT V and BOUDIN C.

[Biology of man-mosquito *Plasmodium* transmission].

Bull Soc Pathol Exot 2003; **96**: 6-20.

87. ROBERT V, DIENG H, LOCHOURAN L, TRAORE SF, TRAPE JF, SIMONDON F, et al.

[Malaria transmission in the rural zone of Niakhar, Senegal].

Trop Med Int Health 1998; **3**: 667-677.

88. ROBERT V, PLANCHON O, LAPETITE JM and ESTEVES M.

Rainfall is not a direct mortality factor for anopheline larvae.

Parasite 1999; **6**: 195-196.

89. ROGIER C, COMMENGES D and TRAPE JF.

Evidence for an age-dependent pyrogenic threshold of *Plasmodium falciparum* parasitemia in highly endemic populations.

Am J Trop Med Hyg 1996; **54**: 613-619.

90. ROGIER C, HENRY MC and SPIEGEL A.

[Diagnosis of malaria attacks in endemic areas: theoretical aspects and practical implications].

Med Trop 2001; **61**: 27-46.

91. ROTH EF Jr, RAVENTOS-SUAREZ C, RINALDI A and NAGEL RL. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency inhibits in vitro growth of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; **80**: 298-299.

92. RUWENDE C, KHOO SC, SNOW RW, YATES SN, KWIATKOWSKI D, GUPTA S, et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature* 1995; **376**: 246-249.

93. SCHELLENBERG D, KAHIGWA E, DRAKELEY C, MALENDE A, WIGAYI J, MSOKAME C, et al. The safety and efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine, and their combination in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2002; **67**: 17-23.

94. SCHELLENBERG D, MENENDEZ C, KAHIGWA E, APONTE J, VIDAL J, TANNER M, et al. Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; **357**: 1471-1477.

95. SNOW RW, CRAIG M, DEICHMANN U and MARSH K. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull World Health Organ* 1999; **77**: 624-640.

96. SNOW RW, OMUMBO JA, LOWE B, MOLYNEUX CS, OBIERO JO, PALMER A, et al.

Relation between severe malaria morbidity in children and level of Plasmodium falciparum transmission in Africa.

Lancet 1997; **349**: 1650-1654.

97. SOKHNA C, ROGIER C, DIÈYE A and TRAPE J.

Factors affecting the delay of reappearance of Plasmodium falciparum after radical treatment among semi-immune population exposed to intense perennial transmission.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2000; **62**: sous presse.

98. SOKHNA CS, MOLEZ JF, NDIAYE P, SANE B and TRAPE JF.

[In vivo chemosensitivity tests of Plasmodium falciparum to chloroquine in Senegal: the development of resistance and the assessment of therapeutic efficacy].

Bull Soc Pathol Exot 1997; **90**: 83-89.

99. SOWUNMI A.

Body temperature and malaria parasitaemia in rural African children.

East Afr Med J 1995; **72**: 427-430.

100. STAEDKE SG, MPIMBAZA A, KAMYA MR, NZARUBARA BK, DORSEY G and ROSENTHAL PJ.

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

Lancet 2004; **364**: 1950-1957.

101. THOMAS SM, NDIR O, DIENG T, MBOUP S, WYPIJ D, MAGUIRE JH, et al.

In vitro chloroquine susceptibility and PCR analysis of *pfCRT* and *pfMDR1* polymorphisms in *Plasmodium falciparum* isolates from Senegal.

Am J Trop Med Hyg 2002; **66**: 474-480.

102. TRAPE JF.

Changements climatiques et maladies infectieuses : le cas du paludisme et de la borréliose à tiques.

Méd Mal Infect 1999; **29**: 296-300.

103. TRAPE JF, LEGROS F, NDIAYE P, KONATE L, BAH IB, DIALLO S, et al.

Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal.

Trans R Soc Trop Med Hyg 1989; **83**: 761.

104. TRAPE JF, PISON G, PREZIOSI MP, ENEL C, DESGREES DU LOU A, DELAUNAY V, et al.

Impact of chloroquine resistance on malaria mortality.

C R Acad Sci III 1998; **321**: 689-697.

105. TRAPE JF, ROGIER C, KONATE L, DIAGNE N, BOUGANALI H, CANQUE B, et al.

The Dielmo project: a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal.

Am J Trop Med Hyg 1994; **51**: 123-137.

106. VAISSÉ D, MICHEL R, CARNEVALE P, BOSSENO MF, MOLEZ JF, PEELMAN P, et al.

[*Plasmodium falciparum* and *drepanocytic* gene in Popular Republic of Congo. II. Clinical aspects of malaria according to parasitemia and hemoglobin genotype (author's transl)].

Med Trop 1981; **41**: 413-423.

107. VAN VUGT M, BROCKMAN A, GEMPERLI B and AL. E.

Randomized comparison of artemether - benfluméthol and artesunate - mefloquine in treatment of multidrug - resistant *falciparum* malaria.

Antimicrob. Agents. Chem 1998; **42**: 135-139.

108. VAN VUGT M, LEONARDI E, PHAIPUN L, SLIGHT T, THWAY KL, MCGREADY R, et al.

Treatment of uncomplicated multidrug-resistant *falciparum* malaria with artesunate-atovaquone-proguanil.

Clin Infect Dis 2002; **35**: 1498-1504.

109. VAN VUGT M, LOOAREESUWAN S, WILAIRATANA P, MCGREADY R, VILLEGAS L, GATHMANN I, et al.

Artemether-lumefantrine for the treatment of multidrug-resistant *falciparum* malaria.

Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; **94**: 545-548.

110. VERCROYSE J and JANCLOES M.

Etude entomologique sur la transmission du paludisme Humain dans la zone urbaine de Pikine (Sénégal).

Cah. O.R.S.T.O.M., Ser. Entomol., Méd. Parasitol., 1981; **19**: 165-178.

111. VON SEIDLEIN L, MILLIGAN P, PINDER M, BOJANG K, ANYALEBECHI C, GOSLING R, et al.

Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomised, controlled trial.
Lancet 2000; **355**: 352-357.

112. WARREL DAVID A.

Pathophysiologie du paludisme grave.
Cahiers Santé 1993; **3**: 276-279.

113. WASSMER SC, COLTEL N, COMBES V and GRAU GE.

[Pathogenesis of cerebral malaria: facts and hypotheses].

Med Trop 2003; **63**: 254-257.

114. WHITE NJ.

Artemisinin: current status.
Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; **88 Suppl 1**: S3-4.

115. WHITE NJ.

Delaying antimalarial drug resistance with combination chemotherapy.
Parassitologia 1999; **41**: 301-308.

116. WHO.

Management of uncomplicated malaria and the use of antimalarial drugs for the protection of travellers.
WHO/MAL, 1996. 1075.

117. **WHO.**

Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster.

Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; **94 Suppl 1**: S1-90.

118. **WHO.**

The world health report 2002 : reducing risks, promoting healthy life.
Geneva, WHO, 2002.

119. **WHO.**

Surveillance de la résistance aux antipaludiques.
Genève, WHO/CDS/RBM/, 2002. 39.

120. **WINSTANLEY P and BREKENRIDGE A.**

Therapeutics and drug developpement.
Lancet 1997; **349**: 3-4.

121. **WINSTANLEY PA.**

Chemotherapy for falciparum malaria: the armoury, the problems and the prospects.

Parasitol Today 2000; **16**: 146-153.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification des réponses au traitement

Transmission intense

Transmission faible à modérée

Echec thérapeutique précoce (ETP)

ETP

- * Apparition de signes de danger ou de paludisme grave au jour 1,2 ou 3, en présence d'une parasitémie.
- * Parasitémie au jour 2 supérieure celle du jour 0 quel que soit la température axillaire
- * Parasitémie au jour 3 et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$
- * Parasitémie au jour 3 dépassant d'au moins 25% celle du jour 0.

ETP

- * Apparition de signes de danger ou de paludisme grave au jour 1, 2 ou 3 en présence d'une parasitémie
- * Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelque soit la température axillaire.
- * Parasitémie au jour 3 et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$.
- * Parasitémie au jour 3 dépassant d'au moins 25% celle du jour 0.

Echec thérapeutique tardif (ETT)

Echec clinique tardif

- * Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce.
- * Présence d'une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ un jour quelconque entre le jour 4 et 14, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce

Echec clinique tardif

- * Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce
- * Présence d'une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (ou antécédent de fièvre) un jour quelconque entre le jour 4 et le jour 28, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce.

Echec parasitologique tardif

Présence d'une parasitémie un jour quelconque entre le jour 7 et le jour 28 et une température axillaire $< 37,5^{\circ}\text{C}$, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif.

Echec parasitologique tardif

Présence d'une parasitémie au jour 14 et température axillaire $< 37,5^{\circ}\text{C}$, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif

Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA)

RCPA

Absence de parasitémie au jour 14, quelque soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif

RCPA

Absence de parasitémie au jour 28, quelque soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif.

Annexe 2 : Fiche de dépistage (F0)
Projet MIT/PEV- Surveillance active - Fiche de tri (F0)

Identification

Poste de santé : _____

Enquêteur : _____

Date de visite : |_____|_____|_____| a _____ heures _____ minutes

Village : _____

Hameau : _____

Concession : _____

|_____|_____|_____|

Identité : _____

Sexe : |____| Date de naissance : |_____|_____|_____|

Parent : _____

Poids : |_____|_____|,|_____|_____|

Date 1^{er} symptôme : |_____|_____|_____|

T° auriculaire : |_____|_____|,|____|

Goutte épaisse : |____| (1=fait, 2=non fait) Résultat GE : |_____|_____|_____|_____|%
(1=oui, 2=non, nsp)

Collecte buvard : |____| (1=fait, 2=non fait)

Signes présentés par l'enfant au courant des 48 dernières heures :

(1=oui, 2=non, nsp) (1=oui, 2=non, nsp)

Corps chaud Ne s'alimente pas

Sueurs/frissons Yeux jaunes

Vomissement Fatigue/Prostration

Diarrhée Convulsions

Autres : préciser :

Traitements d'attente reçu :

(1=oui, 2=non) Dose

Aspirine |____|,|____|

Paracétamol |____|,|____|

Autre à préciser |____|,|____|

Observations:

Annexe 3 : Fiche de dépistage (F1)
Projet MIT/PEV- Surveillance passive - Fiche de tri (F₁)

Fiche remplie en double exemplaire^{1*} par une personne médicalement qualifiée

Identification

Prénom Nom :

ID :

Date de naissance :

Poids :

/ /
____ kg :

Village :

Hameau :

Concession :

Nom de la mère :

Poste de santé :

Nom de l'examinateur :

Date de la visite : ____ / ____ / ____ à _____ heures
minutes

Date du premier symptôme : ____ / ____ / ____

T° auriculaire : ____ GE^{2**} : BUVARD^{3**} : Parasitologie :

Signes présentés par l'enfant au courant des 48 dernières heures :^{4*}**

Corps chaud Ne s'alimente pas

Sueurs/frissons Yeux jaunes

Vomissement Fatigue/Prostration

Diarrhée Convulsions localisées ou généralisées

Autres : préciser :

Traitements d'attente reçu :^{5**}**

Aspirine

Paracétamol

Autre à préciser

^{1*} Une copie sera remise à l'ICS et l'autre au laborantin. Ces documents seront remis au superviseur à la fin du suivi

^{2**} 0=non fait, 1=fait

³

^{4***} Réponses possibles pour chaque signe/symptôme : non=0, oui=1, ne sait pas=9

^{5****} 0=médicament non reçu, 1=médicament administré

Dose

Quel est le diagnostic présomptif majeur : Réponses possibles 1=Paludisme, 2=IRA, 3=Gastro-entérite, 4=Rougeole, 5=Méningite, 6=Septicémie, 7=infection cutanée, 8=infection urinaire, 9=Rhino-pharyngite, 10=autre (préciser)

Annexe 4 : Fiche de suivi des épisodes pathologiques
Projet MIT/PEV - Fiche de suivi (F₂)

Fiche remplie par le personnel médical uniquement . (noter nom et fonction dans le projet)

Identification

Prénom Nom :

ID :

Date de naissance :

//

Poids :

_____ kg :

Village :

Hameau :

Concession :

Nom de la mère :

J 0 : / / à heures minutes

Examiné (e) par :

Densité parasitaire : (Nombre de parasites par micro litre)

Etat des muqueuses ^{6*} : Etat général ^{7**} :

Températures auriculaires : Oreille Droite : Oreille Gauche :

Ictère ^{8***} Vomissement ***

Prostration *** Convulsions ***

Convulsions *** Diarrhée ***

C_{1,5}

A_{1,5}

Traitemen^t reçu : +

Observations :

J 1 : / / à heures minutes

Températures auriculaires : Oreille Droite : Oreille Gauche :

Ictère Vomissement

Prostration Convulsions

^{6*} 1=colorées, 2=pales

^{7**} 1=bon, 2=moyen, 3=mauvais

^{8***} Réponses possibles pour chaque signe/symptôme : non=0, oui=1, ne sait pas=9

J 28 : / / à heures minutes
GE de contrôle
Températures auriculaires : Oreille Droite : Buvard
Températures auriculaires : Oreille Gauche :

Observations :

Informations générales

A renseigner par le superviseur uniquement

L'enfant a t il été complètement suivi ^{11*}

Si non, indiquez la raison pour laquelle le suivi s'est arrêté ^{12**}

Contre signature du médecin de terrain

^{11*} 1=oui, 2=non

^{12**} 1=refus des parents, 2=perdu de vue, 3=référé à l'hôpital de Fatick, 4=décédé, 5=autr

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

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

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

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrais à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

VU
LE PRESIDENT DU JURY

VU
LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR