

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le  
Par Monsieur ABDOURAHIM BEN MOUSSA ABOUT Moussa**

---

**LE PALUDISME ET SA PRISE  
EN CHARGE AUX COMORES**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur ALIOUAT El Moukhtar, Professeur des Universités,  
Faculté de Pharmacie de Lille.

**Assesseur(s) :** Madame STANDAERT Annie, Maitre de conférence, Faculté  
de Pharmacie de Lille.

**Membre extérieur :** Monsieur Mescam Jean Yves, pharmacien



**Faculté de Pharmacie  
de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL

M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie

M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et

			Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

## **Au membres du jury,**

Monsieur El Moukhtar ALIOUAT, Professeur de parasitologie, Lille.

Vous faites partie de ces rares professeurs qui arrivent à rendre passionnant une matière qui au premier abord paraît aride. Votre passion, votre charisme et votre bonne humeur ont réussi à me faire aimer la parasitologie. Pour cela je vous remercie. Je vous dois également mes remerciements les plus sincères pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Merci pour votre disponibilité, vos suggestions et critiques pertinentes.

Madame STANDAERT Annie, Maître de conférence, Lille.

Merci pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur Jean Yves Mescam, pharmacien.

Vous faites partie de ces personnes qu'on n'oublie pas, de ces personnes qui marquent à jamais une vie. En acceptant de prendre en stage cet étudiant de 6<sup>ème</sup> année sans aucune expérience au comptoir, puis en lui offrant par la suite un CDD de 6 mois pour enrichir son expérience et acquérir de nouvelles compétences, vous avez offert à cet étudiant les compétences pour avoir une carrière professionnelle que j'espère pleine de succès. Pour cela je vous serais éternellement reconnaissant. Merci également pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail.

## **A ma famille, à mes amis,**

A ma mère, la personne que j'aime le plus au monde (même quand elle oublie mon anniversaire). Ce travail c'est le tien et tu as toutes les raisons du monde d'en être fière car élever seule (avec l'aide de tes frères) ses enfants comme tu l'as fait mérite admiration et gratitude. Je t'aime.

A mes oncles, merci d'avoir joué ce rôle de père. Je n'y serai jamais arrivé sans votre soutien sans faille. Cette réussite c'est aussi la vôtre. Merci à vous. Merci.

A mes tantes, merci d'avoir été là pour votre soeur. Merci pour tout ce que vous avez fait.

A mes frères, grandir avec trois frères n'est pas chose facile (trop de testostérone pour une seule maison!!), pourtant je pense qu'on s'en est bien sorti. Merci pour tous ces moments qui marquent à jamais une vie. Je vous aime.

A ma demi-soeur, le plus beau cadeau que j'ai eu de mon père. Merci pour ton soutien et ton amour. Je vous aime (toi et mes petites nièces)

A mes cousins et cousines, merci pour ces bons moments. Je vous aime tous sans exception (même si j'ai mes préférées!!)

A vous qui n'êtes plus là, je ne cesse de penser à vous. Que le paradis soit votre logis, reposez en paix.

A mes amis comoriens, mauriciens, malgaches et français, merci tout simplement d'être là, comme vous êtes.

A vous qui ne faites plus partie de ma vie mais qui m'avait tant apporté, merci.

A toute l'équipe de la Pharmacie de la Mairie à Loos : Mme Mescam, Audrey, Astrid, Catherine, Caroline, Chanel, Christelle, Jonathan, Karine, Kessy et Madeline, merci pour tout ce que vous m'avez appris, merci pour tous ces bons moments, ces pauses cafés, ces fous rires... vous me manquerez soyez en sûrs.

A Ahmed Amina Gisele, Dr Rahia , Dr Amina Youssef. Merci pour les informations précieuses que vous m'avez communiquées .

**A mes îles Comores ...**

# TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
<b>II. PALUDISME.....</b>	<b>16</b>
<b>1. Historique.....</b>	<b>16</b>
<b>2. LES AGENTS DU PALUDISME .....</b>	<b>20</b>
<b>3. Epidémiologie .....</b>	<b>24</b>
3.1 Le vecteur.....	24
3.2 Impact du paludisme dans le monde .....	28
<b>4. Cycle évolutif des Plasmodium spp .....</b>	<b>30</b>
<b>5. Manifestations cliniques.....</b>	<b>33</b>
5.1 Accès palustre simple .....	34
5.1.1 Accès de primo-invasion.....	34
5.1.2 Accès intermittent .....	35
5.2 Accès palustre grave.....	35
5.2.1 Accès pernicieux ou neuropaludisme .....	37
5.2.2 Accès palustre grave autre que le neuropaludisme .....	38
5.3 Autres complications.....	38
<b>6. Population à risque et facteurs protecteurs.....</b>	<b>40</b>
6.1 Population à risque .....	40
6.2 Facteurs protecteurs .....	41
6.2.1 Immunité acquise.....	41
6.2.2 Immunité naturelle.....	42
<b>7. Diagnostic du paludisme .....</b>	<b>44</b>
7.1 Diagnostic clinique .....	44
7.2 Diagnostic parasitologique.....	45
7.2.1 Examens microscopiques .....	45
7.2.2 Tests de diagnostic rapide du paludisme (TDR) .....	48
7.2.3 Autres tests .....	49
<b>8. Stratégie de lutte contre le paludisme .....</b>	<b>50</b>

8.1 Les antipaludéens .....	51
8.1.1 Schizonticides érythrocytaires .....	51
8.1.1.1 amino-alcools .....	51
8.1.1.2 Les amino-4-quinoléines .....	55
8.1.1.3 Artémisinines et ses dérivés .....	56
8.1.1.4 Les Antimétabolites .....	59
8.1.1.4.1 Les antifoliques.....	59
8.1.1.5 Les Naphtoquinones.....	60
8.1.1.6 Les antibiotiques.....	61
8.1.2 Gamétocytocides .....	62
8.1.2.1 Les amino-8-quinoléines .....	62
8.2 Les résistances aux médicaments .....	63
8.3 Choix du traitement.....	66
8.3.1 Prise en charge de l'accès palustre simple .....	66
8.3.1.1 Accès simple à P. falciparum (36).....	66
8.3.1.2 Accès simple à P. vivax (36) .....	70
8.3.1.3 Accès simple à P. ovale et P. malariae.....	70
8.3.2 Prise en charge de l'accès palustre grave .....	70
8.4 La lutte antivectorielle (LAV).....	71
8.5 Prophylaxie individuelle.....	74
8.5.1 Prophylaxie du voyageur.....	74
<b>III. LES ÎLES COMORES .....</b>	<b>80</b>
<b>1. Situation géographique .....</b>	<b>80</b>
<b>2. Histoire .....</b>	<b>82</b>
<b>3. Climat .....</b>	<b>83</b>
<b>4. Faune et Flore.....</b>	<b>84</b>
<b>5. Traditions et coutumes.....</b>	<b>88</b>
<b>6. Situation économique.....</b>	<b>89</b>
<b>7. Système de santé et accès aux soins .....</b>	<b>89</b>

7.1 Secteur public .....	90
7.2 Secteur privé .....	90
7.3 Organisation et Structures .....	91
7.4 Financement du système de santé .....	93
7.5 Accès aux soins de santé .....	93
<b>IV. LUTTE CONTRE LE PALUDISME AUX COMORES .....</b>	<b>94</b>
<b>1. Historique des programmes de lutte contre le paludisme aux Comores .....</b>	<b>94</b>
<b>2. Agents et vecteurs du paludisme présent aux Comores .....</b>	<b>96</b>
<b>3. Prévalence et endémicité palustre .....</b>	<b>98</b>
<b>4. Projet FEMSE.....</b>	<b>99</b>
4.1 Etapes de la FEMSE.....	100
4.1.1 Le traitement de masse (MDA).....	101
4.1.2 Le dépistage de masse par PCR .....	105
4.1.3 Surveillance épidémiologique et suivie .....	106
4.2 Evaluation de l'approche FEMSE.....	107
<b>5. Prise en charge thérapeutique du paludisme.....</b>	<b>112</b>
5.1 Diagnostic clinique .....	113
5.2 Diagnostic parasitologique de confirmation.....	113
5.3 Schéma thérapeutique .....	114
<b>V. CONCLUSION .....</b>	<b>116</b>

## I. INTRODUCTION

Le paludisme, maladie qui sévit depuis l'antiquité, devenu rare dans les pays occidentaux en dehors des cas d'importation, reste pourtant parmi les maladies les plus répandues et les plus meurtrières sur la planète à l'heure actuelle. Selon l'OMS, en 2016, près de la moitié de la population mondiale était exposé au risque de contracter le paludisme. Le nombre de décès dus au paludisme a été estimé à 445 000. Une mortalité qui n'est certes pas comparable à celle associée à la tuberculose (1,7 millions de décès dont 0,4 millions ayant aussi le VIH en 2016 selon l'OMS) ou au sida (1 millions de décès en 2016 selon l'OMS), mais qui reste néanmoins très élevée pour une maladie facilement soignable.

Les pays du Sud payent le plus lourd tribut, 91% de ces décès sont survenus en Afrique, 6% en Asie du Sud-Est. Les experts estiment que le paludisme coûte à l'Afrique entre 10 et 12 milliards de dollars par an en perte de PIB, et qu'une fraction de cette somme suffirait à maîtriser la maladie (100).

Aux Comores, pays dont je suis originaire, le paludisme était responsable de plus de 60% des admissions dans des structures de santé. Il représentait la première cause de morbidité dans les structures sanitaire et constituait de ce fait un fardeau économique important (97). Je me souviens que, enfant, j'étais abonné au paludisme, une fois par mois ce dernier m'offrait un court séjour à l'hôpital de Fombouni. Aujourd'hui, la réalité est tout autre en ce qui concerne la lutte contre le paludisme aux Comores. Des progrès considérables ont été accomplis dans cette lutte qui semblait pourtant perdu d'avance. Ce qui a valu aux Comores le prix d'excellence 2017 de l'ALMA (*African Leaders Malaria Alliance*), et selon le dernier rapport de l'OMS, les Comores font parties des six pays africains qui pourraient éradiquer le paludisme d'ici 2020. La victoire n'est pas encore acquise, mais une question mérite d'être posée: comment l'Union des Comores, un des pays les plus pauvres du monde, a-t-elle réalisé cette prouesse?

Le présent travail, après une présentation du paludisme dans un premier temps, puis des Comores dans un second temps, essayera d'apporter des éléments de réponse à cette question.

## II. PALUDISME

Le paludisme (du latin palus: marais), appelé aussi malaria (de l'italien mala aria=mauvais air), est une érythrocytopathie provoquée par des parasites hématozoaires, principalement transmis d'Homme à Homme par la pique d'un moustique : L'anophèle femelle.

Elle peut être aussi transmise, de façons moins courante, au cours d'une transfusion sanguine ou entre la mère et l'enfant au cours de la grossesse.

### 1. Historique

On dit du paludisme qu'il est aussi vieux que le monde, des fièvres mortelles ont été rapportées depuis les premiers écrits. Les Védas de l'Inde ancienne, décrivent le paludisme comme « la reine des maladies », une maladie attribuée à la colère du Dieu Shiva. Le papyrus Ebers retrouvé à Louxor 1500 av.J-C évoque une infection due à un parasite qui ressemble fort à un accès palustre (46). En 2010 des scientifiques égyptiens et américains ont prouvé par l'analyse de l'ADN que Toutankhamon (onzième pharaon) souffrait du paludisme au moment de sa mort (vers 1327 av.J-C) (46).

On pensait que le paludisme provenait des zones marécageuses. Les fièvres tierces et quartes étaient connues dès l'antiquité, en Inde, en Egypte, en Chine et en Grèce. Hippocrate en fait mention dans ses aphorismes. Celui-ci y décrit des fièvres qui sévissent dans les lieux humides, et qui donnent de grands frissons et des températures corporelles très élevées à intervalles réguliers, tous les trois ou quatre jours, avec une rate douloureuse et d'un volume anormalement élevé (46).

Peu de moyen curatif ou préventif, à part éviter les régions insalubres et drainer les eaux stagnantes n'ont été rapportés des écrits. Ce n'est que récemment que l'on sait que l'*Artemisia annua* ou « armoise annuelle » était utilisée depuis 2000 ans en Chine comme antipyrétique.

Le premier atout décisif dans la lutte contre le paludisme provient de l'Amérique du Sud, où, ironie du sort, la maladie n'existait peut-être pas à l'époque mais aurait été importé par les européens lors de la conquête du nouveau monde (on sait que Christophe Colomb était atteint du paludisme avant son arrivée dans le nouveau monde) (46). En 1630 Don Francisco Lopez, jésuite espagnole découvre en Amérique du sud, au Pérou très exactement les vertus curatives de l'écorce de quinquina déjà utilisée par les indiens pour soigner les fièvres. En 1649, l'usage de l'écorce de quinquina fut adopté par les jésuites pour leurs missions mais le nouveau médicament restait d'un prix très élevé et constituait le monopole des espagnols (46).

La poudre de quinquina était très utilisée en Europe où le paludisme sévissait largement. En France, la maladie était répandue dans de nombreuses régions; le creusement du canal Saint Martin à Paris en 1811 entraîne une véritable épidémie. A Versailles, le paludisme fut longtemps endémique. Le château a en effet été construit sur un terrain marécageux. Les magnifiques pièces d'eau qui ornent le parc devaient, notamment, en permettre le drainage. Madame de Sévigné écrit pendant leur construction: « Les fontaines coutent cher... sans parler des malades et des morts » (46).

En 1820 deux pharmaciens français Pelletier et Caventou isolent l'alcaloïde actif, la quinine, à partir des écorces de quinquina. Elle sera utilisée par les français dans leurs conquêtes coloniales en Afrique, mais aussi comme prophylaxie aux ouvriers des chemins de fer aux Etats unis. On disposait d'un médicament d'usage facile contre le paludisme, probablement une arme majeure de l'expansion coloniale en Afrique tropicale (19).

En 1880 à Constantine (Algérie), Alphonse Laveran médecin français montra que le paludisme était provoqué par un hématozoaire, un parasite du sang, qu'il nomma *Oscillarium malariae* (Figure 1). Cette découverte permettra à ce

dernier d'être le premier français lauréat de Prix Nobel de médecine en 1907 (15).

Marchiafava, médecin italien, après avoir nié la nature parasitaire du paludisme décrit avec Golgi, Grassi et Feletti, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium falciparum*, ainsi que leurs stades évolutifs: trophozoïtes, schizoïdes et gamétocytes, dans le sang (figure 1) (47).

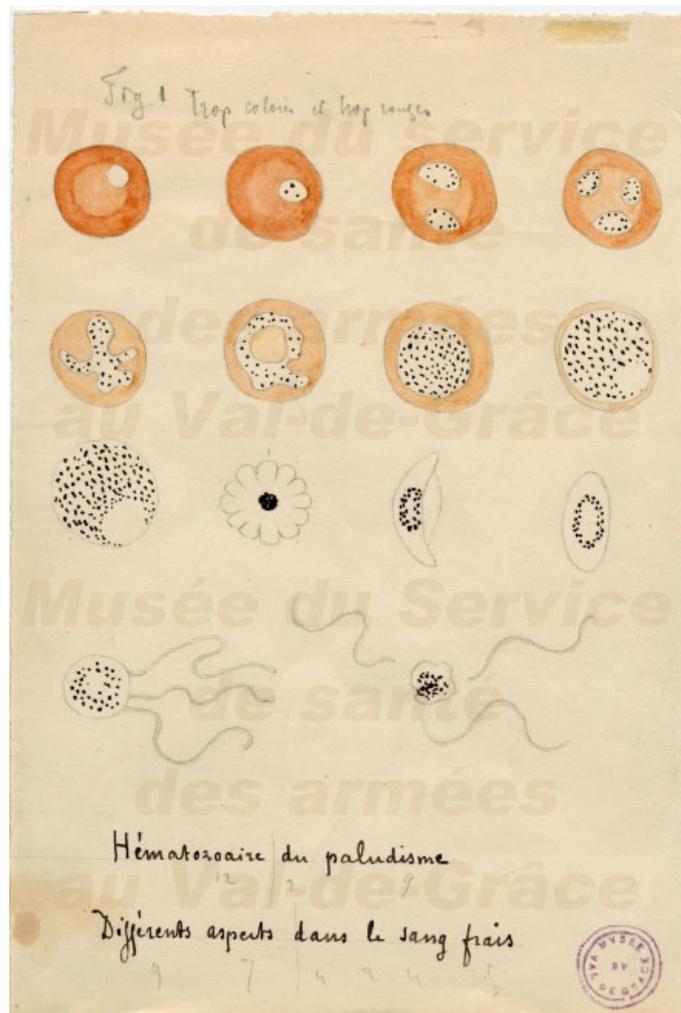


Figure 1: Dessins de Laveran des différents aspects du parasite *Plasmodium* (48)

En 1897 le médecin britannique Ronald Ross fait lui aussi une découverte capitale, en émettant l'hypothèse que le vecteur responsable de la transmission de la maladie pourrait être un moustique, hypothèse confirmée

par le zoologiste italien Giovanni Battista Grassi. Le paludisme n'est donc pas véhiculé par le mauvais air « mala aria » des marais mais transmis d'Homme à Homme par la piqûre un moustique: l'anophèle, occupants privilégiés de ces marais (49).

La quatrième espèce de plasmodies humaines, le *Plasmodium ovale* sera identifiée par l'américain John W.W Stephens en 1922 (49).

Jusqu'au début du 20<sup>ème</sup> siècle, la quinine reste l'unique médicament antipaludéen. Pendant la seconde guerre mondiale, lorsque les sources de quinine d'Indonésie tombèrent aux mains des japonais, la recherche des nouveaux médicaments de synthèse s'intensifia. La chloroquine et les autres amino-4-quinoléines arrivent au début des années 1940. Ces produits, très efficaces et peu toxiques, d'utilisation facile et bon marché furent largement utilisés comme curatifs et prophylactiques dans le monde entier. Parallèlement pour éliminer l'anophèle on pulvérise massivement des insecticides comme le DDT (Dichloro-Diphényl- Trichloroéthane), découvert en 1938 (50).

Grâce à ces nouvelles armes, l'éradication du paludisme paraît possible.

Fort de ses premières victoires contre le paludisme, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lance en 1955 le « programme mondiale d'éradication du paludisme ». L'apparition puis l'extension mondiale d'une chimiorésistance de *Plasmodium* à la chloroquine et de l'anophèle au DDT furent un obstacle majeur au programme d'éradication. En 1972, de nombreux pays supprimèrent les programmes d'éradications au profit de programme de lutte. L'OMS se rallie à ce changement en 1978: il ne s'agit plus alors de viser au niveau mondial à l'éradication du paludisme mais à son contrôle (50).

C'est à la médecine traditionnelle que vient la solution, qui va profondément modifier la prise en charge des patients.

Depuis plus de deux mille ans, les chinois traitent le paludisme par le Qing Hao Shu, un extrait artisanal d'une armoise, *Artemisia annua*. En 1972 des chimistes chinois vont isoler et caractériser le principe actif : L'artémisinine.

Ces découvertes ont valu le prix Nobel de médecine en 2015 à la chercheuse chinoise Tu Youyou.

Vers les années 2000, l'OMS préconise une nouvelle thérapie: Les ACT (*Artemisinin-based Combination Therapy*) qui consiste à combiner l'artémisinine avec un ou deux autres antipaludéens (50).

Historiquement présent dans la presque totalité du monde habité, le paludisme a aujourd'hui disparue d'Europe et d'Amérique du Nord. Cette disparition est principalement due à l'assèchement des marais, au drainage des zones humides, à l'aménagement du territoire et à la pulvérisation de DDT.

Il touche aujourd'hui essentiellement les pays les plus pauvres d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine.

## 2. LES AGENTS DU PALUDISME

Le paludisme est une maladie à trois acteurs: Le parasite, le vecteur et l'Homme. Les trois maillons sont indissociables, l'absence de l'un casse la chaîne et conduit à sa disparition.

L'agent pathogène responsable du paludisme est un protiste (les protistes sont des êtres unicellulaires, possédant un ou plusieurs noyau), appartenant à l'embranchement des apicomplexa (ils ont un complexe apicale unique appelé *conoïde* et la plupart ont un ADN chloroplastique, c'est à dire une origine végétale), à la classe des coccidia (parasites intracellulaires obligatoires), à l'ordre des haemosporida (parasites tissulaires), à la famille des plasmodidae (ils ont besoin de deux hôtes pour faire un cycle complet) et au genre *Plasmodium*.

De toutes les espèces plasmodiales (environ une centaine) seulement cinq espèces sont responsables du paludisme humains, à savoir :

- *Plasmodium falciparum* : espèce la plus fréquente (environ 80% des cas de paludisme), et la plus dangereuse. Elle est responsable des formes

cliniques graves, comme « le neuropaludisme ». *P. falciparum* sévit toute l'année dans les régions équatoriales (climat chaud et humide), par contre il ne survient qu'en période chaude et humide dans les régions subtropicales, car il ne survit (chez son hôte vecteur) qu'à une température supérieure à 18°C (figure 2). Elle est la seule espèce à avoir une phase exo-erythrocytaire inférieur à 15 jours et donc une période d'incubation inférieur à 15 jours.



Figure 2: répartition géographique de *Plasmodium falciparum* (4)

- *Plasmodium vivax*: bien qu'il puisse être retrouvé en Afrique, le risque d'infection est moindre en raison de l'absence du gène codant pour le récepteur DUFFY (de ce fait *P. vivax* ne peut pas infecter les hématies jeunes faute de récepteur membranaire) dans la majorité de la population africaine. Dans ce sens c'est donc essentiellement l'Afrique de l'Est (sujets DUFFY positifs) qui est touché (figure 3). Cependant des chercheurs ont démontré que *Plasmodium vivax* est capable de s'affranchir de sa dépendance à la protéine DUFFY, et peut donc utiliser une autre voie, encore inconnue pour infecter les hématies jeunes. Il se caractérise par sa capacité à former des hypnozoïtes hépatiques (forme quiescente), susceptibles de se réactiver (accès de reviviscence). L'affection par *P.*

*vivax* a été longtemps considérée comme bénigne, mais de plus en plus de décès sont rapportés.

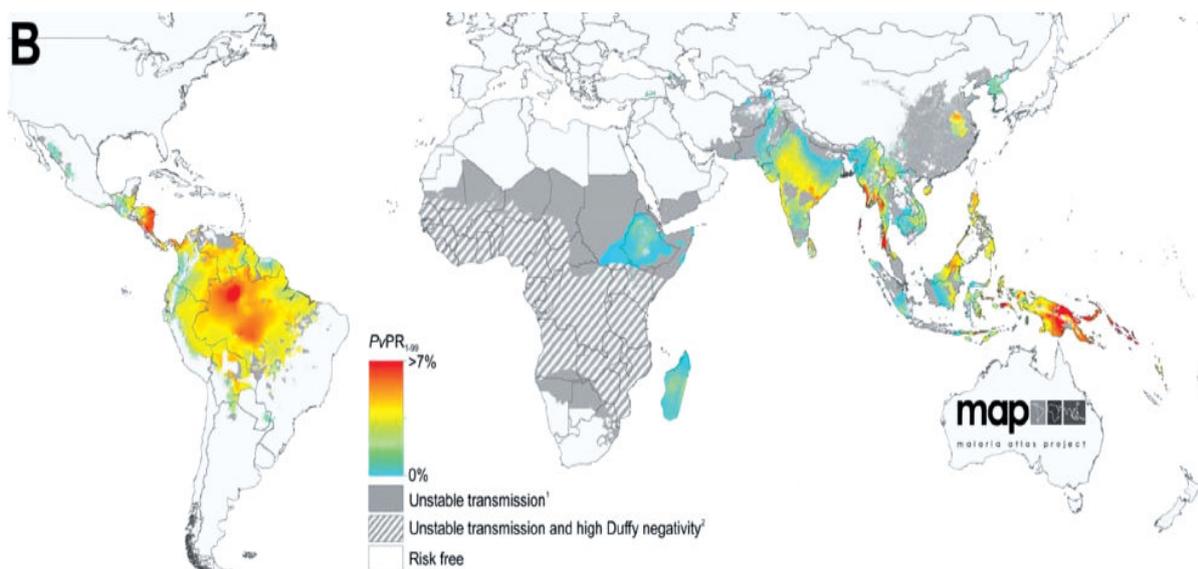


Figure 3: taux de prévalence de *P. vivax* dans le monde (51)

- *Plasmodium ovale*: très proche de *P. vivax*, il possède la capacité à former des hypnozoïtes. Il sévit surtout en Afrique intertropicale, mais aussi dans certaines régions du pacifique. En Afrique, il est présent là où *P. vivax* est absent, car il est capable d'infecter les personnes DUFFY négatifs (Figure 4).



Figure 4: répartition géographique de *Plasmodium ovale*. (4)

- *Plasmodium malariae* : beaucoup plus rare que *P. falciparum* et *P. vivax*, il sévit sur les trois continents par petits foyers (Figure 5). Il a la particularité, dans certaines situations, d'avoir un cycle érythrocytaire à bas bruit, en lysant quelques hématies sans aucun signes cliniques et sans formations de mérozoïtes (4).



Figure 5: répartition géographique de *Plasmodium malariae* (4)

- *Plasmodium knowlesi*: morphologiquement proche de *P. malariae*, il ne sévit qu'en Asie du sud en zones forestières où vivent les singes macaques à queue de cochon et à longue queue (leurs hôtes habituel) et les anophèles (*Anopheles leucosphyrus*) piquant à la fois l'Homme et le singe (Figure 6) (1).

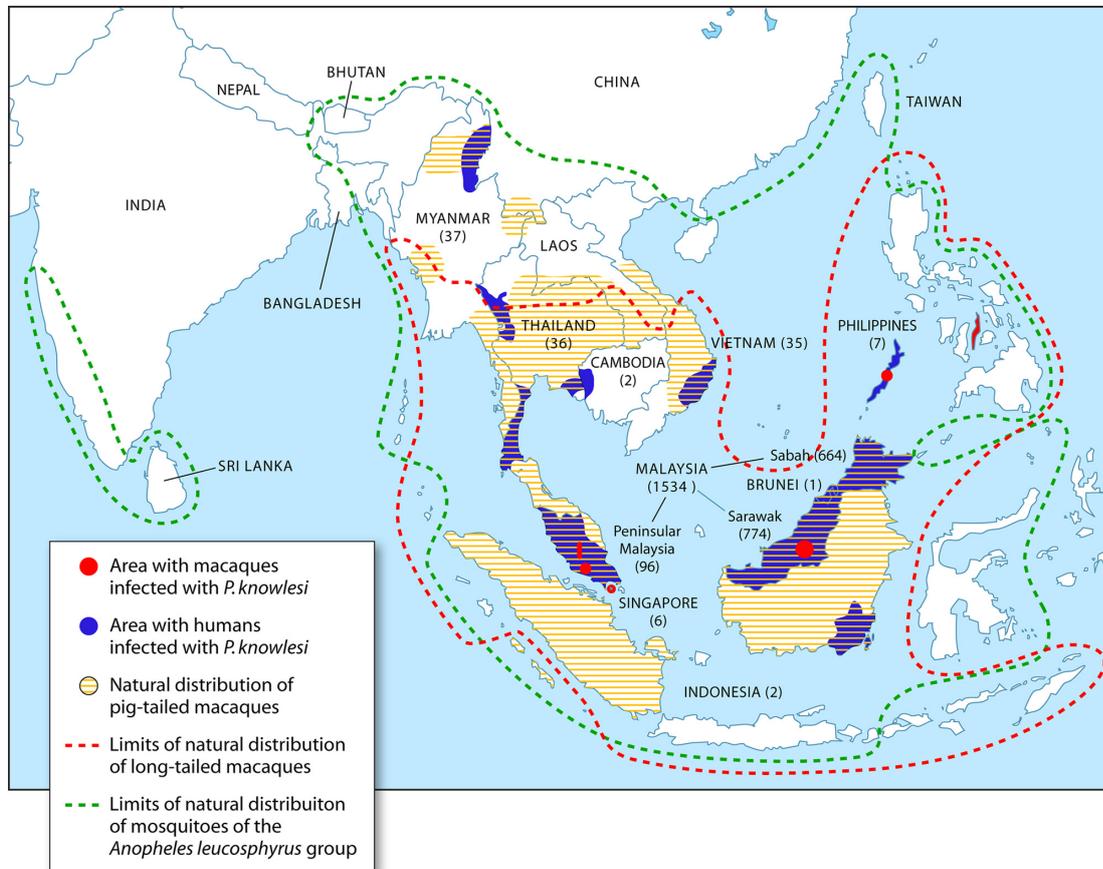


Figure 6: Distribution de *P. knowlesi* et de son vecteur *Anopheles leucosphyryus* (52)

### 3. Epidémiologie

#### 3.1 Le vecteur



Figure 7: anophèle femelle lors d'un repas sanguin (53)

Le vecteur du parasite est un moustique: l'anophèle femelle (Figure 7). Seule la femelle est hématophage, car elle a besoin de sang pour la maturation de ses oeufs. Le mâle se nourrit exclusivement de jus sucrés, et n'est pas de ce

fait un vecteur du paludisme. Les anophèles sont des insectes diptères (à deux ailes), qui présentent quatre stades de développement au cours de leur vie. Les trois premiers stades, dites pré-imaginaux sont **aquatiques** et comprennent les oeufs, larves et les nymphes (Figure 8). Le dernier stade, adulte ou imago est **aérien** (Figure 8) (41).

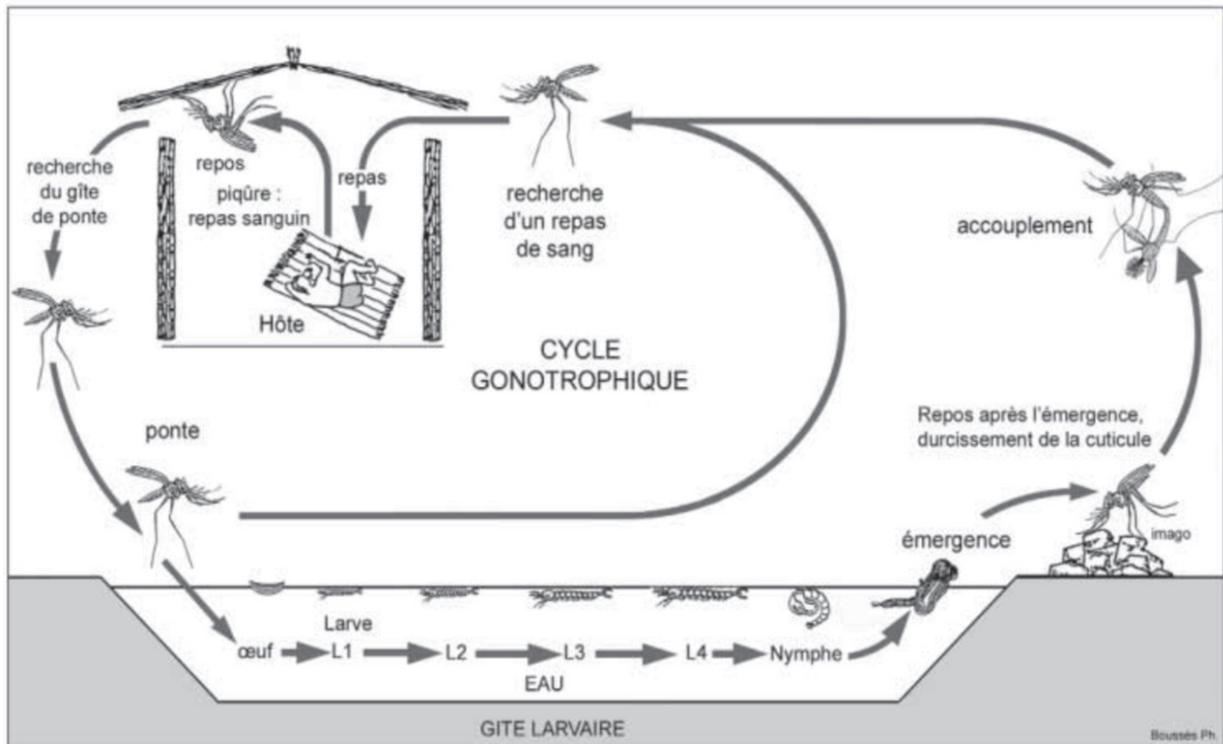


Figure 8: cycle biologique de l'anophèle femelle (41)

Une ponte d'anophèle est composée habituellement de 50 à 300 œufs. Ils sont pondus en vol sur la surface de l'eau (Figure 8) et éclosent dans les 48 heures. Ce délai est allongé lorsque la température diminue. Les gîtes de pontes varient selon l'espèce, les anophèles peuvent ainsi se développer dans: les eaux douces ou saumâtres (teneur en sel sensiblement inférieure à celle de l'eau de mer), les sites ensoleillés ou zone ombragées, les eaux stagnantes ou dans les eaux courantes (petites ou grandes rivières), dans les gîtes naturels comme les marais ou dans les gîtes anthropiques comme les citernes. (41)

Une même espèce peut coloniser différents types de biotopes (lieu de vie), on parle alors d'une espèce ubiquiste, et un même biotope peut abriter plusieurs espèces anophéliennes (41).

**Les oeufs** d'anophèles ne résistent pas à la dessiccation et à des températures supérieures à 40°C.

**Les larves** (quatre stades larvaires) vivent dans l'eau, s'alimentent, subissent des mues (trois mues) qui permettent l'accroissement de la taille de la larve, et respirent l'air atmosphérique. La durée de vie larvaire est d'une à deux semaines selon les espèces et les conditions écologiques.

**La nymphe**, dernier stade de la vie pré-imaginale et de la **phase aquatique**, respire l'air atmosphérique mais ne s'alimente pas, elle est donc résistante aux insecticides d'ingestions. Sa durée de vie est courte et dépend de la température, un à deux jours généralement, cinq jours maximum.

Larves et nymphes ont donc cette particularité biologique de vivre dans l'eau mais d'avoir une respiration aérienne, cette particularité biologique est utilisée dans la stratégie de lutte anti larvaire, qui consiste à asphyxier les larves et nymphes en leur empêchant d'atteindre la surface pour respirer (cf chapitre 8.4).

**Dans sa phase aérienne**, l'anophèle adulte aura deux comportements principaux: l'alimentation et la reproduction, qui sera accompagné chez la femelle de la dispersion à la recherche successive de l'hôte vertébré pour le repas sanguin, du site de repos et du gîte de ponte (Figure 8). L'ensemble de ces comportements, observés uniquement chez la femelle puisque le mâle n'aura comme principaux comportements que l'alimentation et la reproduction, constitue le « cycle gonotrophique » (41).

Il existe plus de 500 espèces d'anophèles. Leur répartition géographique est quasi mondiale à l'exception des zones polaires (Canada, Islande, nord de la Sibérie ...), de certaines îles du pacifique (Polynésie française et la Nouvelle-Calédonie), et de quelques îles de l'océan indien (les Seychelles, Rodrigue et Kerguelen). Leur distribution peut être locale ou régionale, c'est l'exemple d'*A. gambiae* vecteur majeur du paludisme en Afrique sub-saharienne, mais aucune espèce n'a de distribution cosmopolite (ne peut coloniser plusieurs continent) (40).

Toutes les espèces d'anophèles ne sont pas capables de transmettre le paludisme, seulement 70 espèces environ assurent la transmission du

paludisme. Parmi elles, 41 espèces sont considérées comme des vecteurs ayant un impact majeur de santé publique. Sur ces 41 espèces, 16 se trouvent en Asie (Figure 9).

<b>Anopheles : Vecteurs et complexes d'espèces par région biogéographique</b>	
<b>Amérique</b>	<b>Asie</b>
<i>An. albimanus</i> √ <i>An. albitarsis</i> √* <i>An. aquasalis</i> √ <i>An. benarocchi</i> * <i>An. crucians</i> * <i>An. cruzii</i> * <i>An. darlingi</i> √ <i>An. freeborni</i> √ <i>An. marajoara</i> √ <i>An. nuneztovari</i> √* <i>An. pseudopunctipennis</i> √ <i>An. quadrimaculatus</i> √	<i>An. aconitus</i> √ <i>An. annularis</i> √* <i>An. balabacensis</i> √ <i>An. barboristris</i> √* <i>An. culicifacies</i> √* <i>An. dirus</i> √* <i>An. flavirostris</i> √ <i>An. fluviatilis</i> √* <i>An. gigas</i> * <i>An. lesteri</i> √ <i>An. leucosphyrus</i> √* <i>An. lindesayi</i> * <i>An. maculatus</i> √ <i>An. minimus</i> √* <i>An. nivipes</i> * <i>An. sinensis</i> √ <i>An. stephensi</i> √ <i>An. subpictus</i> √* <i>An. sundaicus</i> √*
Total vecteurs : 9 (22%) Total complexes : 5 (21%)	Total vecteurs : 16 (39%) Total complexes : 12 (50%)
<b>Europe &amp; Moyen-Orient</b>	<b>Australo-Pacifique</b>
<i>An. atroparvus</i> √ <i>An. claviger (Anopheles)</i> * <i>An. labranchiae</i> √ <i>An. messeae</i> √ <i>An. sacharovi</i> √ <i>An. sergentii</i> √ <i>An. superpictus</i> √	<i>An. annulipes</i> * <i>An. farauti</i> √* <i>An. koliensis</i> √ <i>An. lungae</i> * <i>An. punctulatus</i> √
Total vecteurs : 6 (15%) Total complexes : 1 (4%)	Total vecteurs : 3 (7%) Total complexes : 3 (12%)
<b>Afrique</b>	
<i>An. arabiensis</i> √ <i>An. funestus</i> √ <i>An. gambiae</i> √* <i>An. marshallii</i> * <i>An. melas</i> √ <i>An. merus</i> √ <i>An. moucheti</i> √ <i>An. nili</i> √*	TOTAL VECTEURS : 41  TOTAL COMPLEXES : 24
Total vecteurs : 7 (17%) Total complexes : 3 (12%)	√ Vecteur majeur du paludisme - * Complexe d'espèces.

Figure 9: distribution des anophèles par région biogéographie (40)  
Selon la population anophélienne, la femelle peut être anthropophile (ont une préférence pour effectuer leur repas sanguin sur l'Homme, Figure 8) ou

zoophile (préférence pour l'animal), endophage (qui se nourrit à l'intérieur d'une habitation) ou exophage (qui se nourrit à l'extérieur), endophile (se repose à l'intérieur des maisons) ou exophile. Les espèces anthropophiles et endophiles sont les plus dangereuses. De ce fait, la lutte anti vectorielle sera donc à adapter en fonction du comportement de la population anophélienne. Par exemple, les aspersions intradomiciliaires ne seront de peu voir d'aucune utilité contre les populations anophéliennes exophiles.

Les anophèles piquent essentiellement la nuit, plus précisément entre le coucher et le lever du soleil (entre 18h et 6h). Le vol est silencieux, et la piqûre est indolore. Ils se dispersent peu autour de leurs gîtes larvaires (Par exemple, *A gambiae* aurait une dispersion de l'ordre de 350 à 600 m en moyenne selon plusieurs études menées en Afrique), parfois ils se laissent entrainer par les vents, ou transporter en automobile, en bateau ou en avion, c'est ce qu'on appelle « la dispersion passive » (41).

### 3.2 Impact du paludisme dans le monde

Le paludisme est la première maladie parasitaire au monde. Selon l'OMS, près de la moitié de la population mondiale est exposée au risque du paludisme. En 2016, le nombre de cas de paludisme était estimé à 216 millions et 445 000 décès. Les enfants de moins de cinq ans vivant en Afrique subsaharienne payent le plus lourd tribut, puisque ils représentent plus de 70% des décès. Pourtant le paludisme est une maladie que l'on peut prévenir et traiter (13).

En 2016 le paludisme sévissait dans 91 pays et territoire, principalement en Afrique, en Asie et en Amérique, contre 108 en 2000 (Figure 10). C'est toujours l'Afrique subsaharienne qui supporte le fardeau du paludisme avec 90% des cas de paludisme et 92% des décès survenus dans 13 pays de cette région (13).

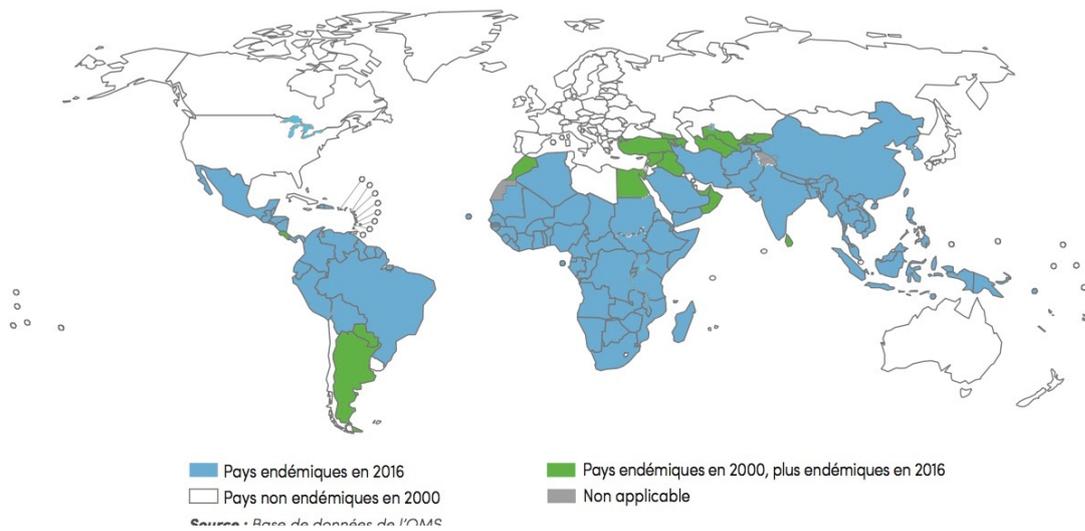


Figure 10: pays endémique en 2000 et 2016 (42)

Le paludisme n'est pas seulement un problème de santé, c'est aussi un problème de développement. Selon la Banque mondiale, il provoque une perte de productivité de 12 milliards de dollars par an en Afrique. Il est à la fois la cause et la conséquence de la pauvreté dans les pays les plus touchés. Il maintient en état de pauvreté les pays et les ménages (Figure 11) .

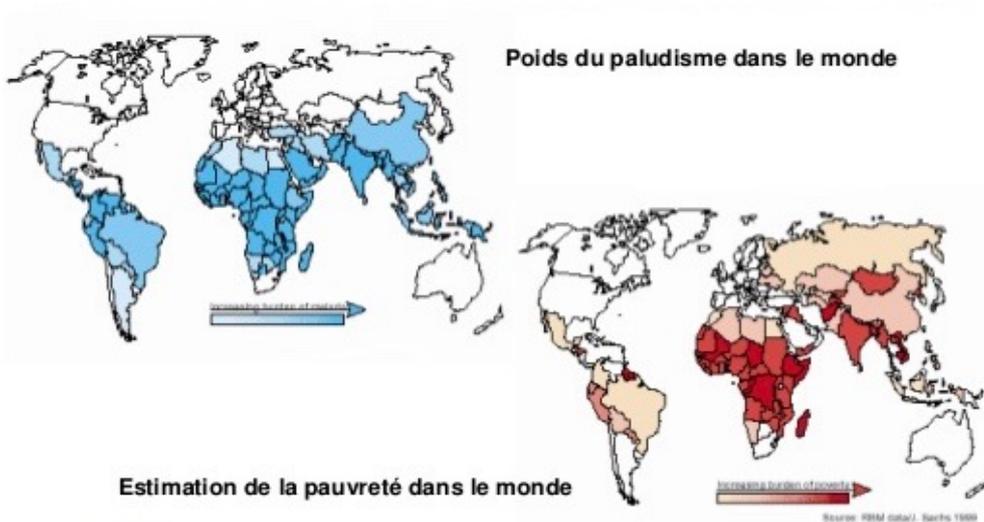


Figure 11: lien entre paludisme et pauvreté (54) ; En bleu est représentée l'impacte du paludisme dans le monde et en rouge celui de la pauvreté.

#### 4. Cycle évolutif des Plasmodium spp

Rappelons que *Plasmodium* est un parasite (organisme vivant qui vit au dépens d'un autre organisme vivant, appelé *hôte*) et qu'il appartient à l'embranchement des *Apicomplexae* qui ont généralement un cycle biologique indirecte et nécessite plusieurs hôtes.

Pour *Plasmodium*, le cycle se déroule successivement chez deux hôtes (Figure 12 et 13) :

- **Chez l'homme** (ou animal), qui est l'**hôte intermédiaire**, s'effectue la multiplication asexuée (ou schizogonique) des plasmodies. Au cours de la piqûre, l'anophèle femelle injecte avec sa salive le *Plasmodium* sous forme de **sporozoïtes** (une dizaine, voir une centaine) qui ne restent dans la circulation sanguine qu'une demi-heure. Ils atteignent rapidement le foie (premier organe touché) où s'effectue la première phase, la phase hépatique ou exo-érythrocytaire, c'est la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique. Dans les hépatocytes, les **sporozoïtes** portent désormais le nom de **cryptozoïtes**. Ils vont alors subir une multiplication intense pendant plusieurs jours, aboutissant à la formation d'un **schizonte**, appelé aussi **corps bleu**, car basophile et volumineux, contenant quelques milliers de noyaux, déformant l'hépatocyte hôte et repoussant son noyau en périphérie. En cas d'infestation par *P. vivax* ou *P. ovale*, les **cryptozoïtes** peuvent soit se multiplier et devenir des **schizontes** ou bien rester quiescent dans le foie pendant plusieurs mois voire plusieurs années, ils sont en « hypnose », d'où leur nom « **hypnozoïtes** ». Ils sont responsable des récurrences de paludisme plusieurs mois ou plusieurs années après le premier accès palustre. Après quelque jours, l'éclatement du **schizonte** libère environ 30 000 **mérozoïtes** (forme infectante pour les érythrocytes) qui, pour la plupart quittent le foie pour rejoindre la circulation sanguine; débute alors la deuxième phase, la phase érythrocytaire. Les **mérozoïtes**

pénètrent, en partie, via la protéine DUFFY pour *P. vivax*, ou par d'autres liaisons récepteur/ligand pour les autres espèces de *Plasmodium*, dans les érythrocytes et se transforment en **trophozoïtes**, puis en **schizontes**, qui se chargent de pigment malarique résultat de la dégradation de l'hème. Ce cycle érythrocytaire dure 24 heures pour *P. knowlesi*, 48 heures pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum* et 72 heures pour *P. malariae*. Il se termine par l'éclatement des **schizontes** et la libération des **mérozoïtes** qui vont parasiter des hématies saines et effectuer un nouveau cycle érythrocytaire. Après plusieurs cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation accompagnée d'une différenciation sexuée et se transforment en **gamétocytes** mâles et femelles qui, ne pouvant évoluer chez l'Homme, restent bloqués en prophase 1 de la méiose (Figure 12 et 13) (1).

- **Chez l'anophèle femelle**, qui est l'**hôte définitif**, s'effectue le cycle sexué (ou sporogonique) des plasmodies. Lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, l'anophèle femelle absorbe toutes les formes de *Plasmodium* présentes dans le sang, mais seuls les **gamétocytes** assurent la poursuite du cycle chez le moustique. Dans la demi-heure suivant leur ingestion dans l'estomac du moustique, les **gamétocytes** (mâles et femelles) subissent une activation (passage à une forme sphérique) et sortent de la membrane plasmique de l'érythrocyte qu'ils parasitaient. Le **gamétocyte** mâle se transforme en plusieurs **gamètes** par exflagellation, alors que le **gamétocyte** femelle évolue en un seul **gamète** par expulsion de corpuscules chromatiniens. La fécondation a lieu dans l'heure qui suit l'ingestion, avec l'entrée du noyau du gamète mâle dans celui de la femelle, suivit de la fusion des deux noyaux. Neuf à 24 heures après le repas, le **zygote diploïde** va se différencier en **ookinète** (oeuf mobile), qui traverse la paroi de l'estomac du moustique et se fixe au niveau de sa face externe formant l'**oocyste** (oeuf encapsulé, lieu où s'effectue la sporogonie). Situé sous la membrane basale stomacale, l'**oocyste** va grossir et entreprendre une série d'endomitoses synchrones qui vont produire les **sporoblastes**,

puis les **sporozoïtes** (forme infectante pour l'Homme). Ces derniers quittent l'oocyste, soit individuellement grâce à des petite perforation de la paroi de l'oocyste , soit massivement suite à une rupture importante de cette paroi et rejoignent alors les glandes salivaire de l'anophèle qui constituent un environnement très favorables aux **sporozoïtes** (Figure 12 et 13) (41).

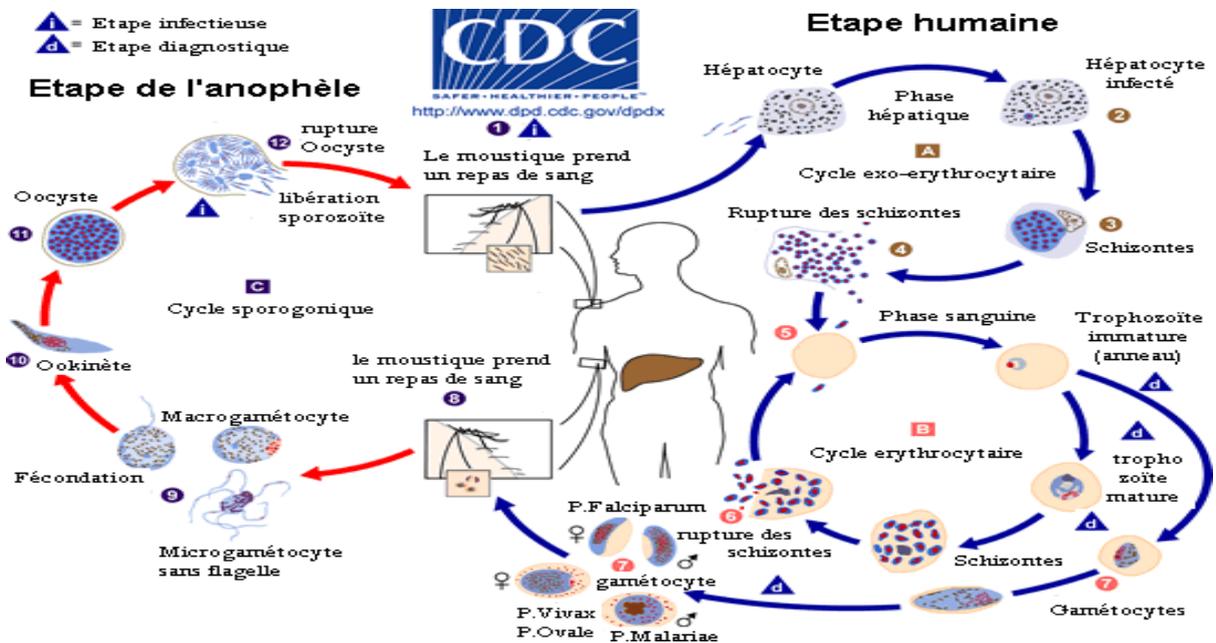
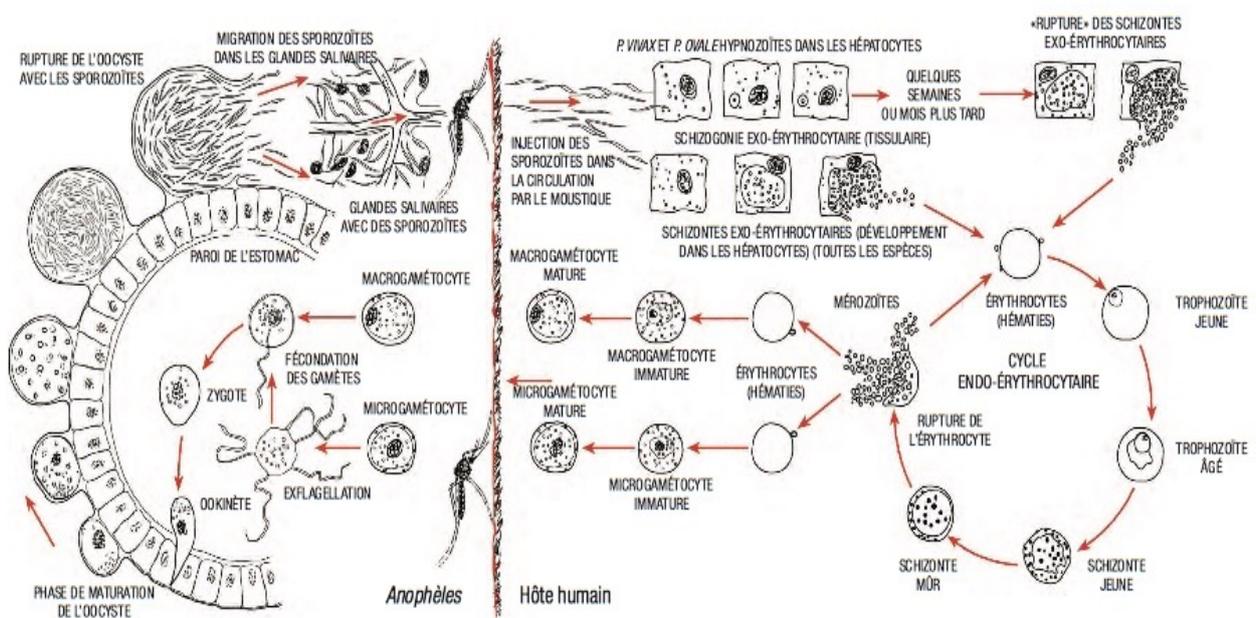


Figure 12 et 13 : cycle de vie des *Plasmodium spp* (41 et 55)

## 5. Manifestations cliniques

Tout commence par la piqûre d'un anophèle femelle infecté par des formes sporozoïtes.

**La durée d'incubation** (le délai entre la piqûre du moustique infecté et l'apparition des premiers signes cliniques), qui correspond à la phase hépatique du parasite, dépend de l'espèce en cause, elle est inférieure à 15 jours pour *Plasmodium falciparum*, et supérieur à 15 jours pour les quatre autres espèces.

Puis apparaît la **phase d'invasion**, période pendant laquelle le parasite se multiplie dans le sang pour atteindre une densité clinique suffisante. Elle est marquée par l'apparition d'une **fièvre progressivement croissante qui devient continue**, souvent accompagnée d'une altération de l'état général avec des **myalgies** (douleurs musculaires), **céphalées** (maux de tête) et **troubles digestifs** (1,4).

On observe parfois un bouquet d'herpès labial. Ces symptômes ne sont pas spécifiques du paludisme, l'examen clinique étant le plus souvent normal à ce stade (le foie et la rate ne sont pas palpables), il existe donc un risque de passer à côté du diagnostic ou d'un retard de diagnostic.

Enfin s'installe la **phase d'état**, qui correspond au rythme de croisière de la maladie. Elle s'exprime par des crises appelées **accès palustres**, ces dernières correspondent à une synchronisation du cycle erythrocytaire des parasites, qui se multiplient, envahissent et lysent les hématies en même temps. Elles durent de 6 à 10h, et connaissent trois périodes successives:

- **Période froide** : frissons violents et chaire de poule qui durent de 15 minutes à une heure, le malade se blottit sous ses draps avec une température qui peut atteindre 39°C (1, 4).
- **Période chaude**: la température monte et peut dépasser les 40°C, la peau est sèche et brûlante et le malade rejette ses draps; c'est le moment où se

termine la schizogonie des formes asexuées et débute l'éclatement des érythrocytes qui les contiennent; maux de tête, soif, vomissements, convulsions chez les enfants, marquent cette période qui dure deux heures ou plus (1, 4).

- **Période de repos:** la température s'effondre brusquement, induisant parfois une hypothermie, des sueurs profuses baignent le malade. Une sensation de bien être et d'euphorie surviennent, concluant la crise (1, 4).

Le rythme des accès est différent suivant l'espèce plasmodiale: tous les deux jours lorsque la schizogonie est de 48 heures et réalise alors une fièvre tierce pour *P. vivax*, *P. ovale*, et parfois *P. falciparum*, tous les trois jours pour une schizogonie de 72 heures et détermine une fièvre quarte, chez *P. malariae*, tous les jours pour *P. knowlesi*, aussi parfois pour *P. falciparum* lors d'une primo-infection, ce qui accentue sa dangerosité. Cette périodicité n'est pas souvent respectée (1, 4).

Il faut différencier les **accès palustres simples**, qui comprennent: l'accès palustre de primo-invasion, l'accès intermittent, de l'**accès palustre grave** (1, 4).

## 5.1 Accès palustre simple

### 5.1.1 Accès de primo-invasion

Egalement appelé **accès primaire**, il s'agit de l'inoculation de sporozoïtes (forme infestante du parasite) à un sujet neuf, non immun c'est à dire les enfants à partir de 6 mois et les voyageurs (1, 4). La primo-infection est rare chez les enfants de moins de cinq mois, par contre à partir de 6 mois tout sujet peut présenter et jusqu'à la fin de sa vie des infections primaires.

Dans l'accès primaire, on observe toutes les étapes décrites ci-dessus (incubation, phase d'invasion, et phase d'état), son évolution est souvent favorable même sans traitement dans le cas:

- De *P. vivax*, qui a une pathogénicité réduite à courte terme à cause de sa faible charge parasitaire.
- De *P. ovale*, qui est assez fugace et disparaît rapidement dans le sang

- De *P. malariae*, dont la primo-invasion est souvent muette, il persiste très longtemps dans le sang avec une charge parasitaire faible

**Mais un accès dû à *P. falciparum*, peut à tout moment se transformer en accès palustre grave, mortel sans traitements.**

### 5.1.2 Accès intermittent

On y inclut la **rechute**, un accès provoqué par le développement d'un hypnozoïte, après une quiescence plus ou moins longue. Elle est due à *P. vivax* ou *P. ovale* et la **reviviscence**, un accès qui résulte de la multiplication d'un parasite qui se trouvait déjà dans le sang à une densité infraclinique. Elle est le fait de *P. malariae*, beaucoup plus rarement de *P. falciparum*.

Les rechutes et reviviscence présentent des tableaux cliniques similaires à l'accès primaire mais les symptômes sont souvent moins sévères.

### 5.2 Accès palustre grave

Il est principalement dû à une infestation par *P. falciparum*, il se définit par la mise en évidence clinique ou au laboratoire du dysfonctionnement d'un organe vital. Pour aider au diagnostic d'un accès palustre grave, l'OMS a défini des critères clinique et biologiques de gravités résumés dans le tableau 1. En zone endémique, **il survient préférentiellement chez des sujets non immuns, c'est à dire les jeunes enfants, les femmes enceintes et les voyageurs**. Sans que l'on comprenne pourquoi, a même niveau d'infection et d'immunité apparent, certains individus échappent à cette forme maligne (1).

<b>Troubles de la conscience</b>	Score de Glasgow modifié $\leq 9$ chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de Blantyre $\leq 2$ chez le petit enfant
<b>Convulsions répétées</b>	Plus de deux épisodes en 24 heures
<b>Prostration</b>	Faiblesse généralisée, de sorte que le patient est incapable de s'asseoir, de se tenir debout ou de marcher sans assistance.

Détresse respiratoire	Définition clinique
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine > 50µmol/L)
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mmHg chez l'adulte TAS < 50 mmHg chez l'enfant
Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	
Anémie normocytaire grave	Adulte : Hb < 7g/dL ou Hématocrite <20% Enfant : Hb <5g/dL ou Hématocrite <15%
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L ou < 40mg/dl
Acidose métabolique	pH < 7,35 ou bicarbonates < 15mmol/L
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5mmol/L
Hyperparasitémie	> 4% / sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatinémie > 265µmol/L après réhydratation Ou diurèse < 400ml/24H chez l'adulte (<12ml /kg/24H chez l'enfant)

Tableau 1: critères de gravité selon l'OMS (4)

Il débute soit progressivement, soit brutalement:

- **A début progressif, chez l'adulte le plus souvent**, Il est marqué par l'installation d'une fièvre accompagnée des symptômes décrits lors de l'accès de primo-invasion, mais l'examen clinique attentif peut révéler une note neurologique, (intensité des céphalées ou prostration, c'est à dire une faiblesse généralisée qui rend le patient incapable de s'asseoir, de se tenir debout, ou de marcher sans assistance) qui augure mal de l'évolution.

- **A début brutal**, il foudroie un sujet en pleine santé, souvent **un jeune enfant** qui, en quelques heures convulse et sombre dans un coma fébrile (1).

Dans la **phase d'état**, on observe une fièvre quasi constante, associée à des troubles neurologiques dans le cas de l'**accès pernicieux (ou neuropaludisme)**, ou a d'autres manifestations de défaillance viscérale dans le cas d'un **accès palustre grave autre que le neuropaludisme**.

### 5.2.1 Accès pernicieux ou neuropaludisme

Différentes hypothèses ont été formulées pour expliquer sa physiopathologie, deux hypothèses probablement complémentaires sont actuellement retenues à savoir: l'obstruction des capillaires cérébraux par des hématies parasitées due à un phénomène de cytoadhérence responsable de la réduction du flux cérébral. Les hématies parasitées développent à leur surface des protéines malariques responsables de l'adhésion cellulaire des hématies parasitées aux hématies non parasitées (formation de rosette) et aux cellules endothéliales des capillaires cérébraux. Et l'intervention des cytokines pro-inflammatoire (TNF, IL2, INF) produits en cascade au cours du neuropaludisme (118).

- Chez l'enfant, **la fièvre** est souvent le **premier symptôme**, elle peut atteindre les 41°C, ce qui est alors un mauvais pronostic. Suivent ensuite des troubles digestifs (vomissement, diarrhée) et souvent un refus de s'alimenter et de boire. **Les convulsions** constituent le **deuxième signe fréquent**, il faut distinguer une simple convulsion hyperpyrétique des convulsions d'un accès pernicieux. Dans ce dernier cas, **une perte de conscience (coma) après les convulsions** persiste plus de 30 minutes après la crise convulsive. **Cette triade**, associant **fièvre, convulsion et coma** survient le plus souvent de manière brutale, chez un enfant en pleine santé apparente. Le coma est calme et hypotonique. En cas de coma profond, les réflexes cornéens peuvent être anormaux, chez certains enfant on observe un opisthotonos (contracture généralisée, Figure 14) prononcé, pouvant évoquer un diagnostic erroné de tétanos ou méningite (2).

Cinq à 30 % des enfants qui survivent à un neuropaludisme ont des séquelles neurologiques (2).



Figure 14: enfant atteint d'un neuropaludisme en opisthotonos (2)

- Chez l'adulte, il survient généralement après une phase d'incubation de 5 à 10 jours avec une hyperthermie, des céphalées, myalgies et douleurs abdominales. Dans la phase d'état (une fois le neuropaludisme bien installé), en plus des troubles de la conscience qui sont de profondeur très variable (les états délirants sont plus fréquents que les véritables coma), on observe un syndrome de défaillance polyviscérale avec un ictère quasi-constant (37).

### 5.2.2 Accès palustre grave autre que le neuropaludisme

La présence d'une des manifestations indiquées dans le tableau 1 définit l'accès palustre grave, qui doit être traité comme un neuropaludisme. Seuls l'ictère isolé et l'hyperparasitémie isolée ne sont pas toujours indicatifs d'un accès grave. L'intensité de la parasitémie n'est pas toujours corrélée à la gravité des signes, mais une parasitémie supérieure à 4% chez un sujet non immun est de mauvais pronostic (1).

### 5.3 Autres complications

Il existe d'autres formes sévères du paludisme qui ne sont pas classées dans les accès palustres graves:

- ▶ **Paludisme viscéral évolutif (PVE):** bien qu'en principe les quatre autres espèces peuvent en être la cause, il est principalement dû à une infestation par *P. falciparum*. Il survient préférentiellement en zone d'endémie chez l'enfant ou l'adulte non prémunie, soumis à des infections palustres répétées (3). Il se caractérise par une anémie importante avec pâleur, dyspnée, asthénie, souffle anorganique et œdèmes, une splénomégalie importante, une fièvre et chez l'enfant un retard staturo-pondéral (4). Malgré la parasitémie qui peut être très faible, la recherche d'hématozoaires et la sérologie sont souvent positives avec un taux d'IgG très élevé (3). Sous traitement antipaludique, la guérison est lente mais spectaculaire (1).
- ▶ **Splénomégalie palustre hyperimmune (SPH):** comme le paludisme viscéral évolutif, il s'agit d'une forme chronique du paludisme, par contre elle s'observe plus volontiers chez l'adulte. On observe aussi une absence de fièvre, une recherche d'hématozoaires négative et une sérologie antipalustre positive avec un titre très élevé d'IgM (3). La splénomégalie est due à la réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononucléés par des complexes immuns circulants (4).
- ▶ **Fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH):** elle n'est pas une complication directe du paludisme, mais seulement un syndrome lié au paludisme dû à une réaction immuno-allergique suite à une prise de quinine ou autres molécules de structure chimique apparentée. Devenue exceptionnelle, elle survient chez des européens expatriés en zone endémique, prenant irrégulièrement des traitements par la quinine ou autres molécules apparentées (1). Le début est brutal, avec des lombalgies, pâleur, fièvre élevée. Ensuite, on observe un ictère, une hémoglobinurie macroscopique due à une hémolyse intravasculaire aiguë, confirmée par l'anémie et l'insuffisance rénale, d'où les urines « rouge porto » (1). Le pronostic est sévère avec une mortalité de 20%, chez une personne qui a fait une fièvre bilieuse hémoglobinurique, la quinine et les molécules de structure chimique apparentée (méfloquine, halofantrine) sont contre indiquées (3).

- **Néphrite quartane** : c'est une complication rare, qu'on observe chez l'enfant exposé à des infestations par *P. malariae*. Il s'agit d'une néphropathie glomérulaire chronique de l'enfant, elle évolue malgré le traitement (antipaludique et corticoïde) plus ou moins rapidement vers l'insuffisance rénale terminale (3, 4).

## 6. Population à risque et facteurs protecteurs

### 6.1 Population à risque

Nous ne sommes pas égaux devant le paludisme, certains groupes dans la populations ont un risque plus élevé que d'autre de contracter le paludisme, mais aussi de passer rapidement de l'accès palustre simple à l'accès palustre grave. Dans cette population à risque on retrouve:

- **Les femmes enceintes** : la grossesse est un état physiologique au cours duquel on observe une dépression transitoire de l'immunité maternelle afin de favoriser le développement de l'allogreffe foetale. Cet état favorise la susceptibilité des femmes enceintes aux infections comme le paludisme (5). Le paludisme est plus grave et plus fréquent pendant la grossesse, provoquant une importante morbidité et mortalité maternelle, foetale et périnatale (6). Sa gravité dépend de l'espèce plasmodiale mais aussi de l'état immunitaire de la mère, qui est fonction du taux d'endémicité paludéenne de la région concernée. En effet, les stimulations antigéniques répétées dues aux piqûres continues de moustique infectés entraînent un certain degré d'immunité (6).

Chez la femme vivant en zone endémique, la grossesse s'accompagne d'une diminution de l'immunité acquise, surtout chez la femmes primigeste. La séquestration des hématies parasités dans le placenta (important réservoir du parasite) est à l'origine du faible poids de naissance des enfants nés de mère impaludées. Le paludisme va aussi aggraver l'anémie gravidique. L'anémie maternelle et le faible poids de naissance restent les principales complication du paludisme chez la femme enceinte immunisée, car du fait une certaine immunité résiduelle, le paludisme reste assez souvent latent (6).

Chez la femme non immunisée, c'est à dire la touriste occidentale, ou la femme originaire d'une zone endémique mais ayant vécu plusieurs années dans une zone non endémique, les symptômes classiques du paludisme sont accentués, les accès fébriles peuvent provoquer un avortement en début de grossesse ou un accouchement prématuré en fin de grossesse. En l'absence de diagnostic et de traitement rapide, le pronostic est réservé pour la mère et le fœtus avec 10 à 15% d'évolution vers la perniciosité et une mortalité qui atteint alors les 50% (1).

▸ **Les nourrissons et enfants de moins de 5 ans** : les accès palustre sont rares chez les nourrissons de moins de six mois, en raison de divers mécanismes de protection plus ou moins contesté, notamment la présence d'un fort taux d'hémoglobine foetale chez le nourrisson et le passage d'anticorps anti-plasmodiaux de la mère à l'enfant (7). Pour les enfants de moins de 5 ans, leur immunité étant incomplète, ils représentent l'un des groupes les plus vulnérables. Selon l'OMS ils représentent 70% des décès imputable au paludisme dans le monde en 2015. En zone d'endémie, le paludisme à *P. falciparum*, conduit souvent à l'accès palustre grave avec anémie grave chez les enfant de moins de 2 ans, ou au neuropaludisme pour les enfants de 2 à 5 ans (1). En général, à partir de 5 ans, on observe l'acquisition progressive d'un état de prémunition qui fait diminuer le risque d'accès palustre grave (4).

## 6.2 Facteurs protecteurs

Il existe deux types de mécanismes protecteurs, l'immunité naturelle et l'immunité acquise.

### 6.2.1 Immunité acquise

Il s'agit de mécanisme immunologique spécifique d'espèce et acquis secondairement à une primo-infection par le parasite (8). Pour le paludisme, cette immunité est **progressivement acquise**, elle est **éphémère** car disparaît en 12 à 24 mois chez le sujet immun qui quitte la zone d'endémie mais aussi chez la femme enceinte au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, **incomplète** car le développement de la cette immunité n'empêche pas le

portage des parasites, elle va limiter la charge parasitaire sans stériliser le réservoir de parasite. Cette immunité est appelée « **prémunition** ». L'ensemble des mécanismes impliqués dans la « **prémunition** » ne sont pas encore élucidés et cette « **prémunition** » reste un phénomène que l'on ne peut toujours pas mesurer. Par contre, on sait qu'en zone d'endémie stable, la sensibilité du sujet au paludisme diminue avec l'âge. Passé l'âge de 5 ans, les accès palustres graves sont rares, à partir de 10 à 15 ans les accès simples deviennent de plus en plus bénins. On peut donc voir une corrélation entre cette diminution de la sensibilité au paludisme et l'acquisition progressive de cette immunité. La « **prémunition** » est entretenue par les stimulations antigéniques dues aux piqûres infectantes que subit le sujet (9).

### 6.2.2 Immunité naturelle

C'est un processus physiologique qui entraîne l'impossibilité de l'agent infectieux à pénétrer ou à se développer dans l'hôte. Elle ne nécessite pas de contact préalable entre l'hôte et le parasite et implique des mécanismes très divers pouvant inclure des processus immuns non spécifiques (10).

La fréquence élevée des anomalies des érythrocytes dans les populations exposées au paludisme illustre l'existence du phénomène de résistance naturelle au paludisme chez l'Homme. Cette corrélation géographique entre la répartition du paludisme et certaines anomalies de l'hémoglobine ou des érythrocytes confortent l'hypothèse que le paludisme a pu sélectionner des gènes conférant une résistance aux individus qui en sont porteurs (10).

Ces facteurs génétiques affectant la physiologie des érythrocytes, qui confèrent une résistance au paludisme peuvent être classés en deux groupes; il y'a ceux qui provoquent des anomalies structurelles de l'hémoglobine et ceux qui provoquent des anomalies de la membrane érythrocytaire.

Pour les anomalies structurelles de l'hémoglobine on peut citer:

- **La drépanocytose:** anomalie génétique de l'hémoglobine, généralement létale avant l'âge adulte sous sa forme homozygote mais bien supportée par les hétérozygote. Elle s'est maintenue à des fréquences élevées parmi les populations où sévit le paludisme. On a constaté que les sujets

hétérozygotes présentaient 10 fois moins de risque de développer un paludisme grave (10).

- **La thalassémie:** affection héréditaire caractérisée par une diminution de la synthèse de l'une ou l'autre des deux chaînes de l'hémoglobine, sans qu'il y ait en général d'anomalie structurelle de ces chaînes. Il en existe deux grands groupes selon que le défaut de synthèse touche les chaînes alpha ou beta. Les formes cliniques sont très nombreuses, caractérisées par des degrés d'anémie variables (10). La mise en évidence directe d'une protection des thalassémies contre le paludisme a donné lieu à des études contradictoire, néanmoins on ne peut nier l'existence d'une corrélation géographique entre les fréquences des thalassémies (surtout la forme alpha) et l'endémie palustre (10).

Pour les anomalies de la membrane érythrocytaire on peut citer:

- **La protéine DUFFY:** l'antigène Duffy, présent à la surface des jeunes globules rouges (réticulocytes) humains de certaines populations était jusqu'à très récemment décrit comme étant l'unique porte d'entrée de *P. vivax* pour envahir ces jeunes globules rouges (réticulocytes). De ce fait le **phénotype Duffy négatif** était considéré comme offrant une protection naturelle totale contre les infections à *P. vivax*. Plusieurs études ont montré que deux types de molécules étaient nécessaires à *P. vivax* pour envahir les réticulocytes, à savoir ; la *P. vivax Reticulocyte Binding Protein* (PvRBP), molécule exprimée à la surface du **mérozoïte** et qui se lie à un récepteur encore inconnu de la surface des réticulocytes. Et la *P. vivax Duffy Binding Protein* (PvDBP) qui se lie à l'antigène Duffy. On retrouve dans la littérature de plus en plus de données décrivant la possibilité d'infection à *P. vivax* chez des sujets Duffy négatifs. Récemment, des chercheurs qui ont mené une étude à Madagascar affirment qu'il est possible que *P. vivax* ait brisé sa dépendance vis-à-vis de l'antigène Duffy, car il est capable d'infecter et de provoquer un paludisme clinique chez des sujet Duffy négatifs (11).
- **L'ovalocytose:** anomalie de la membrane des globules rouges, responsable d'une déformation de la cellule. Elle est due à une mutation

d'une protéine transmembranaire, elle est létale chez les sujets homozygotes pendant la période foetale. On la retrouve dans quelques communautés de Malaisie et de Papouasie-Nouvelle-Guinée. Plusieurs enquêtes épidémiologiques ont montré que les prévalences des infections plasmodiales et les densités parasitaires étaient moindres chez les sujets présentant une ovalocytose (10).

En dehors de ces deux grands groupes, il existe aussi d'autres facteurs protecteurs comme le groupe sanguin de type O et la déficience en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase (G6PD) qui favorise la phagocytose précoce des hématies parasitées (3).

## 7. Diagnostic du paludisme

Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle. Chez le sujet non prémuni on peut passer d'un accès palustre simple à un paludisme grave en quelques heures. Les erreurs ou les retards de diagnostic peuvent avoir des conséquences dramatiques. Par conséquent, toute suspicion de paludisme, fondée sur un ensemble déterminé de critères cliniques (qui peuvent varier en fonction du degré d'endémicité palustre et la nature d'affections fébriles non palustres qui sont présentes dans le secteur) doit faire demander en urgence une confirmation par un examen parasitologique, qui reste le seul moyen de diagnostiquer sans se tromper un paludisme chez un patient fébrile (12).

### 7.1 Diagnostic clinique

C'est la méthode de diagnostic la moins coûteuse, et malheureusement la seule qui existe dans certaines régions du monde (13).

Le tableau clinique du paludisme (décrit dans le chapitre 5 «manifestations cliniques») est l'un des moins spécifiques de toutes les grandes maladies. De ce fait, il est difficile voire impossible de diagnostiquer un paludisme en se basant uniquement sur les manifestations cliniques. Un diagnostic posé uniquement sur la base de signe clinique peut conduire à des excès thérapeutiques et donc à l'utilisation inappropriée d'antipaludéens (14).

## 7.2 Diagnostic parasitologique

C'est le diagnostic de certitude, recommandé par l'OMS. Il repose soit sur la recherche des *Plasmodium* par microscopie, ou sur la détection des antigènes parasitaires au moyen d'un Test de Diagnostic Rapide (TDR). Les résultats doivent être disponibles rapidement (en moins de deux heures), lorsque les résultats tardent à être communiqués, les malades chez qui on suspecte un paludisme grave et les autres groupes à risque (cf chapitre 6) doivent être immédiatement traités sur la base d'un diagnostic clinique (14).

Les examens microscopiques et les TDRs se montrent tout aussi performants les uns que les autres, chacun de ces tests possède des caractéristiques qui le rendent utile dans telle ou telle situation (12).

Par exemple; pour la prise en charge d'un nouvel épisode fébrile, l'examen microscopique et le TDR sont équivalents en terme de performance pour diagnostiquer un paludisme simple, par contre lorsqu'il y'a suspicion d'échec thérapeutique, c'est l'examen microscopique qui a la préférence car l'antigène parasitaire reste présent après l'élimination de la parasitémie. De plus dans les cas les plus graves c'est encore l'examen microscopique qu'il faut privilégier, car les TDR indiquent seulement si le résultat est positif ou négatif alors que l'examen microscopique peut aussi indiquer la densité parasitaire, utile pour le suivi des patients (12).

### 7.2.1 Examens microscopiques

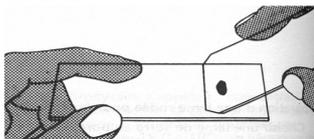
Il existe deux techniques différentes; le frottis mince également appelé frottis sanguin et la goutte épaisse. Ces deux techniques sont complémentaires; la goutte épaisse permet d'examiner une plus grande quantité de sang et donc de dépister une parasitémie moindre et le frottis mince permet un diagnostic d'espèce précis, contrairement à la goutte épaisse. Leur association doit être systématique, les deux techniques doivent donner un résultat positif pour que le diagnostic soit confirmé (1).

- Le frottis mince (Figure 15)

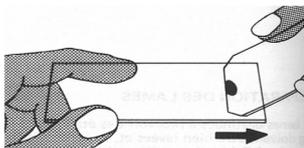
Il est réalisé à partir d'un prélèvement de sang capillaire (chez les enfants et adultes, la pique se fait préférentiellement au niveau du 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> doigt de la main gauche et chez les nourrisson de moins de 6 mois, elle se fait au niveau du talon ou du gros orteil) ou de sang veineux recueilli sur EDTA (éthylène diamine tétra acétique). Le principe (Figure 15) consiste à étaler une goutte de sang uniformément sur une lame de verre, à l'aide d'une autre lame, de manière à obtenir une seule couche d'hématies. Après un séchage correct, le frottis doit subir une coloration par la méthode de Giemsa ou de May-Grunwald-Giemsa qui colore le cytoplasme parasite en bleu et son noyau en rouge (Annexe 1 : description de la morphologie des 4 espèces plasmodiales importantes) (1). L'observation se fait au microscope optique à l'immersion, objectif 100 (Figure 16 : exemple pour *P. falciparum*). C'est la méthode qui permet un diagnostic précis de l'espèce plasmodiale, car on a une conservation intacte la morphologie des hématies (1).

#### Préparation du frottis mince

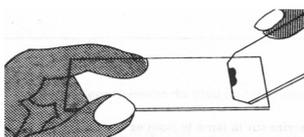
- Tenir la lame d'une main. De l'autre, poser le bord de la lame rodée juste en avant de la goutte de sang.



- Faire glisser la lame rodée jusqu'à ce qu'elle touche la goutte de sang.



- Laisser le sang se répartir tout le long du bord de la lame rodée.



Pousser la lame rodée jusqu'au bout de la lame d'étalement, d'un mouvement doux et régulier (tout le sang doit être réparti avant que l'on atteigne le bout de la lame).

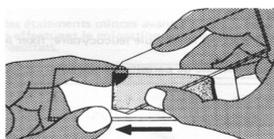


Figure 15: Préparation d'un frottis mince (101)

- La goutte épaisse (Figure 16)

Depuis la découverte de l'hématozoaire par Alphonse Laveran, la technique n'a que peu évolué (Figure 16). Elle est réalisée à partir des mêmes prélèvements que le frottis mince. Contrairement au frottis, la goutte de sang sera séchée sans étalement, on aura donc non pas une couche d'hématies, mais la superposition de plusieurs couches. De ce fait l'examineur peut observer, après hémolyse et coloration au Giemsa, d'avantage d'érythrocytes afin de déceler les parasites (cf Annexe 1). C'est une méthode de concentration qui permet d'identifier de faibles parasitémies (16).

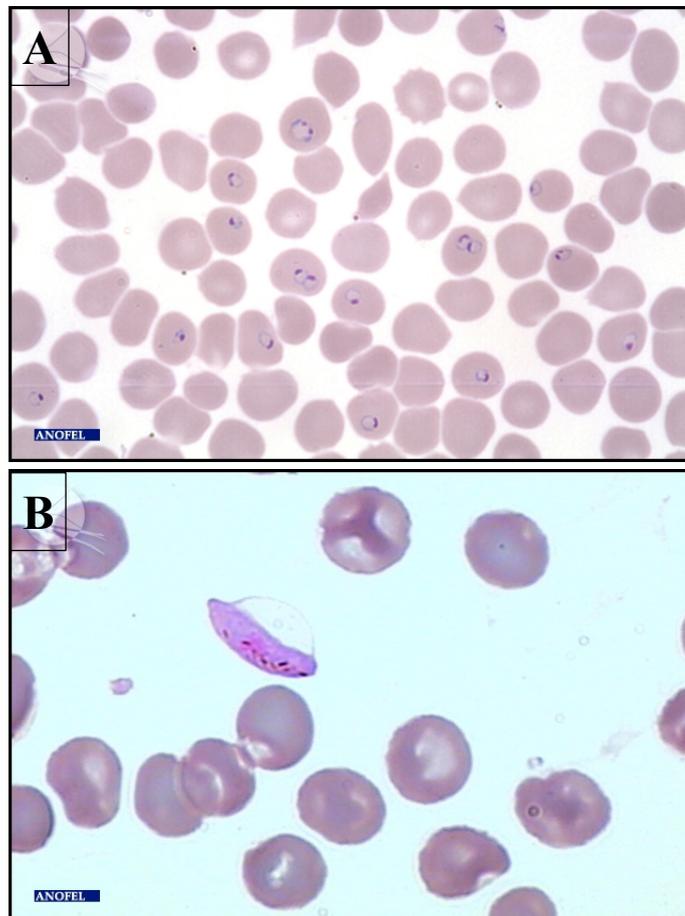


Figure 16: Aspect de *Plasmodium falciparum* sur un frottis sanguin. (A) formes trophozoïtes jeunes intra-érythrocytaires (Ring) (B) gamétocyte en forme de banane caractéristique de l'espèce (eanofel.fr)

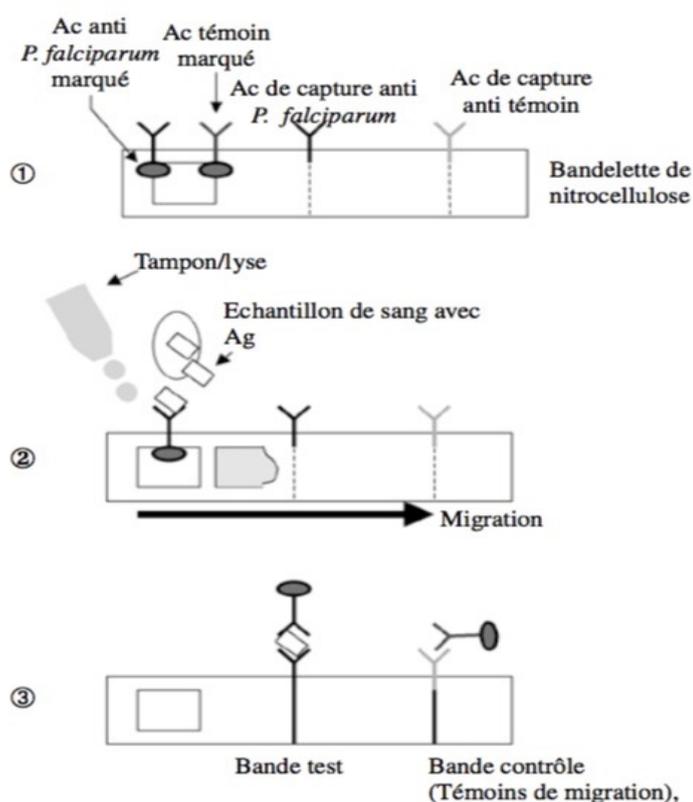
### 7.2.2 Tests de diagnostic rapide du paludisme (TDR)

Les examens microscopiques exigent en plus d'un personnel qualifié, un matériel parfaitement entretenu, un approvisionnement régulier en réactifs de bonne qualité, et surtout une alimentation en eau propre et en électricité. Les TDR ne demandent aucun investissement économique dans des équipements de laboratoire, ni d'électricité, leurs facilité d'utilisation et d'interprétation permet de former directement le personnel de santé en zone endémique; ils ouvrent donc un large accès au diagnostic, surtout dans les régions où il est difficile d'avoir des examens microscopiques de qualité (12).

Les TDR détectent les antigènes (protéines) spécifiques produits par *Plasmodium*, par technique d'immunochromatographie. Il existe des variations entre les différents TDR disponibles sur le marché, mais le principe reste le même (figure 17). Le sang, habituellement prélevé par une piqûre au doigt est déposé à l'extrémité d'une membrane de nitrocellulose fixée sur un support plastique ou carton. Une solution tampon est ajoutée afin de faciliter la lyse des hématies (permet de libérer les antigènes) ainsi que la migration de l'échantillon sur la membrane. Si l'antigène recherché est présent, il va se lier avec un anticorps libre marqué le plus souvent à l'or colloïdale. Les complexes antigène-anticorps et anticorps libres marqués vont alors migrer par chromatographie et seront capturé par des anticorps de captures préalablement fixé sur la membrane à la ligne test et témoin (103). Les antigènes cibles détectés par les TDR actuellement sur le marché sont: la protéine 2 riche en histidine (HRP2), les divers sous-type de la lactate déshydrogénase de *Plasmodium* (pLDH) et l'aldolase (103). **La HRP2 est une protéine spécifique de l'espèce *P. falciparum*,** sécrétée par le parasite quelque soit son stade dans le sang (103). Elle peut persister dans le sang périphérique plus de 15 jours après la disparition des parasites. La pLDH est une enzyme glycolytique qui a l'avantage d'avoir des séquences spécifiques à une espèce donnée (il n'existe pas encore dans le commerce des TDR ciblant les antigènes pLDH ayant des séquences spécifique de *P. malariae* et *P. ovale*) et une séquence commune aux quatre espèces (103). L'aldolase est

produite par les quatre espèces, mais les tests de détection de l'aldolase sont moins sensibles que ceux de l'HRP2 et pLDH (103).

Détecter les antigènes parasitaires plutôt que le plasmodie elle-même, peut être un avantage chez les patients présentant une densité parasitaire inférieure à la limite de détection de l'examen microscopique, mais un inconvénient chez les patients qui ont éliminé la totalité de leurs parasites à la suite d'un traitement efficace mais qui conservent encore les antigènes (12).



**Légende :**

- ① Présentation de la bandelette réactive.
- ② Dépôt de l'échantillon sanguin, de la solution de tampon/lyse puis migration.
- ③ Capture du complexe conjugué-or colloïdal/antigène par l'anticorps de capture fixé et capture de l'anticorps témoin par un anticorps anti-témoin immobilisé.

Figure 17: principe d'un test de diagnostic rapide (103)

### 7.2.3 Autres tests

- La Polymerase Chain Reaction (PCR)

C'est une technique de biologie moléculaire d'amplification génique, elle permet la mise en évidence de l'ADN plasmodiale. C'est la technique la plus sensible qui permet de détecter de très faible parasitémie. Par contre elle nécessite un matériel et des réactifs coûteux et un temps de réalisation relativement long, non compatible avec l'urgence du diagnostic du paludisme.

- Illumigene Malaria

Comme la PCR, c'est une technique de biologie moléculaire d'amplification génique. Par contre, Illumigene Malaria s'appuie sur la technologie LAMP (*Loop Mediated Isothermal Amplification*), une technique d'amplification isotherme; ne nécessitant pas de chauffer les réactifs ou l'échantillon, à la différence de la PCR classique. La technologie LAMP a déjà des applications dans le diagnostic de maladie comme l'infection à *Clostridium difficile*. Illumigene Malaria aurait les avantages de la PCR : on annonce une haute précision pour le dépistage du paludisme, Il serait 80000 fois plus sensible que les tests actuels; sans les inconvénients; les résultats seraient généralement disponibles en moins d'une heure, par contre pas encore d'indication sur le prix, à l'heure actuelle (17).

## 8. Stratégie de lutte contre le paludisme

Face à ces parasites du genre *Plasmodium*, où certains d'entre eux sont potentiellement mortels, il existe des outils et stratégies actuellement disponibles (le paludisme est une maladie qu'on peut guérir et prévenir), comme la **lutte antivectorielle**, la **chimio-prévention**, et la **thérapie médicamenteuse**. De nouveaux outils sont en cours d'élaboration et pourraient être disponibles dans 5-10 prochaines années (18).

Un accès palustre doit être traité rapidement au moyen de médicaments antipaludiques efficaces afin de prévenir les complications (tout retard au traitement peut être fatal) et de réduire la probabilité de transmission ultérieure dans la communauté.

Actuellement, il existe deux types d'antipaludéens; les antipaludéens d'origine végétale, la quinine et les artémisinines et les antipaludéens de

synthèse. Il existe environ 1600 dérivés, seulement 7 sont à retenir en pratique courante (1).

On peut classer ces deux types d'antipaludéens selon leur action sur les parasites, la majorité d'entre eux sont des schizonticides érythrocytaires (actif contre les schizontes intra-érythrocytaire, responsable des manifestations cliniques du paludisme) (19).

## 8.1 Les antipaludéens

### 8.1.1 Schizonticides érythrocytaires

#### 8.1.1.1 amino-alcools

- **La quinine**

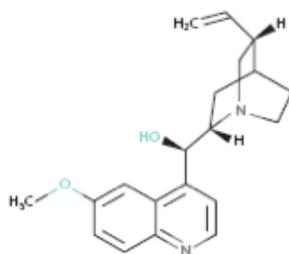


Figure 18: structure chimique de la quinine ( 21)

Principe actif de l'écorce de quinquina, découverte en 1820 par deux pharmaciens français, Pelletier et son étudiant Caventou, la quinine est un alcaloïde naturel, le premier antipaludique naturel (Figure 18). Elle est jusqu'à présent extraite et purifiée de l'écorce de quinquina. Sa synthèse chimique au laboratoire, possible depuis 2001 a un coût plus élevé que celui de l'extraction à partir de l'écorce (19).

Elle traverse la membrane du globule rouge puis celle de *Plasmodium* sp et s'accumule dans sa vacuole nutritive. Son mécanisme d'action antipaludique n'est pas encore totalement élucidé, mais on pense que les amino-alcools et les amino-4-quinoléines agissent de la même façon au niveau de la vacuole digestive des plasmodies. Pour assurer ses fonctions vitales, le parasite utilise l'hémoglobine de la cellule hôte. La digestion de cette hémoglobine dans la vacuole nutritive du parasite libère des acides aminés nécessaires au développement du parasite mais aussi de l'hème, qui par oxydation se

transforme en résidu toxique pour le parasite: la ferriprotoporphyrine IX, ou hématine (22).

Pour détoxifier la ferriprotoporphyrine, le parasite la transforme en hémazoïne (pigment malarique). Les amino-alcools et les amino-4-quinoléines empêchent la détoxification de l'hématine (22).

Son absorption par voie orale est rapide et presque complète (95%), elle est largement distribuée dans l'organisme, y compris dans le liquide céphalorachidien, le lait maternel et le placenta où on en retrouve de petites quantités. Elle subit un métabolisme hépatique, son élimination est biliaire à 80% et urinaire à 20% sous forme inchangée (20).

Sa faible demi-vie (entre 10 à 18 heures) oblige à fragmenter les doses et à les répéter 3 fois au moins dans les 24h. Contrairement à une idée reçue, elle n'a pas une grande rapidité d'action, mais elle est longtemps restée le seul antipaludique administrable par voie parentérale, et donc de ce fait, jusqu'à très récemment, l'antipaludique de premier intention dans les accès graves (1).

Sa toxicité à dose thérapeutique est rarement sévère; elle peut déclencher ou aggraver une hypoglycémie, provoquer un allongement mineur sans retentissement clinique de l'espace QT, peut aussi engendrer des vertiges, des bourdonnements d'oreille et une anémie hémolytique aiguë parfois grave et compliquée d'insuffisance rénale aiguë (fièvre bilieuse hémoglobinurique).

Son utilisation est contre indiquée en cas d'antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique, et en cas de trouble de conduction intraventriculaire en dehors du contexte de l'urgence de l'accès grave (20).

Certains accidents sont dus au mode d'administration, la voie sous-cutanée est à éviter car la quinine est mal tolérée, la voie intra-musculaire est dangereuse car elle peut provoquer une nécrose suppurative et une algodystrophie sciatique, par voie intraveineuse, elle doit être diluée dans un soluté physiologique et administrée lentement à raison de 0,50g toutes les 6 à 8 heures au maximum (1).

En France, elle est commercialisée sous les spécialités de:

- **Quinimax®**, sous forme comprimés sécables en 125mg et en 500mg, et en solution injectable pour perfusion intraveineuse à 125mg d'alcaloïdes-base pour 1ml
- **Quinine chlorhydrate Lafran®**, sous forme comprimés
- **Surquina®**, sous forme comprimés à 250 mg, et sous forme de solution pour perfusion intraveineuse à 245 mg/1ml (1).

- **Méfloquine**

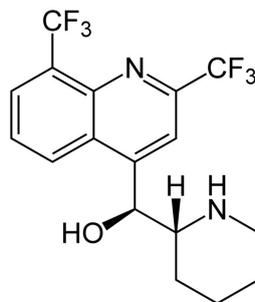


Figure 19: structure chimique de la Méfloquine (105)

Antipaludéens de synthèse, mise au point en 1971 par l'armée américaine lors de la guerre du Vietnam pour faire face au paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant. Elle a une structure chimique proche de celle de la quinine naturelle (Figure 19) (19).

Son absorption par voie orale est importante (supérieure à 85%), elle a une bonne distribution tissulaire avec une forte concentration dans les hématies. Elle subit un métabolisme hépatique avec une élimination essentiellement biliaire et fécale. Sa demi-vie est longue, variable d'un sujet à un autre (7 à 30 jours).

Sa tolérance clinique est bonne, elle peut entraîner des nausées, vomissement, rarement des bradycardies, et des symptômes psychiatriques (anxiété, paranoïa, dépression, hallucinations, idées suicidaires...) prédominant en traitement prophylactique et qui peuvent également survenir plusieurs mois après l'arrêt du traitement (20).

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique, en association avec l'halofantrine, en traitement

prophylactique chez les patients présentant ou ayant présenté un trouble psychiatrique et chez les patients présentant des antécédents de convulsions (car la méfloquine diminue le seuil épileptique). (20)

Elle est commercialisée sous le nom de **Lariam®**, sous forme de comprimés sécable à 250mg.

- **Halofantrine**

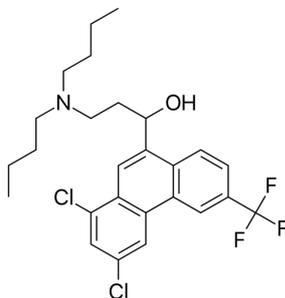


Figure 20: structure chimique de l'halofantrine (106)

Comme la méfloquine, c'est un antipaludéens de synthèse mis au point par l'armée américaine lors de la guerre de Vietnam pour les mêmes raisons (19).

Sa résorption digestive est rapide et variable, augmentée par la prise simultanée d'aliments. Elle subit un métabolisme hépatique partiel, son élimination est essentiellement fécale avec une demi-vie courte de 1 à 2 jours. Sa tolérance clinique est habituellement bonne; diarrhées, douleurs abdominales, prurit, élévation transitoire des transaminases sont parfois observés. Des troubles cardiaques avec allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme, pouvant se traduire par une torsade de pointe peuvent être observés. De ce fait, une surveillance électrocardiographique pendant la durée du traitement s'impose (20).

Son utilisation est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents cardiaques, de syncope, un QT long ou prenant un médicament allongeant le QT.

Elle n'est plus commercialisée en France depuis 2016 (20).

- **Luméfantrine**

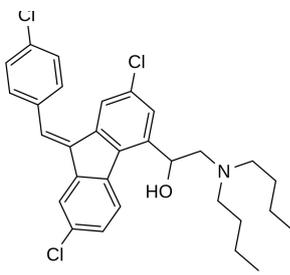


Figure 21: structure chimique de la luméfántrine (107)

Antipaludéens de synthèse, découvert par des chercheurs chinois, elle n'est jamais utilisée seule, mais toujours associée à un autre antipaludéens (20).

La biodisponibilité est augmentée par la prise simultanée d'aliments riche en graisse. Sa tolérance clinique est très bonne, elle ne provoque pas de troubles cardiaques majeurs, car n'allonge pas l'espace QT (20).

#### 8.1.1.2 Les amino-4-quinoléines

- **Chloroquine**

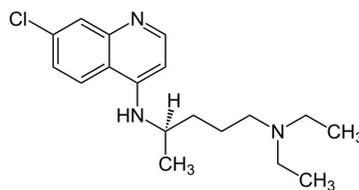


Figure 22: structure chimique de la chloroquine (108)

Antipaludéens de synthèse, utilisée pour la première fois peu après la seconde guerre mondiale. La chloroquine (Figure 22) a été auparavant la plus largement prescrite pour le traitement et la prévention du paludisme jusqu'à l'apparition de la chloroquinorésistance au début des années 1960 (22). Sa résorption digestive est rapide et intense avec une forte concentration dans la vacuole nutritive du parasite, la prise de nourriture facilite son absorption et augmente sa biodisponibilité. Elle est largement distribuée dans l'organisme, son élimination est essentiellement urinaire sous forme inchangée (70%), avec une demi-vie relativement longue (10 à 30 jours) (1).

Elle est en générale bien tolérée, ses effets indésirables apparaissent plus fréquemment aux doses utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Elle est commercialisée sous le nom de **Nivaquine®**, sous forme de comprimé sécable à 100mg et sous forme de sirop à 25mg/5ml.

Son goût amer a marqué à jamais mon enfance. Il m'arrivait souvent de dissimuler à mes parents le début d'un accès palustre (je finissais souvent aux urgences) pour ne pas prendre un seul comprimé de Nivaquine®.

- **Amiodaquine**

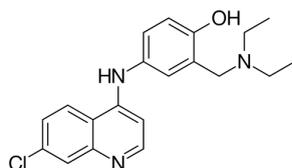


Figure 23: Structure chimique de l'amiodaquine (123)

Sa structure chimique est proche de celle de la chloroquine, elle diffère par la présence d'un cycle benzène sur sa chaîne latérale. Son mécanisme d'action est identique à la chloroquine et son profil pharmacocinétique et sa toxicité sont semblables à la chloroquine. Elle est généralement efficace contre les souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes, toutefois il existe une résistance croisée entre la chloroquine et l'amiodaquine (21). L'amiodaquine peut provoquer des complications hépatiques et hématologiques (agranulocytose) graves. De ce fait son utilisation en prophylaxie est proscrite, toutefois le risque de toxicité en thérapie est faible (21). Aucune spécialité n'est commercialisée en France, on le retrouve le plus souvent associée à l'artesunate dans des spécialités couramment utilisées en Afrique.

### 8.1.1.3 Artémisinines et ses dérivés

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique, extraite et caractérisée en 1972 par une équipe de chercheurs dirigée par le docteur Tu Youyou, à partir d'une plante de la famille des armoises utilisée pour ses propriétés fébrifuges depuis plus de deux mille ans dans la pharmacopée traditionnelle chinoise: l'*Artemisia annua* (19). Cette découverte a permis au docteur Tu Youyou d'être la première femme chinoise lauréate du prix Nobel de médecine en 2015 (109).

Par voie orale, l'artémisinine a une faible biodisponibilité, la détermination de sa structure en 1976 a ouvert la voie à la synthèse à partir de l'artémisinine de dérivés semi-synthétiques avec une meilleure biodisponibilité (23).

Le mécanisme d'action précis de l'artémisinine et de ses dérivés n'est pas encore totalement élucidé, mais on sait que contrairement à la plupart des antipaludéens, ils sont actifs sur presque tous les stades intra-érythrocytaires du parasite, à savoir: les stades asexués précoces (jeunes trophozoïtes), les stades asexués tardifs (vieux trophozoïtes et schizontes) et les formes sexuées immatures (gamétocytes) (124). Ils sont 100 fois plus actifs contre le parasite que les autres antipaludéens (124). Ils ont aussi la particularité d'empêcher la formation des « rosettes » (attachement des globules rouges parasités aux globules rouges non parasités) et diminuer la cytoadhérence des hématies parasitées aux cellules endothéliales des capillaires cérébraux, phénomènes impliqués dans le neuropaludisme (cf chapitre 5.2.1) (124). L'artémisinine et ses dérivés amplifient le « pitting » ou épépinage, qui est un phénomène naturel opéré par une structure micro-anatomique d'origine splénique qui débarrasse l'hématie parasitée de son résidu parasitaire mort. L'hématie ainsi « nettoyé » est remise en circulation générale sans hémolyse immédiate (124).

Ils ont en général une bonne tolérance clinique (sauf chez les femmes enceintes), le seul effet indésirable potentiellement grave est une réaction d'hypersensibilité de type 1 (21).

Les dérivés d'artémisinine doivent toujours être associés à un autre antipaludique d'un groupe différent, cette association porte le nom d'ACT ou CTA (combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine) (1).

- **Dihydroartémisinine (DHA)**

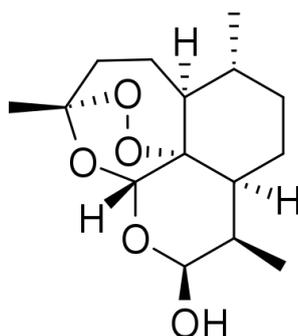


Figure 24: structure chimique de la DHA (110)

La Dihydroartémisinine (DHA, Figure 24), également appelée Arténimol est un dérivé semi-synthétique de l'artémisinine mais aussi le principal métabolite actif des autres dérivés de l'artémisinine (20).

Sa résorption digestive est rapide, par contre sa demi- vie est très courte (environ 1heure). Elle est utilisée en association avec la pipéraquline, commercialisée en France sous le nom de **Eurartesim®** (20).

- **Artémether**

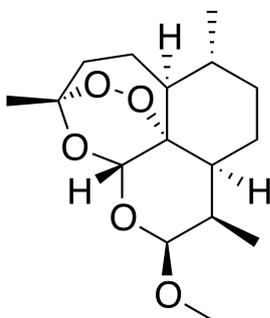


Figure 25: structure chimique de l'artémether (111)

C'est un éther méthylique de la dihydroartémisinine (Figure 25), beaucoup plus liposoluble, sa résorption digestive est rapide et elle est augmentée par la prise alimentaire. Elle est rapidement métabolisée (avec un effet de premier passage hépatique important) en dihydroartémisinine (principalement) (20). Sa demi-vie est courte, environ 2 heures (20). Elle est utilisée en association avec la luméfandriline, commercialisée en France sous le nom de **Riamet®** et en Afrique sous le nom de **Coartem®**(1).

- **Artésunate**

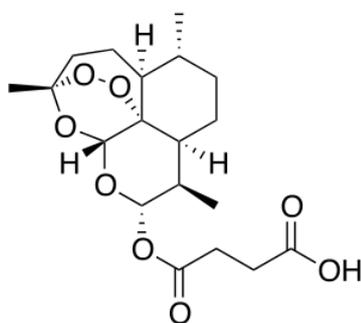


Figure 26: structure chimique de l'artésunate (112)

C'est un hémisuccinate d'artémisinine (ester d'acide succinique et d'artémisinine, Figure 25) hydrosoluble mais peu stable à pH neutre. La formulation injectable doit être préparée extemporanément dans une solution de bicarbonate de sodium à 5% et diluée dans un volume égal de soluté

physiologique ou de solution de glucose à 5%. Dans la circulation sanguine, il est rapidement hydrolysé par une estérase en Dihydroartémisinine (DHA) (25). Sa tolérance clinique chez l'homme est globalement bonne; anémie d'évolution souvent favorable, hépatite cytolytique, bradycardie transitoire et allongement du QTc peuvent être observés (20).

Sous la forme intraveineuse, il bénéficie d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Chine et dans plusieurs pays d'Afrique mais pas encore en Europe et aux Etats-Unis. En France il est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) sous le nom de **Malacef®** à 60mg sous forme de poudre pour solution injectable (39).

#### 8.1.1.4 Les Antimétabolites

##### 8.1.1.4.1 Les antifoliques

Le parasite (*Plasmodium* spp) synthétise lui même l'acide folique dont il a besoin pour sa réplication et sa croissance, les antifoliques inhibent cette synthèse.

- **Sulfadoxine**

C'est un sulfamide à longue durée d'action. Elle est utilisée en association avec la pyriméthamine dans la spécialité **Fansidar®**, qui n'est plus commercialisée en France (20).

##### 8.1.1.4.2 Les antifoliniques

Ce sont des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR), dont le rôle est de régénérer l'acide folique sous forme réduite, essentielle dans la synthèse de l'ADN du *Plasmodium* mais aussi des cellules humaines. Les antifoliniques doivent avoir une spécificité d'action suffisante vis à vis de la DHFR du parasite pour ne pas entraîner trop d'effet indésirable chez l'homme.

- **Pyriméthamine**

C'est un schizonticide sanguin d'action lente, utilisée en association avec la sulfadoxine.

- **Proguanil**

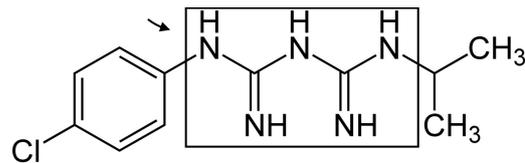


Figure 27: structure chimique du Proguanil (26)

Le proguanil est un biguanide (Figure 27) de synthèse, inactif par lui même (c'est une prodrogue), agit par l'intermédiaire de son métabolite hépatique; le cycloguanil (20). C'est un schizonticide sanguin lent, agissant à la fois sur les formes pré-érythrocytaires et érythrocytaires (20). Il est aussi efficace sur les formes tissulaires hépatiques (schizonticide hépatique) de *P. falciparum*, indépendamment de la sensibilité ou de la résistance de la souche au niveau érythrocytaire.

La résorption digestive du proguanil est rapide, sa demi-vie et celle de son métabolite actif sont d'environ 20 heures (20). Sa toxicité est faible, troubles digestives, ulcération aphteuse occasionnelle, perte de cheveux et anomalies hématologiques peuvent être observés (20).

Il peut être utilisé seul dans le traitement prophylactique sous le nom de **Paludrine®**, ou bien en association avec l'atovaquone (le proguanil protège l'atovaquone des résistances) sous le nom de **Malarone®**, mais aussi en association avec la chloroquine sous le nom de **Savarine®** (20).

#### 8.1.1.5 Les Naphtoquinones

- **Atovaquone**

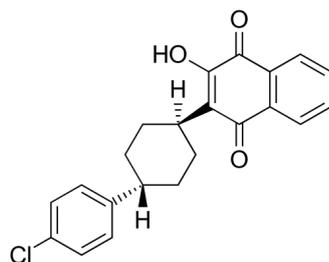


Figure 28: structure chimique de l'atovaquone (113)

L'atovaquone est un antiparasitaire antiprotozoaire, utilisée aussi dans la prise en charge de parasitose autre que le paludisme comme la pneumocystose (infection fongique) (1). Elle inhibe la chaîne de transport des électrons des mitochondries chez certains parasites protozoaires comme le *Plasmodium* et prive le parasite d'énergie (ATP) (1). C'est un schizonticide érythrocytaire mais aussi hépatique. Utilisée seule, le *Plasmodium* développe rapidement des mécanismes de résistance, en association avec le proguanil on observe, en plus d'une protection des résistances, une synergie d'action et une diminution du risque de résistance (1).

#### 8.1.1.6 Les antibiotiques

Certains antibiotiques sont actifs contre *Plasmodium* spp, ils peuvent être utilisés en traitement curatif hors AMM en association avec la quinine (clindamycine par exemple) ou bien en prophylaxie comme la doxycycline dans la spécialité **doxypalu®**(1).

- **Doxycycline**

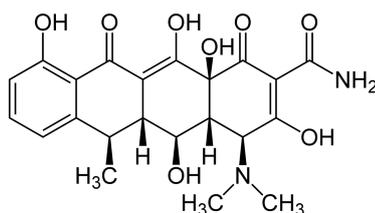


Figure 29: structure chimique de la doxycycline (114)

La Doxycycline est un antibiotique appartenant à la classe des tétracyclines. Elle inhibe la synthèse protéique et altère la membrane cytoplasmique du *Plasmodium* (20). Elle possède une activité schizonticide sanguine très lente et très faible, elle peut être utilisée seule en prophylaxie ou en association avec la quinine en traitement curatif (20). Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs (nausée, vomissement, diarrhée, ulcération œsophagienne), une dyschromie dentaire (coloration des dents), une augmentation de la pression intracrânienne, des perturbations de la croissance chez le jeune enfant et une photosensibilisation (20). Pour limiter les effets digestifs, la prise doit être effectuée pendant le repas (la doxycycline se lie moins facilement avec le calcium que les autres tétracyclines) (20). Son

utilisation est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans (en raison du risque de coloration permanente des dents), chez la femme enceinte à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre et chez la femme allaitante (20).

### 8.1.2 Gamétocytocides

Ils agissent en empêchant la transformation des gamétocytes présent dans le sang humain, en gamètes (cette transformation se produit chez le moustique). Ils visent donc à interrompre la transmission du paludisme en inhibant le cycle sporogonique (1).

#### 8.1.2.1 Les amino-8-quinoléines

- **Primaquine**

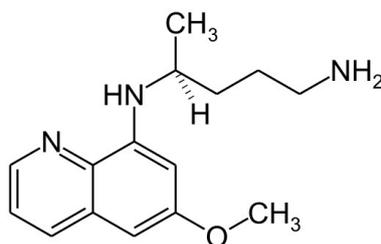


Figure 30: structure chimique de la primaquine (115)

Elle est très active à la fois contre les gamétocytes de toutes les espèces de *Plasmodium*, mais aussi contre les formes intra-hépatiques de ces derniers. Elle est donc schizonticide hépatique primaire et hypnozoïtocide hépatique. Elle est utilisée dans la **guérison complète** du paludisme à *P. ovale* et *P. vivax* par l'élimination des formes dormantes (hypnozoïte) hépatiques, responsables des rechutes (20). Depuis 2015 l'OMS recommande, en région d'endémie, d'ajouter une dose unique de primaquine au traitement du paludisme à *P. falciparum* dans l'optique de réduire la transmission du paludisme et de contribuer à son élimination (27).

La primaquine est bien résorbé par voie digestive, sa distribution tissulaire est importante. Elle est rapidement métabolisée au niveau du foie, seule une faible fraction est excrétée inchangée dans les urines. Sa demi-vie est d'environ 5 heures. Le problème avec la primaquine c'est sa toxicité, des troubles hématologiques (leucopénie, anémie hémolytique notamment chez

les sujets déficitaires en G-6-PD et méthémoglobinémie), des troubles cardiovasculaires (arythmie et allongement de l'intervalle QT, surtout à forte dose), et des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausée et vomissement) peuvent être observés.

Avant d'administrer la primaquine, il faut effectuer un test relatif à la G-6-PD, vérifier l'hématocrite et les taux d'hémoglobine et prévenir le patient qu'il doit arrêter immédiatement le traitement et aller consulter si des signes suggérant l'anémie hémolytique surviennent (urine foncée, douleurs abdominales avec faiblesse et pâleur) (20). Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte.

En France, elle dispose d'une Autorisation Temporaire d'utilisation nominative (ATUn) (20).

- **Tafénoquine**

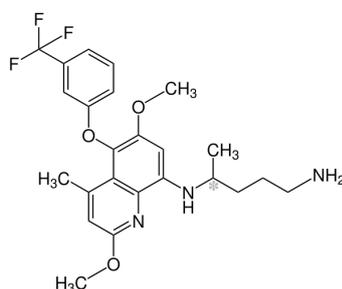


Figure 31: structure chimique de la tafénoquine (116)

C'est un analogue synthétique de la primaquine, elle a les mêmes qualités avec une demi-vie beaucoup plus longue (14 jours). Elle serait plus active que la primaquine sur les hypnozoïtes mais elle n'est pas encore commercialisée (1).

## 8.2 Les résistances aux médicaments

La survie de chaque espèce à différentes agressions, dépend de la capacité de cette espèce à développer une résistance à cette agression. Si le paludisme, maladie qui sévit depuis l'antiquité reste encore un redoutable meurtrier de nos jours, malgré tout l'arsenal thérapeutique à notre disposition (cf chapitre 8) et soixante deux années de lutte (cf chapitre lutte), c'est que le parasite et son vecteur (le moustique) savent déjouer les pièges qui leur sont tendus; le *Plasmodium* a la capacité de devenir résistant à tous les

médicaments antipaludiques actuellement disponibles et l'Anophèle la capacité de devenir résistant aux insecticides (28).

L'OMS définit la résistance aux antipaludiques (également appelée chimiorésistance) comme étant la capacité d'une souche de *Plasmodium* sp à survivre et/ou se multiplier malgré l'administration et l'absorption de médicament donné à des doses supérieures ou égales à celles habituellement recommandées mais comprises dans les limites tolérées. Cette résistance est un obstacle majeur à l'éradication du paludisme. A l'heure actuelle, seules *P. falciparum* et *P. vivax* sont concernés, les chimiorésistances de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* sont quasi inexistantes (28).

- Résistance de *P. falciparum*

*P. falciparum* est l'espèce la plus fréquente, la plus dangereuse mais aussi celle qui a une forte propension à la mutation et donc à développer des résistances (Figure 32), surtout les souches d'Asie du Sud-Est véritable Mecque de la chimiorésistance (29).

Les premiers cas de chimiorésistance concernent **la quinine** et ont été observés pour la première fois au début du 20<sup>ème</sup> siècle au Brésil (30). Toutefois, cette résistance à la quinine est peu fréquente de nos jours, à l'exception de l'Asie du Sud-Est (30).

Dans les années 1960 est apparue en Colombie et en Asie du Sud-Est, la résistance de *P. falciparum* à la **chloroquine**, molécule bien tolérée et peu coûteuse, considérée comme un des médicaments les plus utiles jamais développés (30). Cette résistance qui apparaît généralement au bout de plusieurs décennies d'utilisation intensive du médicament, s'est étendue dans la plupart des régions du monde (Amérique centrale et du Sud, Chine occidentale, Inde, Afrique..)(30).

La résistance à la **sulfadoxine-pyriméthamine** est apparue en Asie du Sud-Est quelques années après son introduction (Figure 32), elle s'est étendue dans le sud de la Chine, dans le bassin de l'Amazonie, sur la côte de

l'Amérique du sud, en Océanie et en Afrique (21). L'association sufladoxine-pyriméthamine offrait aux pays en voie de développement un traitement efficace contre les souches chloroquino-resistant à moindre coût (21).

Les premiers cas de résistance à la **méfloquine** sont apparus au niveau des frontières Thai-Cambodgienne et Thai-Birmanie, où la méfloquine a été utilisée avec efficacité sur les souches chloroquino-resitantes (21). En dehors de cette région d'Asie du Sud-Est, les cas cliniques de résistance à la méfloquine sont rares (21).

Depuis une dizaine d'année, des souches résistantes à l'**artémisinine** ont émergé en Asie du Sud-Est. La propagation de cette résistance (Un cas de résistance serait observé en Afrique) en Afrique serait un revers majeur dans la lutte contre le paludisme (31).

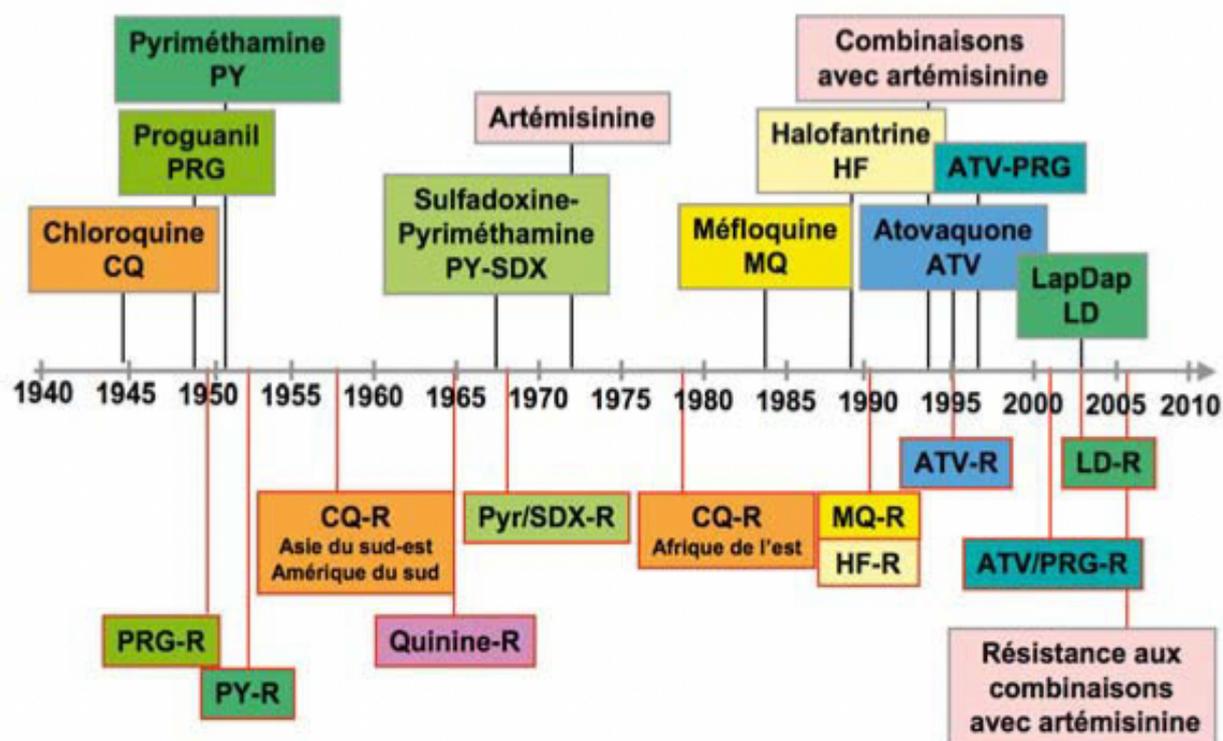


Figure 32: Introduction des antipaludiques et apparition des résistances de *P. falciparum* (32)

- Résistance de *P. vivax*

Contrairement à *P. falciparum*, *P. vivax* bénéficie d'un manque d'attention de la part des chercheurs, les stratégies de détection et de suivi des souches de *P. vivax* résistantes sont donc limitées (33).

Des souches de *P. vivax* résistantes à la **chloroquine** ont été documentées pour la première fois en 1989 chez des Australiens rapatriés en Papouasie-Nouvelle Guinée. Cette résistance s'est ensuite étendue en Indonésie, au Myanmar, à Bombay et à Bornéo. Quelques cas ont été signalés en Guyane, au Pérou et dans la partie amazonienne du Brésil (33).

La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine est apparue très rapidement dans les années 50 (33).

### 8.3 Choix du traitement

Contre le parasite du paludisme, il existe un arsenal thérapeutique conséquent, mais le développement et la propagation des résistances rendent le traitement contre le paludisme de plus en plus compliqué, le choix du traitement dépendra à la fois de la sévérité de l'accès palustre et de l'espèce incriminée mais aussi de la zone endémique et de la présence d'une résistance locale.

#### 8.3.1 Prise en charge de l'accès palustre simple

##### 8.3.1.1 Accès simple à *P. falciparum* (36)

L'OMS recommande l'utilisation des ACT (*Artemisinin-based combination therapy*, ou CTA, combinaisons à base d'artémisinine) en première intention. Les ACT sont des associations de médicaments dans laquelle l'un des médicaments est soit l'artémisinine elle-même, soit l'un de ses dérivés (cf chapitre 8.1.3).

L'artémisinine et ses dérivés entraînent une clairance parasitaire supérieure à ce que permettent d'obtenir les autres antipaludéens actuellement disponibles, ils réduisent le nombre de parasite d'un facteur 100 à 1000 par cycle asexué et permettent donc une disparition rapide des symptômes, par contre leur faible demi-vie fait qu'ils nécessitent 7 jours de traitement lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en association avec des produits qui ont également une demi-vie courte. Son associé idéal doit avoir une demi-vie longue ce qui permettrait de ramener la durée du traitement à 3 jours, mais doit être également un schizonticide sanguin ayant une cible thérapeutique

différente de celle de l'artémisinine, puisque en 3 jours l'artémisinine éliminerait environ 90% de la parasitémie; son associé devrait être capable d'éliminer environ les 10% qui restent.

Les différentes associations actuellement recommandées par L'OMS sont les suivantes:

- Artéméther + Luméfantrine (AL)
- Artésunate + Amiodaquine (ASAQ)
- Artésunate + Méfloquine
- Artésunate + Sulfadoxine-pyriméthamine
- Dihydroartémisinine + Pipéraquine

Le choix d'une des ces associations dans un pays ou région donné va dépendre du niveau de pharmacorésistance du médicament associé à l'artémisinine.

- **Artéméther + Luméfantrine**

Commercialisé sous le nom de **Riamet®** en France et **Coartem®** dans les pays en voie de développement, sous forme de comprimé de 20 mg d'artéméther et 120mg de luméfantrine. Il **doit être pris immédiatement après le repas** car l'absorption de la luméfantrine est renforcée par l'administration concomitante de matière grasse. Le schéma posologique est de **1 comprimé** pour les individus de **5 à 14 kg**, **2 comprimés** pour les individus de **15 à 24 kg**, **3 comprimés** pour ceux de **25 à 34 kg** et **4 comprimés** pour ceux qui ont un poids **supérieur à 34 kg**, **deux fois par jours pendant 3 jours**. Les principaux effets indésirables de ce médicament sont l'allongement du QT il sera contre-indiqué en cas d'antécédents familiaux de QT long ou de mort subite et d'antécédents de cardiopathies, des céphalées, vertiges et troubles digestifs.

Cette association a pour avantage le fait que la luméfantrine n'a jamais été utilisé en monothérapie pour le traitement contre le paludisme.

- **Artésunate + Amiodaquine**

Il n'existe pas encore de formulation fixe commercialisée en France, par contre on les retrouve dans les pays en voie de développement sous forme de comprimé contenant respectivement 25/67,5 mg, 50/135 mg et 100/270 mg d'artésunate et d'amiodaquine. La dose cible est de **4 mg/kg/jour d'artésunate et 10 mg/kg/jour d'amiodaquine une fois par jour pendant 3 jours.**

L'efficacité de cette association n'est suffisante que dans les zones où les taux de guérison à 28 jours avec l'amiodaquine en monothérapie sont supérieurs à 80%. Le maintien dans certaines zones de l'utilisation en monothérapie de la chloroquine et l'amiodaquine contre le paludisme à *P. falciparum* favorise l'apparition de résistance chez ce dernier à cette association.

- **Artésunate + Méfloquine**

Autre association qui n'est pas disponible en France, mais disponible dans les pays en voie de développement sous forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 50 mg d'artésunate et 250 mg de méfloquine base. Une association fixe de ces deux molécules est à un stade avancé de développement. Malgré sa recommandation pour une utilisation en Afrique par l'OMS, cette association est absente dans les directives de traitement de nombreux pays africains. (34)

La dose cible est de **4 mg/kg/jours d'artésunate** administrée **une fois par jour pendant 3 jours** et de **25 mg/kg de méfloquine** fractionnée et administrée **en deux prise l'une de 15 mg/kg le premier jours** et l'autre de **10 mg/kg le lendemain** pour diminuer les nausées et vomissement associés à la prise de méfloquine.

- **Artésunate + Sulfadoxine-Pyriméthamine**

Encore une association qui n'est pas disponible en France, mais disponible dans les pays en voie de développement sous forme de comprimés sécables séparés contenant d'un côté 50 mg d'artésunate et de l'autre côté une association de 500 mg de sufladoxine et 25 mg de pyriméthamine. La dose

cible est de **4 mg/kg/jour d'artésunate administré une fois par jour pendant 3 jours et une prise unique à J1 de sulfadoxine-pyriméthamine.**

Cette association n'est efficace que dans les zones où les taux de guérison par la sulfadoxine-pyriméthamine dépassent les 80%. Le maintien de l'utilisation de la sulfadoxine-pyriméthamine et autres molécules apparentées en monothérapie favorise l'apparition de résistance.

- **Dihydroartémisinine (Arténimol) + Pipéraquinie**

Cette association est commercialisée en France sous le nom de **Eurartésim®** en association fixe sous forme de comprimés contenant 40 mg de dihydroartémisinine (arténimol) et 320 mg de pipéraquinie. Son efficacité est similaire à celle de l'association artéméter + luméfantine (Riamet\*), mais son schéma de prise est plus simple (35).

La dose cible est de **4 mg/kg/jour d'arténimol et de 18 mg/kg/jour de pipéraquinie.**

L'administration se fait en **une prise unique à heure fixe, à jeun ou à distance d'au moins 3 heures des repas** (ce qui permet d'augmenter l'effet de la pipéraquinie et de diminuer la toxicité cardiaque) **tous les jours pendant 3 jours.** Ce médicament doit être utilisé seulement **chez les adultes et enfants à partir de 6 mois avec un poids supérieur à 5 kg.** Comme pour le Riamet®, on retrouve les mêmes effets indésirables (allongement QT, céphalées, vertiges, troubles digestifs) et les mêmes contre-indications (antécédents familiaux de QT long...)

- Cas de la femme enceinte

Comme décrit précédemment (cf chapitre 6.1), la femme enceinte en zone endémique à un risque plus élevé de contracter le paludisme qui a pour conséquence un faible poids de naissance chez l'enfant et une aggravation de l'anémie avec un risque accru de paludisme grave et de décès chez la mère.

- Pour le premier trimestre, période où a principalement lieu l'organogenèse et donc un risque accru de tératogénicité, L'OMS recommande d'utiliser les antipaludéens considérés comme sûrs à savoir: la quinine associée à la clindamycine pendant 7 jours ou bien la quinine seule si on ne dispose pas de clindamycine. En pratique, il arrive souvent que les femmes n'aient pas conscience d'être enceintes au premier trimestre, donc toute femme en âge de procréer doit être interrogée au sujet d'une grossesse éventuelle avant de recevoir des antipaludéens.
- Pour le deuxième et troisième trimestre on a plus d'expérience et de documentation au sujet des dérivés de l'artémisinine qui doivent être utilisés en première intention.

#### 8.3.1.2 Accès simple à *P. vivax* (36)

L'OMS recommande l'utilisation de la **chloroquine** en première ligne à raison d'une **dose initiale** de **10 mg/kg**, puis **5mg/kg** à **6h, 24h** et **48h**. Pour éviter les rechutes il convient de l'associer à la **primaquine** à une dose comprise entre **0,25** et **0,5 mg/kg/ jour pendant 14 jours**. En seconde ligne ou en cas d'infection à *P. vivax* chloroquinorésistant, il est recommandé d'utiliser **les ACT**, de préférence ceux contenant de l'amiodaquine, pipéraquline et méfloquine.

#### 8.3.1.3 Accès simple à *P. ovale* et *P. malariae*

L'OMS recommande la **chloroquine** comme pour *P. vivax* à la même posologie mais sans la primaquine. Ce n'est qu'en cas de rechute avec *P. ovale* qu'on introduira la primaquine. (36)

#### 8.3.2 Prise en charge de l'accès palustre grave

Rappelons qu'un paludisme simple non pris en charge rapidement peut évoluer en paludisme grave et qu'en l'absence de traitement d'urgence, le paludisme grave se termine toujours par la mort. Pour toutes ces raisons, le

diagnostic rapide et le traitement efficace du paludisme sont d'une importance capitale.

Tout patient dont un diagnostic présomptif de paludisme grave est posé doit être hospitalisé en urgence dans un service de réanimation ou en unité de surveillance continue. La prise en charge associe un traitement antipaludéens par voie parentérale aux traitements symptomatiques de la défaillance polyviscérale (prise en charge du coma, des convulsions, de l'anémie, de l'insuffisance rénale...). Le risque de décès est maximum pendant les premières 24 heures, ainsi lorsque l'hospitalisation immédiate dans un établissement de soins approprié ne peut être effective, l'OMS recommande avant le transfert l'administration d'une première dose d'artésunate par voie rectale (pour les enfants) ou intramusculaire, de quinine par voie intramusculaire ou d'artéméter par voie intramusculaire. Dans un établissement de soins équipé pour administrer un traitement par voie intraveineuse, l'OMS recommande l'utilisation d'artésunate en intraveineuse (**MALACEF®**) plutôt que la quinine en première intention. L'artésunate doit être injecté seul, si possible sur une voie spécifique en IV lente au pousse seringue électrique au débit de 3 ml/min.(38)

**Chez l'adulte et l'enfant d'un poids corporel supérieur à 20kg**, la posologie recommandée est de **2,4mg/kg** en intraveineuse (ou intramusculaire) **à temps zéro** (dès l'admission) puis au bout de **12 et 24 heures** et ensuite **une fois par jour jusqu'à ce que la prise par voie orale soit possible**. Le nombre de dose habituelle est de 3 à 5 mais le traitement pourra être poursuivie jusqu'à **9 doses maximum soit 7 jours de traitement complet**. Le relais par voie orale avec les ACT est obligatoire quelque soit le nombre de doses d'artésunate reçues.

**Chez l'enfant de moins de 20 kg**, la posologie recommandée est de **3 mg/kg** par prise avec le même schéma d'administration (39).

#### 8.4 La lutte antivectorielle (LAV)

Rappelons que le paludisme est une maladie à trois acteurs: l'Homme, le parasite et le moustique (anophèle femelle); et que l'absence de l'un casse la

chaîne et conduit à sa disparition. La lutte antivectorielle est donc un pilier essentiel dans la lutte contre le paludisme et de son élimination, elle est particulièrement utile dans la lutte contre les épidémies par son effet rapide sur la réduction de la densité des moustiques, de la longévité des femelles adultes et par la coupure des contacts Homme-vecteur (41).

▸ **Pour réduire la densité des vecteurs**, on peut agir sur les larves et/ou sur les adultes (41). L'élimination des gîtes larvaires peut se faire par l'aménagement de l'environnement comme l'assèchement des marais, et autres travaux d'assainissement visant à éliminer les eaux stagnantes, ou bien en utilisant des poissons larvivores comme *Gambusia affinis* largement utilisé en Inde, ou *Poecilia reticulata* utilisé dans les bassins d'ablution et citernes servant de gîte larvaire à *A. gambiae* à la Grande Comore. On peut aussi agir sur les gîtes larvaires en utilisant des substances non miscibles dans l'eau comme les huiles (incluant les huiles de vidange et kérosène) sur des eaux non propice à la consommation, qui vont former un film monocouche à la surface de l'eau empêchant les larves et nymphes de respirer (41). Les larvicides chimiques comme les organophosphorés ou bien les biolarvicides qui sont actifs par ingestion peuvent aussi être utilisés dans la lutte antilarvaire.

1. Pour la lutte adulticide on utilise la pulvérisation intradomiciliaire (PID) d'un insecticide rémanent; le plus utilisé est le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) qui fait partie des «POPs» (*Persistent Organic Polluants*) dont l'emploi est proscrit en agriculture mais son usage reste toléré en santé humaine (41). Les aspersion spatiales (ou pulvérisation extradomiciliaire) demandent souvent de gros moyens humains, mécanique et financier, et donc ne sont généralement utilisées qu'en phase d'épidémie en complément des autres mesures (41).

▸ **Pour réduire la longévité des femelles adultes**, la pulvérisation intradomiciliaire (PID) et extradomiciliaire doivent être si possible complétées par l'emploi généralisé des moustiquaires imprégnées ou pré-imprégnées (41). Les moustiquaires imprégnées peuvent avoir plusieurs

effets selon les produits utilisés; **un effet «dissuasif»** empêchant l'entrée des anophèles dans les maisons. C'est une protection individuel ou familiale sans toutefois protéger les personnes à l'extérieur du domicile. Il n'y a donc pas d'effet de masse sauf si la couverture du village est très élevée. Ils peuvent aussi avoir un **effet «knockdown»** (kd=assommer les moustiques) ou **léta**l (ils meurent peu après leur contact avec le support traité), c'est plutôt cet effet là qui permet une réduction de la longévité et de la densité des anophèles sous réserve d'un taux de couverture assez élevé (supérieur à 50%) (41). Le problème majeur des moustiquaires imprégnées résidait dans le besoin de ré-imprégnation des moustiquaires tous les 6 à 8 mois ou après le lavage (41). Des industriels, en partenariat avec l'OMS, ont développé des moustiquaires à «longue durée d'actions» (tableau 2) qui ne nécessitent aucun retraitement durant leur durée de vie, estimée à 4 ou 5 ans (41). Rappelons que la longévité moyenne des vecteurs est de 3 à 4 semaines et que cette longévité est un paramètre clé dans la transmission du paludisme, certains spécialistes estiment que si elle n'était que de deux semaines, il n'y aurait probablement plus de transmission de la maladie, d'où l'importance de réduire cette longévité dans la lutte antivectorielle (41).

Nom commercial	Type de produit	Statut de la recommandation par l'OMS
Duranet®	Alpha-cyperméthrine incorporée dans du polyéthylène	Provisoire
Interceptor®	Alpha-cyperméthrine fixée sur du polyester	Provisoire
Netprotect®	Deltaméthrine incorporée dans du polyéthylène	Provisoire
Olyset®	Perméthrine incorporée dans du polyéthylène	Complet
PermaNet® 2.0	Deltaméthrine fixée sur du polyester	Complet
PermaNet® 2.5	Deltaméthrine fixée sur du polyester et avec une bordure renforcée	Provisoire
PermaNet® 3.0	Combinaison de deltaméthrine fixée sur du polyester et avec une bordure renforcée (panneaux latéraux) et de deltaméthrine avec synergisant incorporé dans du polyéthylène (toit)	Provisoire

Tableau 2: moustiquaires à longue durée d'action recommandées par l'OMS (41)

- **Pour limiter le contact Homme-vecteur**, on peut utiliser des moustiquaires simples ou imprégnées, des répulsifs en application cutanée ou sur des vêtements (voir chapitre prophylaxie individuelle) ou bien des protections au niveau des maisons type grillages fins aux fenêtres, rideaux imprégnés ... Le but ici est de créer une barrière physique et/ou chimique entre le vecteur et l'Homme.

## 8.5 Prophylaxie individuelle

Le paludisme est plus grave et plus fréquent chez les femmes enceintes, les enfants de moins de 5 ans vivant en zone endémique et chez le voyageur du fait de l'absence d'un état de prémunition (immunité partielle) chez ces personnes. Une prophylaxie qui repose sur la protection personnelle contre les moustiques et une chimioprophylaxie si le risque le justifie est essentielle chez ces sujets à risque.

### 8.5.1 Prophylaxie du voyageur

Elle concerne toutes les personnes vivant dans une zone non endémique se rendant dans une zone endémique, y compris et surtout les personnes originaires de région où sévit le paludisme. Ces personnes pensent souvent à tort qu'elles sont protégées contre le paludisme, ce qui n'en est pas le cas du fait de la perte de l'état de prémunition en 12 à 24 mois chez le sujet immun qui quitte la zone endémique. Une plus grande attention devrait être accordée à ces personnes pour les informer sur les risques qu'elles encourent.

En fonction de la durée de séjour (court séjour ou long séjour) et de l'intensité de transmission de la zone visitée, les recommandations seront différentes (43).

- Cas des courts séjours (< 3mois)
- Pour les séjours inférieurs ou égal à 3 mois, dans des **zones à risque minime** ou **modéré de transmission du paludisme** (Figure 33), **seule la**

**protection contre les piqûres des moustiques est recommandée.** On conseille donc aux voyageurs de dormir si possible sous une moustiquaire imprégné, de porter des vêtements longs, amples et clairs et d'appliquer dès le crépuscule sur toute la surface de la peau exposée aux insectes, à l'exception des muqueuses, des yeux, des zone lésées et les mains des enfants (qu'ils mettent facilement à la bouche) des répulsifs cutanés. Les répulsifs d'origine synthétique sont les plus utilisés et les plus adaptés contre les piqûres d'anophèles. Ceux recommandés sont les suivants:

- **Le DEET**(diéthyltoluamide) qui est le plus populaire, son utilisation n'est pas recommandé chez la femme enceinte et le nourrisson, il a une durée d'action de l'ordre de 6 à 8 heures et peut être utilisé à moindre risque comme insectifuge sur les vêtements où il confère une protection pendant plusieurs heures voire plusieurs jours (41).
- **L'IR 3535** commercialisé sous le nom de **Prébutix®** ou **5/5®**, il est considéré comme efficace et inoffensif pour l'homme, toutefois son utilisation n'est pas recommandé chez la femme enceinte et nourrisson sauf situation particulière (41).
- Et enfin le **KBR 3023** ou **Icaridine** commercialisé sous le nom d'**Autan®**, son utilisation n'est recommandé que pour des périodes courtes (inférieures à 1 mois) et sauf situation exceptionnelle, il est à éviter chez les nourrissons et femmes enceintes (41).

**Dans la pratique on va éviter les répulsifs chez les enfants avant l'âge de la marche** qui doivent être protégés sous moustiquaire. **Les nourrissons de 6 à 12 mois** peuvent recevoir du **DEET 10 à 30% une fois par jour**. Ceux de **12 à 30 mois** peuvent en plus du **DEET** au même dosage que les nourrissons de 6 à 12 mois recevoir de **l'IR 3535 à 20% une fois par jour** (41).

- Pour les séjours dans des **zones à risque élevé de transmission du paludisme** (figure 32), **une prophylaxie médicamenteuse** (chimio prophylaxie) doit être associée aux moyens individuelles de protection antivectorielle. Les médicaments actuellement recommandés sont la **Chloroquine (Nivaquine®)** dans les quelques pays où ils n'existent

pas encore de résistance à la chloroquine comme le Guatemala, Haïti, Honduras, Mexique... (117), l'association **Atovaquone-Proguanil (Malarone®)**, la **Méfloquine (Lariam®)** et la **Doxycycline (Doxypalu®, Granudoxy®, Doxy Gé®)**. Tous ces antipaludéens **doivent être pris au cours d'un repas**, le choix d'un médicament se fait en fonction des zones visités (en fonction de la résistance aux antipaludéens) et autres facteurs comme la durée du séjour, l'âge, le poids, les antécédents pathologiques et les capacités financières du voyageurs (43).

#### o Modalités de prise

##### **1. Chloroquine (Nivaquine®)**

Chez une personne d'un poids corporel supérieur ou égal à 50kg, la posologie est de 100mg/j soit **un comprimé de Nivaquine 100mg par jour**.

Chez les moins de 50kg et les enfants la posologie est de 1,7mg/kg/jour, la forme sirop est la plus adaptée.

Il n'existe pas de contre-indication à ce jour chez la femme enceinte.

La prise doit être **débutée le jour de l'arrivée** dans la zone à risque et à **poursuivre quatre semaines après** l'avoir quittée (44).

##### **2. Méfloquine (Lariam 250mg ®)**

Chez une personne d'un poids corporel **supérieur à 45 kg**, la posologie est **d'un comprimé une fois par semaine**.

En France, le produit ne dispose pas d'AMM en chimioprophylaxie pour les enfants de moins de 15kg, car la Méfloquine n'existe que sous forme de comprimé quadrisécable qui ne permet pas une adaptation posologique correcte chez les sujets pesant moins de 15kg.

Pour les enfants **de 15 à 19 kg** la posologie est de **1/4 de comprimé** une fois par semaine.

Pour les enfants **de 20 à 30 kg** la posologie est de **1/2 comprimé** une fois par semaine .

Pour les enfants de **31 à 45 kg** la posologie est de **3/4 de comprimé** une fois par semaine.

Les comprimés peuvent être écrasés pour les enfants de moins de 6 ans.

Il n'existe pas de contre-indication à ce jour chez la femme enceinte.

La prise doit **être débutée au moins 10 jours avant** l'arrivée dans la zone à risque pour apprécier la tolérance de deux prises et doit **être poursuivie 3 semaines après** avoir quitté la zone à risque, **soit 3 prises**.

L'apparition sous traitement de troubles neuropsychiques (anxiété, syndrome dépressif, agitation, idées suicidaires, tristesse inexplicé..) doit conduire à l'interruption immédiate du traitement et à une consultation médicale (44).

### 3. Atovaquone-Proguanil (Malarone®)

Chez une personne **pesant plus de 40kg**, la posologie est d'**un comprimé d'Atovaquone 250mg/Proguanil 100mg** (forme adulte) **une fois par jour**.

Pour les enfants de **11 à 20 kg** la posologie est de **1 comprimé** par jour de la forme pédiatrique (Atovaquone 62,5 mg/Proguanil 25mg).

Pour les enfants de **21 à 30 kg** la posologie est de **2 comprimés** par jour de la forme pédiatrique

Pour les enfants de **31 à 40 kg** la posologie est de **3 comprimés** par jour de la forme pédiatrique.

Il peut être utilisé **hors AMM** à raison d'**1/2 comprimé** pour les enfants de **5 à 7 kg** et **3/4 de comprimé** pour les enfants de **8 à 10 kg**.

Il n'existe pas de contre-indication à ce jour chez la femme enceinte.

La prise doit **être débutée le jour du départ** ou la **veille** et doit être **poursuivie une semaine après** avoir quitté la zone à risque (44).

### 4. Doxycycline (Doxy®Gé, Granudoxy®, Doxypalu®)

Chez une personne pesant **plus de 40 kg**, la posologie est de **100 mg/jour**.

Pour les sujets pesant **moins de 40 kg**, la posologie est de **50 mg/jour**.

Rappelons que la doxycycline est contre-indiquée avant l'âge de 8 ans, chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre et déconseillé au premier trimestre.

Du fait de sa phototoxicité, elle doit être prise le soir au cours du repas au moins 1h avant le coucher. L'utilisation d'une protection solaire adaptée doit être conseillée.

La prise doit être **débutée la veille du départ** et être **poursuivie quatre semaine après** avoir quitté la zone à risque (44).

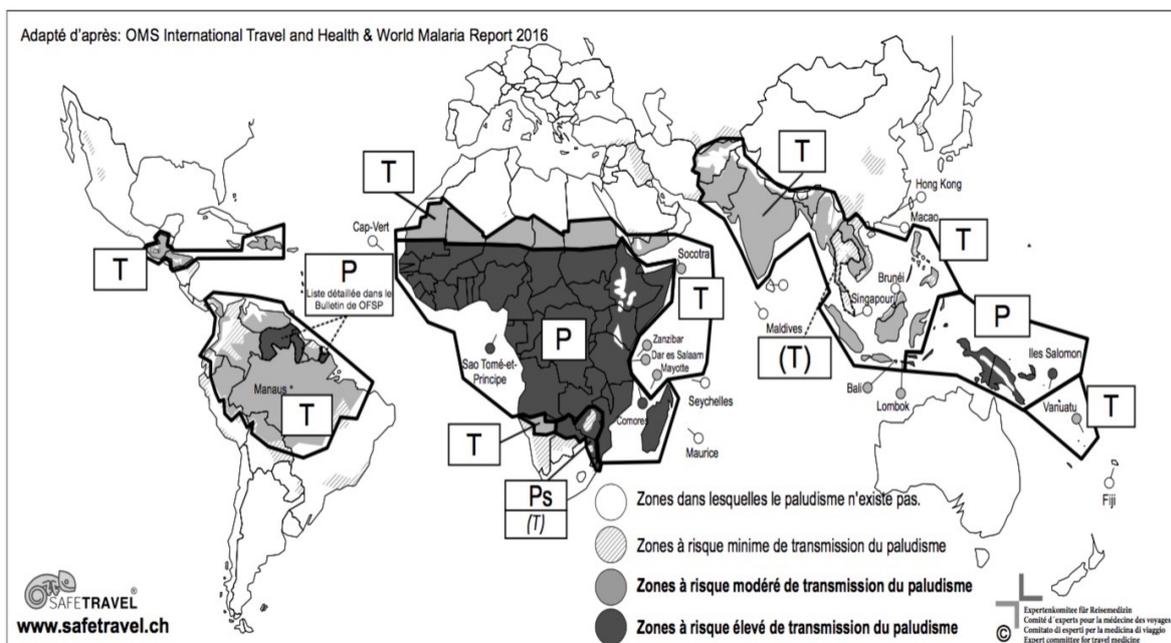


Figure 33: Niveau de transmission et prophylaxie du paludisme en 2017 (45)

## **PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DU PALUDISME AUX COMORES**

### III. LES ÎLES COMORES

#### 1. Situation géographique

Les Comores, avec une population estimée à 763 952 habitants, forment un archipel constitué de quatre îles principales. Quatre perles et une soixantaine d'îlots dans les eaux turquoise de l'océan Indien, situées à l'entrée Nord du canal de Mozambique entre l'Afrique orientale et Madagascar (Figure 34). Ce sont, du Nord au Sud et de l'Ouest à l'Est, la **Grande Comore** (*N'Gazijda*), **Mohéli** (*Mwali*), **Anjouan** (*N'Dzouani*) et **Mayotte** (*Maoré*). Les trois premières forment l'Union des Comores (Mayotte est sous administration française), occupent ensemble une superficie de 2230 km<sup>2</sup> et sont distantes entre elle de 40 à 80 km (60).

**La Grande Comore**, géologiquement la plus jeune et la plus étendue avec une largeur comprise entre 15 et 24 km et une longueur totale des côtes de 170 km, reste encore sous l'emprise d'un volcan très actif (60). Vedette incontestée des Comores, craint par les comoriens qui redoutent ses brèves mais fréquentes colères, adulé par les rares randonneurs qui viennent du monde entier camper au bord d'un des plus larges cratère du monde avec 3 à 8 km de diamètre; «**le Karthala**» (Figure 33) domine l'île à plus de 2300 m d'altitude (66). Sur sa côte occidentale, se trouve **Moroni** la capitale de la Grande Comore et de l'Union des Comores.



Figure 33: Le Karthala en activité (66)

**Mohéli**, la moins étendue avec 30 km dans sa plus grande longueur et 12 km dans sa plus grande largeur, est la véritable perle des Comores (60). Elle possède un lagon partiellement formé qui renferme des richesses maritimes exceptionnelles, des lacs de cratère et des plages désertes cachées au fond d'innombrables criques où viennent pondre les dernières tortues marines de l'océan Indien (60).

**Anjouan** est la seconde île en terme de superficie, la plus montagneuse des quatre îles. Elle présente un relief plus tourmenté, fortement érodée, affectant la forme d'une pyramide à base triangulaire culminant à 1595 m au Mont N'tringui.



Figure 34: Archipel des Comores (56)

## 2. Histoire

Très peu de comoriens connaissent réellement l'histoire des Comores, car non enseignée dans les écoles et peu de travaux d'anthropologie sur les Comores sont disponibles. Pour pallier ce manque d'intérêt et d'écrits, les comoriens accordent une place de choix à la tradition orale, aux mythes et légendes. Ainsi dit-on dans un conte que les îles Comores seraient issues des hasards de l'amour, que la reine de Saba qui courait après le roi Salomon dans ces eaux de l'océan Indien, aurait été gagnée par un moment d'inattention qui lui fit perdre une de ses bagues. Celle-ci aurait gagné les profondeurs et aurait aussitôt provoqué l'ultime explosion, ayant engendré ces îles volcaniques (57). Toujours selon la tradition orale, ce sont des marins poètes arabes qui nommèrent l'archipel *Jazayr al-Qamar*, qui signifie «île de la lune», d'où leur nom actuel de Comores (58).

Concernant l'histoire du peuplement de l'archipel, là encore peu d'écrits sont disponibles. On ne dispose pas d'information fiable sur les premiers habitants des Comores. Par contre de part sa position géographique, qui situe les Comores au milieu du canal de Mozambique (où transite presque toute la flotte pétrolière de l'Occident pour se ravitailler en or noir dans les Emirats, en Iran, Irak et en Arabie Saoudite) entre le continent africain et Madagascar, on peut penser que l'archipel a été visité et occupé depuis la plus haute antiquité (58). Dans le peu d'écrits disponibles concernant le peuplement des Comores et le manque de consensus chez le peu d'auteurs qui se sont intéressés sur le sujet, une chose demeure indiscutable : le peuplement des Comores est le résultat d'un long brassage d'Africains bantous, d'Indonésiens, de Persans, d'Arabes, et de Malgaches. Ce long brassage a donné lieu aujourd'hui à une population homogène caractérisée par les mêmes us et coutumes, la même langue et la même religion (56).

Dans un monde où la position géostratégique revêt une importance particulière, les Comores deviennent un terrain permanent de discorde. Les premiers européens à poser pieds sur les Comores furent les Portugais en 1500, mais ils vont disparaître des Comores en 1506 sans laisser beaucoup de traces (à part quelques mots dans la langue comorienne) (58). Répondant

à l'appel au secours du sultan de Mayotte, la France obtient en 1841 un traité de cession de Mayotte, qui devient « protectorat français » (56). Soucieuse de la sécurité des autres îles de l'archipel des Comores, la France, investi d'une mission dans la défense de ces dernières contre les invasions malgaches, va étendre son « protectorat » sur le reste de l'archipel. De protectorat, les îles vont devenir colonies en 1904. Le 6 juillet 1975, le refus de la France de reconnaître le résultat globale du scrutin d'autodétermination provoquera la déclaration unilatérale d'indépendance (56). La France, décidée à rester dans la région, gardera Mayotte dans le giron Français, bafouant ainsi le principe de l'indivisibilité d'un territoire du droit international. Cette situation, illégale sur le plan du droit internationale (L'Assemblée générale des Nations Unies, a condamné à plusieurs reprises la France, mais la France, grande puissance diplomatique, un des cinq membres permanents du Conseil de sécurité de l'ONU, utilise toujours son droit de « veto » pour rejeter ces résolutions) d'une part et la trahison des élites et politiques comoriens d'autre part, sont à l'origine de l'instabilité politique préjudiciable au développement de l'Union des Comores qui a subi 23 coups d'états ou tentatives depuis 1975 (la plupart sont imputables au mercenaire français Bob Denard qui s'était autoproclamé « corsaire de la République[Française]») avec 4 présidents en exercices assassinés et un président élu démocratiquement déporté (59).

### 3. Climat

Comme la plupart des pays de l'Océan Indien, les Comores bénéficient d'un climat chaud et humide de type tropical, influencé par les deux principales vagues de vent : la mousson du Nord et l'Alizé du Sud et Sud-Est (60). Ce climat tropical est caractérisé par deux saisons qui ne se succèdent pas brutalement, mais sont séparées par des périodes de transition:

- **Une saison chaude et humide** (pluvieuse) ou été austral de mi-novembre à mi-avril, marquée par la mousson du Nord, qui correspond à une « masse d'air sursaturée » qui, soufflant dans l'Océan Indien, apporte de l'air chaud et humide, de fortes précipitations et des orages assez fréquents (60).

En zone côtière, la température moyenne est d'environ 27°C, les maxima varient entre 31 et 35°C et les minima autour de 23°C (77).

- **Une saison sèche et fraîche** ou hiver austral de juin à fin septembre, marquée par les alizés du Sud et Sud-Est (60). Elle se caractérise par rapport à la saison chaude par une humidité moindre et des températures moins élevées. A basse altitude, les températures moyennes sont de 23 à 24°C, les maxima se situent autour de 28°C et les minima entre 18 et 19°C (77).

La mer reste assez chaude toute l'année pour la baignade avec une température comprise entre 29°C dans la période chaude et 25°C en Août (61). Les hautes terres sont nettement plus fraîches et plus humides que la côte, les variations de climat dues à l'altitude sont plus importantes que les variations d'une saison à une autre. Il n'est pas rare de trouver des températures en dessous des 10°C sur les sommets (62).

#### 4. Faune et Flore

De part sa position géographique et de son caractère insulaire, l'Archipel des Comores possède une diversité biologique exceptionnelle. Sa faune et sa flore comprennent un grand nombre d'espèce d'une grande valeur.

La première espèce, l'une des plus importante de la faune marine, véritable emblème des Comores, porte le nom de « Coelacanthe » (Figure 35). Son nom scientifique est *latimeria chalumnae*, aux Comores on le nomme *Gombessa*. Ce poisson « fossile », d'intérêts scientifique mondial (espèce protégée internationalement), vieux de 400 millions d'années, qu'on croyait éteint en même temps que les dinosaures, a été découvert en 1938 en Afrique du Sud (64). Les Comores abritent son principal biotope (des grottes sous marines situées pour la plupart à la Grande Comore) avec plus de 600 espèces comptabilisées contre 15 en Afrique du Sud (63).



Figure 35: le Coelacanth ou Gombessa en comorien (65)

Les tortues marines (Figure 36), autre espèces importantes de la faune marine comorienne, font partie des espèces protégées qu'on trouve en abondance sur l'île de Mohéli (64). Parmi les quatre espèces de tortues qui fréquentent les eaux de l'Archipel à savoir : la tortue verte (*Chelonia mydas*), la tortue à écaille (*Eretmochelys imbricata*), la caouanne (*Caretta caretta*) et la tortue luth (*Dermochelys coriacea*), seules les tortues vertes et tortues à écaille nidifient sur les plages de sable, principalement à Mohéli (64).



Figure 36: tortue marine sur une plage de sable doré à Mohéli (67)

La faune terrestre des Comores est pauvre en grands mammifères, on ne trouve pas aux Comores les grands animaux d'Afrique (éléphant, lion,

girafe...), par contre d'autres espèces particulièrement intéressantes y sont endémiques comme:

- Les chauve-souris géante de Livingstone (*Pteropus livingstoni*, Figure 37), *N'déma* en comorien. Cette espèce qui vit uniquement aux Comores est aujourd'hui menacée de disparition (elle fait partie des 100 espèces les plus menacées au monde) à cause de la déforestation qui détruit son habitat (63).



Figure 37: Roussette de Livingstone à Mohéli (67)

- Le petit lémur *mongos* (*Eulemur mongoz*, Figure 38), *Maki* en Français ou *Kima* en comorien, peut être aperçu occasionnellement dans la forêt, les villages et même les villes (car souvent domestiqué) sur les îles d'Anjouan et Mohéli. Elle est aussi menacée de disparition (63).

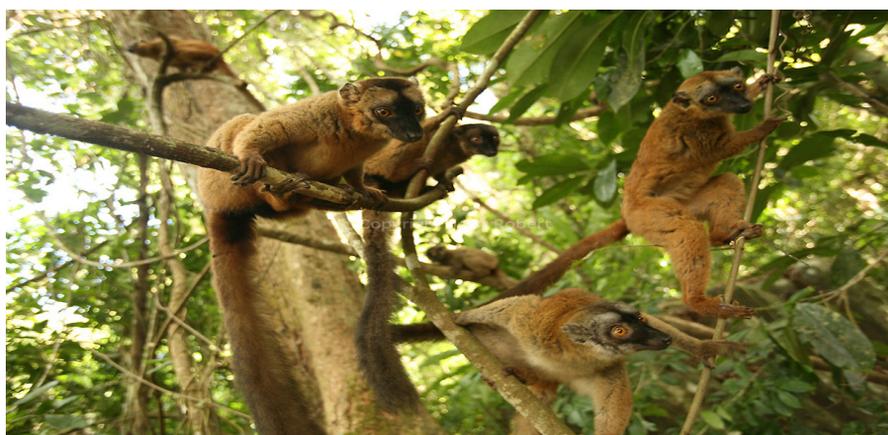


Figure 38: Maki en zone forestière (68)

Peu d'études ont été menées sur la flore des Comores, les inventaires connus sont largement insuffisants notamment sur les plantes médicinales. Une chose demeure cependant indiscutable, c'est que l'Archipel des Comores n'a pas volé son surnom *d'îles aux parfums*. Sur ses îles, plus particulièrement sur l'île d'Anjouan, les plantations de plantes olfactives s'étendent à perte de vue, répandant ainsi leurs essences au gré des bourrasques de vent (71).

Son climat tropical favorise, depuis des siècles la cultures de ces plantes olfactives qui embaument l'atmosphère, parmi lesquelles on peut citer; la vanille, celle des Comores est réputée de bonne qualité, certain la qualifie même de « meilleur vanille du monde », la citronnelle, le jasmin et l'**ylang-ylang**, qui signifie « la fleur des fleurs », qui est une fleur à la robe couleur d'or (Figure 39), une des matières premières végétales les plus utilisées dans la parfumerie de luxe (69). Son huile essentielle entre dans la composition de parfum comme le Chanel n°5, un des parfums le plus vendu au monde (69). Les Comores produisent chaque année environ une quarantaine de tonnes d'huile essentielle d'ylang, ce qui fait d'eux, les premiers producteurs mondiaux (69).



Figure 39: Fleur d'ylang-ylang des Comores (70)

## 5. Traditions et coutumes

La culture comorienne est une culture métissée, on retrouve dans les traditions et coutumes comoriennes l'héritage culturel arabe, africain, indien et malgache. La population comorienne est musulmane (98% de la population) de rite sunnite (58). La religion fait partie des valeurs de base de la culture comorienne et tient une place essentielle dans le quotidien des comoriens. L'école coranique où dès l'âge de trois ans on enseigne à l'enfant comorien l'Islam et ses versets, occupe une place tout aussi importante que l'école laïque.

Aux détracteurs qui aiment assimiler les pays musulmans à des territoires où les droits des femmes seraient bafoués, je vous invite à visiter les Comores. Car dans cette société à caractère matrilineaire (même si les enfants portent le nom du père), la femme comorienne est au centre des débats et jouit de nombreux avantages. La transmission des biens se fait de la mère à la fille, la maison conjugale appartient à la femme et le mari n'y vit que tant qu'il est son époux. En cas de divorce, la femme garde la totalité des biens immobiliers et la garde des enfants. La femme comorienne peut conduire, exercer un métier en disposant de ses revenus et faire de la politique comme les hommes. Le plus souvent non voilé, elle porte un léger voile « le kishali ou leso » sur leur tête ou bien sur leurs épaules. Etre une femme aux Comores est un signe de privilège ; ma mère maudissait la génétique à chaque fois que l'occasion se présente à elle pour ne pas lui avoir donné une fille et ce n'est pas faute d'avoir essayé dit-elle.

La langue comorienne « le shikomori » avec ses variantes suivant les îles est le reflet de son histoire, son fond est swahili (on pense que 65% du vocabulaire comorien est d'origine bantou) avec des apports de l'arabe (on pense que 35% du vocabulaire comorien est d'origine arabe), de l'hindi, du malgache, du portugais et du français (72). L'arabe et le français sont les langues officielles.

Le « **Grand mariage** », « *Anda* » en comorien, est la tradition phare des îles Comores. Elle est une obligation coutumière et sociale pour les filles aînées, garantes de l'honneur de toute la famille. Cette tradition qui représente les

économies de toute une vie (les mariés dépensent des centaines de milliers d'euros) a lieu tous les ans, pendant les mois de Juillet-Aout. Une semaine d'euphorie et de fête où a lieu plusieurs cérémonies coutumières. Le *Grand mariage* confère à celui qui l'a réalisé une place de choix dans la société en accédant au rang de « *notable* », « *M'rou mdzima* » en comorien, qui signifie littéralement « *l'homme unique* ».

## 6. Situation économique

La situation économique comorienne reste précaire malgré les potentialités dont disposent les Comores, notamment le secteur touristique qui n'est guère développé. Les Comores, pays à vocation agricole et à faible revenu, font partie des pays les moins avancés avec 45% de sa populations qui vie en dessous du seuil de pauvreté (73). Le manque d'infrastructures, l'insuffisance énergétique, le déficit commercial (8 à 15 milliards pour les exportations contre 90 à 100 milliards pour les importations, selon le FMI), la corruption généralisée de nos dirigeants et leur manque de vision sont des freins au développement économique du pays. Les Comores doivent leur survie économique et financier à certains pays comme la Chine et des pays du golf (récemment l'Arabie Saoudite a apporté un appui budgétaire de 40 millions d'euros soit 8% du PIB) et à la solidarité de la diaspora comorienne qui subvient de manière importante et régulière aux besoins de leurs compatriotes en envoyant de l'argent au pays (un quart du PIB) (57).

## 7. Système de santé et accès aux soins

Malgré les reformes sanitaires engagées depuis les années 90, le système de santé comorien est en phase pré-agonique (74). Le manque de volonté politique des dirigeants comoriens à mobiliser les ressources nécessaires pour soutenir lesdites reformes et le désengagement de l'Etat dans le fonctionnement des établissements sanitaires y sont peut être pour quelque chose. Dans la constitution comorienne, il est stipulé que l'Etat doit assurer la protection et promotion sanitaire de l'individu, de la famille et de la collectivité. Il est clair que dans cette mission, l'Etat a failli. Cependant, l'Etat

comorien n'est pas le seul responsable, car le mal qui ronge le système de santé comorien est beaucoup plus profond. Il suffit de lire les quelques pages du code de santé publique comorien pour s'apercevoir que le législateur comorien, autre responsable de cette cacophonie, laisse peu d'outils juridiques à l'appareil judiciaire pour protéger la santé de leurs concitoyens (119). Car en matière de responsabilité médicale et de monopole pharmaceutique le code de la santé publique est très peu fourni. En effet, quelques lignes sur les conditions d'exercice de la profession de pharmacien, mais aucune sur la responsabilité médicale.

Le système de santé comorien est composé de deux secteurs: le secteur public et le secteur privé (74).

### 7.1 Secteur public

Le secteur public est organisé selon un schéma de type pyramidal avec:

- Un **niveau central** sous l'autorité du Vice président en charge du Ministère de la Santé, de la Solidarité, de la Cohésion Sociale et de la Promotion du Genre. Le Centre Hospitalier National de Référence (CHN) et les deux centres hospitaliers de référence insulaire (CHRI) sont sous la tutelle directe du niveau central (74).
- Un **niveau Régional ou Insulaire** sous la responsabilité des Gouverneurs des îles autonomes (74).
- Un **niveau périphérique** représenté par le district sanitaire, le pays comprend 17 districts dont 7 à la Grande Comore et à Anjouan et 3 à Mohéli (74).

### 7.2 Secteur privé

Il est subdivisé en trois secteurs qui sont: le secteur privé à but lucratif, le secteur privé à but non Lucratif et la médecine traditionnelle (74).

- Le **Secteur privé à but Lucratif** est quasi exclusivement localisé dans les principaux centres urbains, il existe deux catégories dans ce secteur; **le secteur privé de soins curatif** composé de cliniques médico-

chirurgicales, de cabinets médicaux de consultations externes, et de cabinets dentaires, et **le secteur privé pharmaceutique** très désorganisé et largement dominé par des non professionnels, bien qu'il soit stipulé dans le code de la santé publique que pour pouvoir commander, stocker et commercialiser des médicaments, il faut être pharmacien. Récemment, dans une interview donnée au journal *Al-watwan*, l'inspecteur des pharmacies et des laboratoires, Monsieur Mirghane Mze Hamadi estime que 80% des pharmacies qui se trouvent aux Comores exercent illégalement (120). Ahuri, je ne peux m'empêcher de me poser sans cesse la même question: qu'est ce que l'Etat, garant de la santé des comoriens attend pour fermer ces pharmacies? Ce manque de contrôle d'un secteur aussi sensible que le secteur pharmaceutique entraîne un approvisionnement du marché local en médicaments de qualité parfois douteuse. Selon les dernières estimations, les médicaments de contrefaçon représentent entre 30 à 50% des produits en circulations aux Comores (75).

- Le **Secteur privé à but non Lucratif** dont la gestion et le fonctionnement est assuré par les ONG et autre groupes intervenant dans le domaine socio-sanitaire. Il s'agit le plus souvent de dispensaires où sont réalisées des activités de soins de santé primaires. Ils sont en principe sous le contrôle technique du Ministère de la santé mais il n'est pas rare de trouver des centres de santé non répertoriés dans la carte sanitaire nationale (74).
- La **médecine traditionnelle**, pratiquée et utilisée par une partie de la population, elle reste tolérée, bien qu'il n'existe aucune législation, ni de processus d'attribution d'autorisation pour cette pratique (74).

### 7.3 Organisation et Structures

Aux Comores, les soins de santé sont fournis par un Centre Hospitalier National (CHN) qui se trouve à Moroni (Hôpital El Maarouf,), deux centres hospitaliers régionaux à Anjouan et Mohéli et 7 pôles de santé dont 3 à la Grande Comore et Anjouan et 1 à Mohéli (74). Chaque pôle est composé d'un

ou de plusieurs districts, on compte actuellement 17 districts dont 7 à la Grande Comore, 7 à Anjouan et 3 à Mohéli (74). Chaque district comporte un Centre de Santé de District (CSD) et un certain nombre de Postes de Santé ou dispensaires. Actuellement il existe 17 Centre de Santé de District (CSD) et 48 Postes de Santé (74). Les Postes de Santé constituent le premier échelon dans la prise en charge des soins curatifs et préventifs. A ce niveau les prestataires de soins sont des Infirmiers diplômés d'Etat, des sages-femmes diplômées d'Etat et des Agents de santé communautaire. Dans les Centre de Santé de District, les soins sont administrés par des médecins généralistes ayant des compétences en santé publique et gynécologique ou un médecin en santé publique (74).

L'Armée possède 3 Centres de santé dans les îles (un dans chaque île) qui disposent d'une unité de consultation et d'hospitalisation, d'un laboratoire, et d'une maternité. Ils offrent des soins aux militaires, à leurs familles ainsi qu'au public (74).

Une évaluation réalisée en 2014 a montré que la plupart de ces infrastructures sont dans un état de délabrement total et vétuste car longtemps resté sans véritables travaux d'entretiens (74). Les équipements et matériels dont une bonne partie provient de dons privés sont insuffisants, mal entretenus à défaut d'un système de maintenance et d'un personnel qualifié. Cette évaluation a aussi montré que si le petit matériel de diagnostic existe et pour la plupart en bonne état, les équipements lourds demeurent insuffisant tant sur le plan qualitatif que quantitatif. Les moyens de déplacement pour les évacuations sanitaires sont aussi insuffisants, sur les 17 Centre de Santé de District (CSD) 9 ne disposent pas d'ambulance. A cela, s'ajoute un manque d'un système de communication adapté entre les services et les formations sanitaires ce qui rend difficile le partage des informations statistiques, la surveillance épidémiologique, mais aussi l'appel en cas d'urgence d'une personne d'astreinte (74).

Depuis 2012, la création de la Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels de l'Union des Comores (CAMUC) a permis d'améliorer l'approvisionnement et la disponibilité permanente à moindre coût des médicaments essentiels

dans les pharmacies hospitalière et de cessions mais aussi dans les autres points de vente des médicaments de la CAMUC (74).

#### 7.4 Financement du système de santé

Le système de santé comorien est presque totalement tributaire de l'aide extérieure aussi bien dans le financement de certains programmes comme la lutte contre le VIH, le Paludisme ou la Tuberculose que dans la construction des infrastructures sanitaires. Jusqu'en 1994 l'accès aux soins de santé était gratuit, le financement de la santé était assuré essentiellement par les fonds publics et les aides extérieures (74). La réforme du système de santé intervenue cette année là a instauré un système de recouvrement des coûts, les structures sanitaires sont devenues semi-publiques (74). Dès lors, la participation de l'Etat au financement de la santé n'a cessé de diminuer. Ces dernières années les dépenses des ménages pour leurs soins de santé représentaient 49,80% des dépenses totales de santé. Elles constituent la première source de financement du secteur de santé (74). L'Etat comorien occupe la deuxième place avec 27,17%, l'aide extérieur complète le podium avec 18,64% (74).

#### 7.5 Accès aux soins de santé

L'accessibilité géographique à un centre de santé dans un rayon de 5 km est estimée à 45% à la Grande Comore, 74% à Anjouan et 69% à Mohéli, soit une moyenne de 63% pour l'ensemble du pays. L'ensemble de la population comorienne a accès à une structure de santé dans un rayon de 15 km (74).

Cependant, bien que le réseau de formations sanitaires présente un maillage géographique assez serré, les taux de fréquentation des structures sanitaires sont très bas, la moyenne nationale est de 10,25% et le taux moyen d'occupation de lits est de 20 à 60% avec de fortes variations selon les saisons et selon les centres de santé (74). Cette insuffisance d'utilisation des structures sanitaires est due entre autres à la mauvaise qualité des routes, au nombre réduit voir inexistant de centres de santé de qualité, au coût jugé élevé par la grande majorité de la population, au retard et à l'absentéisme du

personnel dû en particulier à l'exercice mixte public/privé et au manque de confiance de la population dans système de soins en général (74). Ce dernier point, et ce malgré des ratios des ressources humaines en santé relativement satisfaisants (on compte 1,90 médecins, 0,23 pharmaciens, 4 infirmiers d'Etats, 3 sages femmes et 0,26 chirurgiens dentiste pour 10000 habitants) pousse beaucoup de comoriens à braver les 70 kilomètres qui séparent l'île d'Anjouan à l'île de Mayotte (devenue département français) sur des petites barques de fortunes pour se faire soigner dans un centre hospitalier mieux structuré (74).

#### IV. LUTTE CONTRE LE PALUDISME AUX COMORES

##### 1. Historique des programmes de lutte contre le paludisme aux Comores

Les îles de l'archipel, bien qu'elles soient toutes d'origines volcaniques, sont différentes au point de vue géologique. Cette différence, due à leurs âges (Mayotte, Anjouan et Mohéli plus ancienne, possèdent un réseau hydrographique plus au moins dense alors que la Grande Comore plus jeune, recouverte de lave perméable, est caractérisée par l'absence d'eaux courantes) explique l'histoire épidémiologique très variable au sein de l'archipel (9).

En dépit des nombreux flux migratoires en provenance de zone infestées, l'ensemble des quatre îles, d'après les récits de marin, était exempt de paludisme jusqu'au XVII<sup>ème</sup> siècle (9). Au milieu du XVII<sup>ème</sup> siècle les premiers voyageurs européens font état de fièvres intermittentes, ils considéraient les trois îles (Mayotte, Anjouan et Mohéli) comme particulièrement insalubres, en revanche la Grande Comore était considérée comme une terre salubre où les anophèles étaient absents du fait du manque d'eau de surface (9).

Il est impossible avec les informations disponibles actuellement de dater l'année où la transmission du paludisme s'est établie dans les trois îles, en revanche on sait qu'en 1920, sont apparus les premiers cas de paludisme à la Grande Comore, puis la maladie a pris une allure épidémique de 1922 à 1924 où la mortalité fût très élevée (15 à 35% de la population) dans cette

population «naïve» sur le plan immunologique (9). L'origine de l'épidémie fût attribuée à la construction de milliers de citernes pour recueillir l'eau pluviale, auparavant gardée dans de grandes jarres en terres cuites (9). Ces citernes constituent un biotope favorables à la reproduction d'un moustique vecteur: l'*Anopheles gambiae*. Le paludisme demeura par la suite endémique sur l'ensemble de l'archipel des Comores (9).

Les premiers programmes de lutte qui reposaient sur la gratuité des traitements préventifs et curatifs (quinine) et le contrôle des citernes plus particulièrement à la Grande Comores (couvertures des réservoirs, démolition des citernes abandonné, épandage d'huile de coco à la surface de l'eau) ont été proposés en 1923 et 1942. Mais faute de moyens et de volonté politique, ces programmes ne seront pratiquement pas appliqués (78). En 1957, un autre programme qui reposait sur des campagnes de pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide associé à la distribution d'antipaludéens aux enfants fut également interrompu par manque de matériel et de personnel qualifié (78). Le programme suivant, celui de 1972 proposait, en plus des épandages intra-domiciliaires une chimioprophylaxie par chloroquine et la formation du personnel de santé sur le diagnostic et le traitement du paludisme. L'indépendance des Comores en 1975, les difficultés financières de la nouvelle administration et l'instabilité politique auront raison de ce programme (78).

En 1978 un programme national de lutte contre le paludisme a été lancé avec le soutien financier de l'OMS, du Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD) et de l'UNICEF. Environ 400 médecins, sages-femmes, infirmiers ont été formés pour le diagnostic, le traitement et la prévention du paludisme, les structures de santé étaient équipées de microscopes, rendant de ce fait possibles la confirmation des cas (79).

En 1987, le gouvernement indépendant organisa son premier programme de lutte contre le vecteur du paludisme basé sur l'élevage de poissons larvivores (*Poecilia reticulata*), dans les citernes et bassins d'ablution ; la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide à effet rémanent (malathion) , et la distribution

de moustiquaires et rideaux imprégnés (79). Ces actions qui ont duré 3 ans ont permis une réduction significative de la densité vectorielle et du taux d'infection à un point proche de l'élimination, mais faute de moyens et d'organisation, ces actions seront rapidement interrompues (79).

De 1992 à 1997 le gouvernement comorien, l'OMS et le PNUD ont travaillé de concert pour une meilleure organisation des actions de lutte. Cependant, l'apparition en 1988 puis l'extension de la chloroquinorésistance, jusqu'à atteindre 29% des souches de *P. falciparum* en 2001, a porté un coup dur aux campagnes de lutte, car malgré son goût amer, la chloroquine rapide, efficace et bon marché, est un remarquable antipaludique (56). Les Comores, grâce à une subvention de 2,4 millions de dollars sur cinq ans du Fonds mondial contre le paludisme, la tuberculose et le sida, vont alors lancer en 2005 un plan d'éradication du paludisme, en mettant en place trois stratégies majeures selon les recommandations de l'OMS (89). Ces stratégies, qui sont, la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILD), le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte (TPI) et le remplacement de la chloroquine par l'ACT artémether+luméfántrine (Coartem\*) en juillet 2005 ont entraîné une diminution significative de la transmission du paludisme (89). La prévalence du paludisme chez la femme enceinte est passée de 30,4% à 8% entre 2004 et 2008 et le taux de létalité chez les enfants de moins de 5 ans est passé de 0,36% à 0,12% entre 2005 et 2008 (89).

En 2006, un accord signé entre le gouvernement comorien de l'époque et un consortium d'universitaire et industriel chinois pour expérimenter le projet FEMSE (voir chapitre 4) a ouvert de nouvelles perspectives dans la lutte contre le paludisme aux Comores. L'objectif n'est plus de contrôler le paludisme mais plutôt de viser son éradication.

## 2. Agents et vecteurs du paludisme présent aux Comores

Aux Comores, quatre espèces plasmodiales sont responsables du paludisme. Toutefois, *P. falciparum* est responsable de 96 % des cas de paludisme ; *P.*

*malariae*, *P. vivax* et *P. ovale* sont quant à eux responsables de 2, 1,5 et 0,5% des cas de paludisme, respectivement (80).

*P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale* ont vraisemblablement une origine africaine ou malgache bien qu'aucune données génétique ne soit à ce jour venu étayer cette hypothèse (81). L'origine de *P. vivax* est incertaine, son importation direct est possible depuis l'Asie ou l'Afrique de l'Est où la population n'est pas déficitaire pour l'antigène DUFFY (81).

Les deux principaux vecteurs du paludisme aux Comores sont *Anopheles gambiae*, présent sur les quatre îles et *A. funestus* absent de la Grande Comore (81). Ces deux espèces ont probablement été importées sur l'archipel à l'occasion de transports maritimes de courte durée depuis les côtes Est-africaines (81).

*A. gambiae* et *A. funestus* sont **anthropophiles** (effectuent préférentiellement leur repas sanguin sur l'Homme) et **endophiles** (se reposent à l'intérieur des maisons) et pondent dans des gîtes où l'eau doit être relativement claire (80).

*A. gambiae* affectionne les citernes (Figure 40) et bassins d'ablution, très nombreux à la Grande Comore, ainsi que les estuaires bouchés par des cordons de sable (Figure 41) qu'on retrouve à Anjouan et Mohéli (81).

*A. funestus*, lui, pond préférentiellement dans les bas-fond herbeux et marécage à végétation dressée (Figure 42) (81). Il est plus abondant qu'*A. gambiae* en saison sèche sur les îles de Mohéli et Anjouan (80).



Figure 40:Citerne à la Grande Comore (81) Figure 41: Estuaire bouché par un cordon de sable à Mohéli (81)



Figure 42: Marécage sur l'île d'Anjouan (81)

### 3. Prévalence et endémicité palustre

L'endémie palustre est estimée par la **prévalence**, qui correspond à la proportion de sujets porteurs du parasite à un instant donné, dans un site donné et dans une classe d'âge donnée (81). Cette prévalence est mesurée par l'**indice parasitologique (IP)**, qui correspond au pourcentage d'individus d'une même classe d'âge, habituellement les 2 à 9 ans, présentant une parasitémie positive (81). D'autres indicateurs comme l'**incidence clinique** ou la **densité parasitaire** associé à la notion de **seuil pyrogénique** qui dépendent du niveau de prémunition, peuvent venir compléter la prévalence pour mieux apprécier le degré d'endémie palustre (81).

Dans les années 50, une classification des zones d'endémie basée sur l'IP chez les enfants de 2 à 9 ans a été proposée par Metselaar et Van Thiel (81). Cette classification définit les zones ayant un IP toujours supérieur à 75% comme étant **holoendémique**, celle avec un IP toujours supérieur à 50% comme **hyperendémique**, les zones avec un IP de 11 à 50% comme **mésioendémique** et celle avec un IP inférieur à 10% comme **hypoendémique** et **épidémique** (81). Aux Comores, avant le programme FEMSE, l'endémicité palustre était très contrastée, selon l'île, les zones et la saison, le paludisme sévissait à l'état hypo, meso, hyper voire holoendémique (81). En 2007 par exemple, l'indice plasmodique (IP) variaient de 5 à 60% à la Grande Comore

selon les localités, très peu de variation saisonnière car les gîtes à la Grande Comores sont anthropique (citernes et bassins d'ablution) et donc persistent en toute saison, de 5 à 94% à Mohéli selon les saisons et localités avec un IP global de 23% (81). Jusqu'en 2007, le paludisme représentait la première cause de morbidité dans les structures sanitaires comoriennes. Il constituait un problème de santé publique majeur et un fardeau économique. Il était responsable de plus de 38% des consultations externes et de 60% des hospitalisations dans les structures sanitaires (82). Malgré une morbidité élevée, la mortalité est toujours restée relativement faible du fait de la bonne couverture sanitaire et de la pérennité de la transmission qui permet l'acquisition rapide et le maintient d'une bonne prémunition (83).

#### 4. Projet FEMSE

« FEMSE » est l'acronyme de « *Fast Elimination of Malaria by Source Eradication* » qui signifie « élimination rapide du paludisme par éradication de la source ». Comme évoqué plus haut, il existe deux réservoirs du parasite qui assurent la transmission du paludisme. Le premier réservoir du parasite est le moustique, le second est l'Homme. Les scientifiques chinois ont choisi de ne cibler que le réservoir humain, leurs raisons sont nombreuses.

Selon le professeur Li Guoqiao, scientifique en chef de la compagnie pharmaceutique chinoise Artepharm, qui a mis au point l'Artéquick®, la plupart des programmes de lutte contre le paludisme ont adopté la mauvaise stratégie. Car selon lui, mettre au premier plan l'élimination du vecteur du parasite (l'anophèle femelle) plutôt que le parasite lui-même est une erreur (85). D'abord parce qu'il est plus facile et plus rapide d'éliminer le parasite dans le corps humain que de chercher à éradiquer le vecteur qui a une répartition géographique quasi mondiale. Mais aussi parce que la durée de vie moyenne de l'anophèle est courte (30 jours) et que les parasites ne se transmettent pas de la femelle moustique aux embryons. En éliminant simultanément le parasite chez toute la population par les traitements de masse, on rend l'anophèle inoffensif faute de parasites à propager (85).

Le professeur Li, à qui on doit en partie la découverte de l'artémisinine, avec l'appui du gouvernement chinois a commencé à tester sa nouvelle stratégie, différente des approches actuelles menée par les partenaires européens et nord-américains, aux Cambodge en 2003 sur trois sites pilotes. Les résultats furent concluant et sa nouvelle approche efficace (cf chapitre 4.1.1 ). Fort des résultats de l'expérience cambodgienne, le consortium d'universitaires (Université de Ghanzou) et industriel chinois (Artepharm) décida d'expérimenter cette nouvelle approche sur une population plus grande.

La situation géographique et climatique, les 763 952 habitants que comptent les Comores et les 42 ans de relations diplomatiques, amicales et de soutien mutuel (la Chine a été le premier pays à établir des relations diplomatique avec les Comores après son indépendance en 1975 (121)) ont fait des Comores le candidat de choix pour expérimenter le projet FEMSE.

#### 4.1 Etapes de la FEMSE

Le projet FEMSE est toujours en expérimentation, mais après plusieurs années d'études, l'équipe du Professeur Li résume les trois grandes étapes nécessaires à l'élimination rapide du paludisme (Deux ans pour *P. falciparum* et 3 ans pour *P. vivax*) comme suit (Figure 43) (86):

- ◆ Deux séries de traitement de masse (MDA) de l'ensemble de la population à un mois d'intervalle avec un taux de couverture élevé (>95%)
- ◆ Un dépistage de masse par PCR soixante jours plus tard pour détecter les sources infectieuses résiduelles et le traitement des cas positifs par PCR
- ◆ Le diagnostic et le traitement précoce pour empêcher la réintroduction du paludisme

Ces étapes, qui sont le fruit de douze années d'études et d'amélioration continue sur l'élimination rapide du paludisme restent encore théoriques et perfectibles (86).

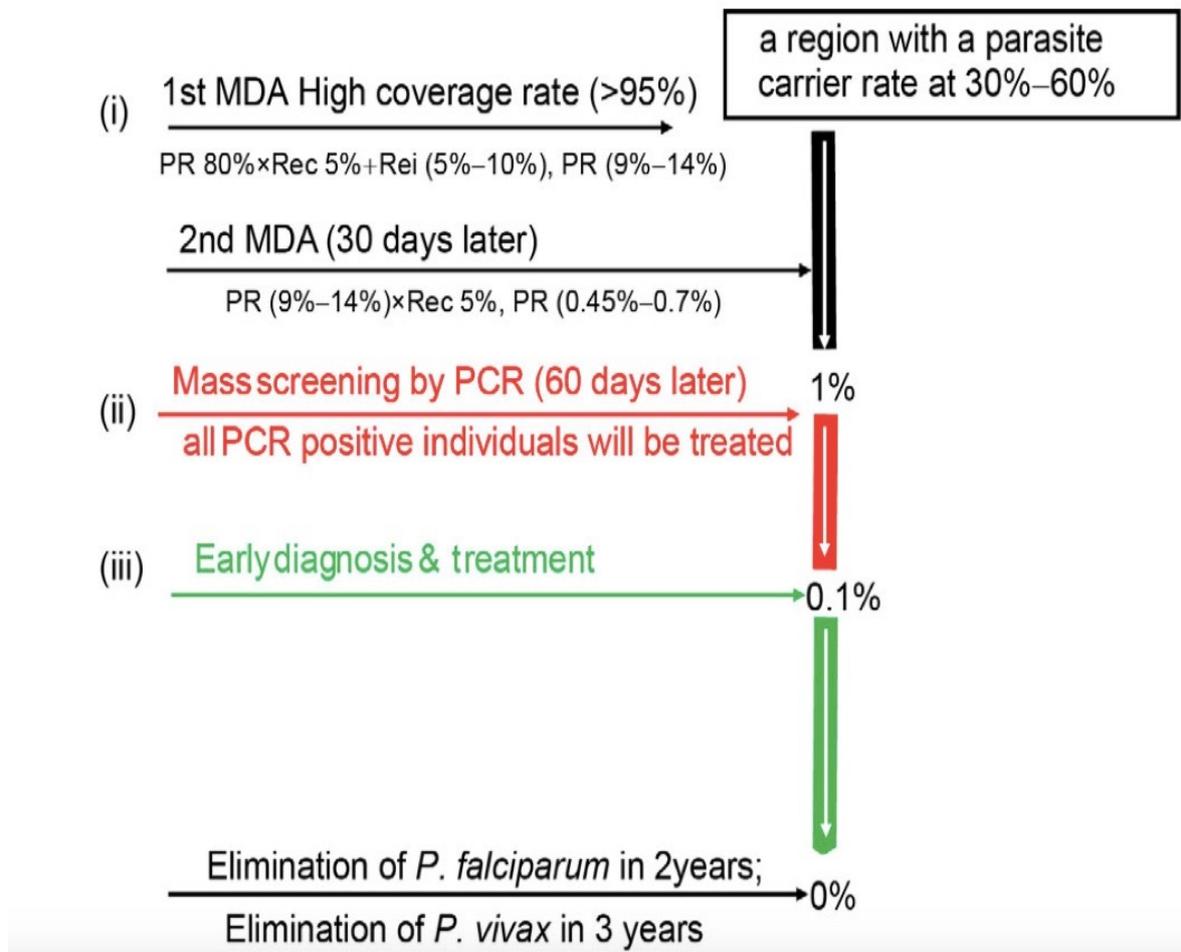


Figure 43: Etape de la FEMSE (86)

#### 4.1.1 Le traitement de masse (MDA)

Les médicaments utilisés dans le traitement de masse doivent avoir une **action rapide et efficace**, car le paludisme peut évoluer rapidement vers l'accès grave, **une faible toxicité, une bonne tolérance, un faible coût**, mais surtout avoir un effet **gamétocytocide**, ce qui permet de bloquer la transmission du parasite aux moustiques vecteurs (86). L'Artequick® et la primaquine utilisés dans le projet FEMSE remplissent tous ces critères. L'Artequick® est une association de 62,5mg d'artémisinine et de 375 mg de pipéraquline pour la forme adulte et de 24 mg d'artémisinine et 144 mg de pipéraquline en sachet pour la forme enfant, c'est donc un ACT. Les ACTs sont connus pour être les antipaludiques les plus efficaces et les plus rapides. L'Artequick® est une association intéressante dans la prise en charge du paludisme dans les pays en voie de développement car la période de traitement est très courte avec seulement deux prises avec un intervalle de 24 heures. Ce protocole montre son originalité par le fait d'y associer de manière

systematique la primaquine qui apporte le complément gamétocytocide à la stratégie globale de ce programme de lutte.

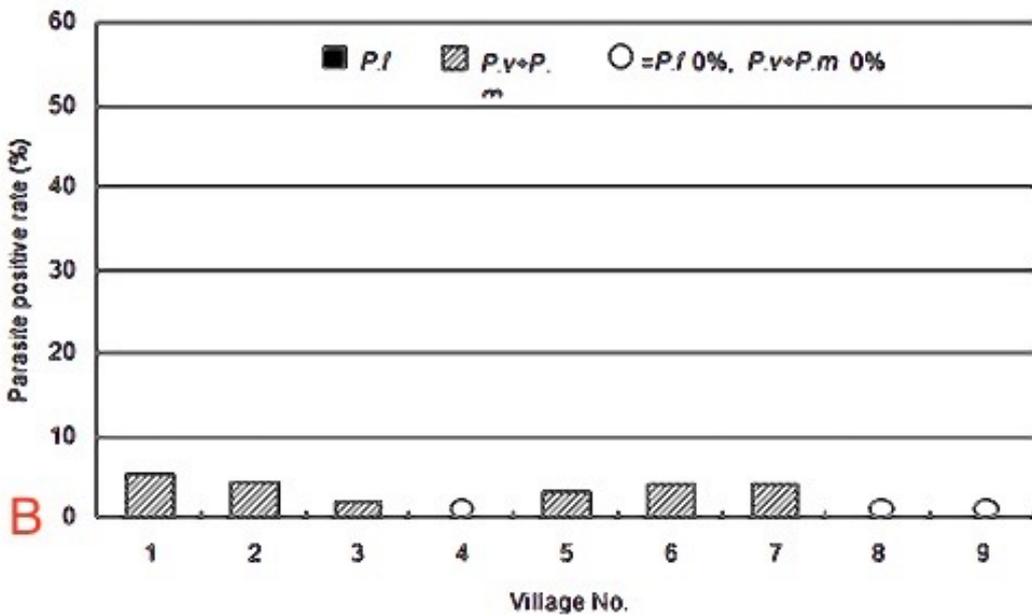
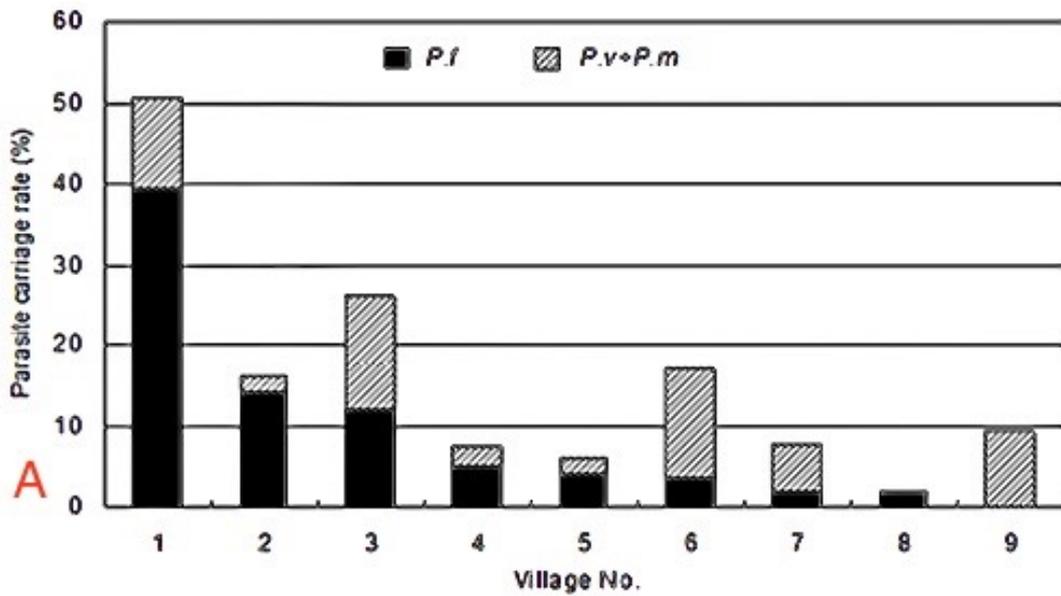
◆ Au Cambodge, dans le premier site pilote (17 villages de la province de Kampong Speu, soit une population de 3 653 personnes), l'équipe du Professeur Li a d'abord procédé à une **seule série de traitement de masse (87)**. Deux doses d'Artéquick® adultes ont été distribuées à l'ensemble de la population à l'exclusion des femmes enceintes, des sujets gravement malades et des enfants de moins de 1 an, à 24h d'intervalle (87). Les adultes ( $\geq 16$  ans) ont reçu 2 comprimés d'Artéquick® à chaque dose, les enfants de 11 à 15 ans ont reçu 1 comprimé et demi et 1 comprimé pour les enfants âgés de 6 à 10 ans. Pour les enfants de moins de 6 ans, ils ont utilisé la forme sachet. Deux sachets à chaque dose pour les enfants de 5 à 6 ans, 1 sachet et demi pour les enfants de 3 à 4 ans et 1 sachet pour les enfants de 1 à 2 ans. Parallèlement des comprimés de primaquine 9 mg ont été distribués à l'ensemble de la population, y compris chez les sujets déficiente en G6PD (14,7% de la population traitée était déficient en G6PD) à des intervalles de 10 jours pendant 6 mois consécutifs (87). La première dose de primaquine a été administrée avec la première dose d'Artéquick®. Les doses de primaquine pour les enfants étaient de: 3/4 de comprimé pour les enfants de 11 à 15 ans, 1/2 pour les 7 à 10 ans, 1/3 pour les 3 à 6 ans et 1/4 pour les 1 à 2 ans (87). Des résultats spectaculaires ont été observés dans les 17 villages après trois ans de traitement et de surveillance. Ainsi, la prévalence de l'ensemble de la population est passée de 52,3% au début de l'étude à 2,6% à la fin de l'étude (Tableau 3) (87). Ces résultats, certes spectaculaire mais pas suffisante, obtenus lors de cette première étude pilote ont amené les scientifiques chinois à considérer que dans les régions à forte prévalence, **deux séries de traitement de masse étaient nécessaires (87)**

Age group	Parasite rates (%)						
	2003.12	2004.07	2004.12	2005.07	2005.12	2006.6	2006.12
Children	55.8 (N = 679)	17.5* (N = 777)	15.7* (N = 813)	7.8* (N = 877)	5.3* (N = 704)	1.9* (N = 791)	2.8* (N = 844)
Adults	46.5 (N = 415)	NA	10.7* (N = 796)	4.9* (N = 616)	6.3* (N = 366)	NA	2.1* (N = 436)
Whole population	52.3 (N = 1094)	-	13.2* (N = 1609)	6.6* (N = 1493)	5.6* (N = 1070)	-	2.6* (N = 1280)

\*  $P < 0.01$  vs. the data obtained in Dec.2003 (before conducting mass treatment); NA, not done.

### Tableau 3: Evolution de la prévalence dans les 17 villages (87)

Dans le deuxième site pilote (9 villages de la province de Kampot, soit une population étudiée de 2 387 personnes), la même procédure a été mise en oeuvre que dans la première étude, mais cette fois avec un traitement de masse supplémentaire d'Artequick® seul, 42 jours après la première série (87). Six mois après la deuxième série de traitement de masse, les résultats furent concluant, la prévalence était de 0% dans 3 des 9 villages (Figure 44) (87).



A: Prévalence avant les traitements de masse

B: Prévalence 6 mois après les traitement de masse

P. f= *P. falciparum* ; P. v= *P. vivax* ; P. m= *P. malariae*

Figure 44: Evolution de la prévalence dans les 9 villages (87)

- ◆ Aux Comores, le protocole des traitements de masse n'était pas identique dans l'ensemble des trois îles et l'équipe chinoise n'a pas donné d'explication à cet égard à leur homologue comorien (96).

- A **Mohéli**, la phase préparatoire a duré 1an et la mise en oeuvre a duré 4 mois avec **3 séries de traitements de masse** uniquement à base d'Artequick à **40 jours d'intervalle**, plus une administration de primaquine tous les 10 jours pendant 6 mois. L'Artequick® était donné sur 2 jours à raison de 2 comprimés à 0 heure, 2 comprimés à 24 heures et 4 comprimés à 48 heures chez l'adulte (96).
- A **Anjouan** et à la **Grande Comore**, la mise en oeuvre a duré 3 mois avec **2 séries de traitements de masse** à base d'Artequick® et de primaquine à **30 jours d'intervalle**. Deux doses d'Artequick® ont été distribués à 24 heures d'intervalles selon le même schémas qu'au Cambodge (Figure 45) (96).

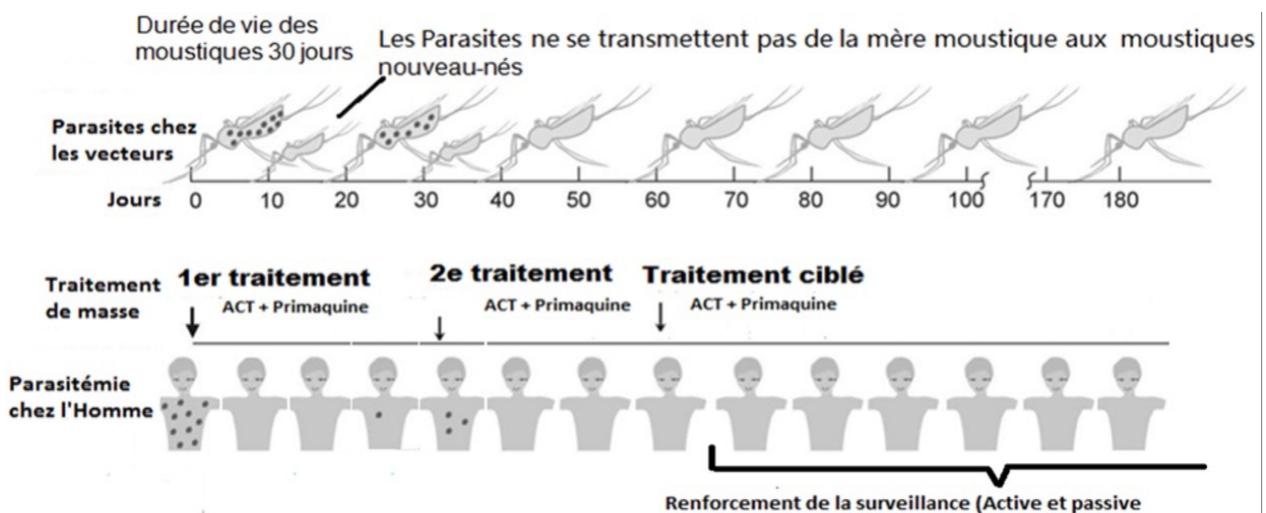


Figure 45: Méthodologie des traitements de masse à Anjouan et à la Grande Comore (88)

#### 4.1.2 Le dépistage de masse par PCR

La réaction de polymérisation en chaîne par la polymérase (PCR) est une technique de biologie moléculaire. Elle est la plus sensible pour détecter les faibles parasitémies. Cet outil moléculaire, pilier essentiel de la FEMSE, permet la détection fiable des infections asymptomatiques et inframicroscopiques (non détectable au microscope). Il est indispensable pour éliminer le réservoir humain des parasites. Les scientifiques chinois ont

réussit grâce à un agent réactif clé à simplifier la procédure opérationnelle de la PCR et à abaisser son coût, rendant ainsi la PCR applicable au dépistage de masse (86). Les résultats de l'expérience de Mohéli conforte l'idée de l'équipe chinoise qu'après les séries de traitements de masse, un dépistage de masse par PCR est nécessaire (86). A Mohéli, après les séries de traitements de masse, un dépistage de masse a été réalisé dans 11 villages. Ces villages ont été choisis car ils avaient encore quelques cas de paludisme. Sur un total de 5911 villageois testés, 200 cas étaient positifs soit un taux de PCR positif de 3,4%. Les sujets PCR positifs ont été traités rapidement et les taux de conversion négatifs de la PCR étaient de 92,7%, 93,9% et 100% respectivement aux 5,7 et 10<sup>ème</sup> jours de traitement (86).

#### 4.1.3 Surveillance épidémiologique et suivie

Cette étape est primordiale car lorsqu'on rompt la chaîne de transmission du paludisme dans une région donnée pendant une longue période. Il est alors impératif d'éviter la réintroduction du paludisme car une épidémie peut avoir de lourdes conséquences sur cette population dépourvue de prémunition. Aux Comores la chaîne de transmission n'est pas encore rompue puisque la Grande Comores est toujours en phase de contrôle (voir chapitre 4.2). Par contre Mohéli et Anjouan sont en phase d'élimination (voir chapitre 4.2), et pour éviter la réintroduction du paludisme dans ces îles, des agents de santé présents à l'aéroport et dans les ports de ces îles traitent systématiquement toute personne en provenance de la Grande Comore et d'autre zone impaludées avec de l'Artequick® associé à une dose de primaquine. Prendre ce traitement est une condition pour rentrer à Mohéli et Anjouan (94). Les termes de l'accord signé entre les Comores et la Chine n'ont pas été rendus publics, on ignore combien de temps l'équipe du Professeur Li restera aux Comores après l'interruption de la transmission du paludisme sur l'ensemble du pays et qui assurera la surveillance épidémiologique.

## 4.2 Evaluation de l'approche FEMSE

Le projet FEMSE a été expérimenté pour la première fois en **novembre 2007** sur l'île de Mohéli, la plus petite de l'archipel des Comores. Mohéli a été choisi en premier en raison de sa faible population et prévalence du paludisme par rapport aux autres îles. La prévalence du paludisme était de 23%, puis de 1,4% soixante jours après les traitements de masse (98% de taux de couverture), et enfin de 0.33%, 110 jours après, soit une baisse de 98,7% (Figure 46).

**L'incidence est passé de 23,57 cas pour 1000 en 2007 à 0,14 cas pour 1000 en 2015** ce qui fait rentrer l'île en phase d'élimination du paludisme selon la définition de l'OMS (91, 93).



## MDA in Moheli island

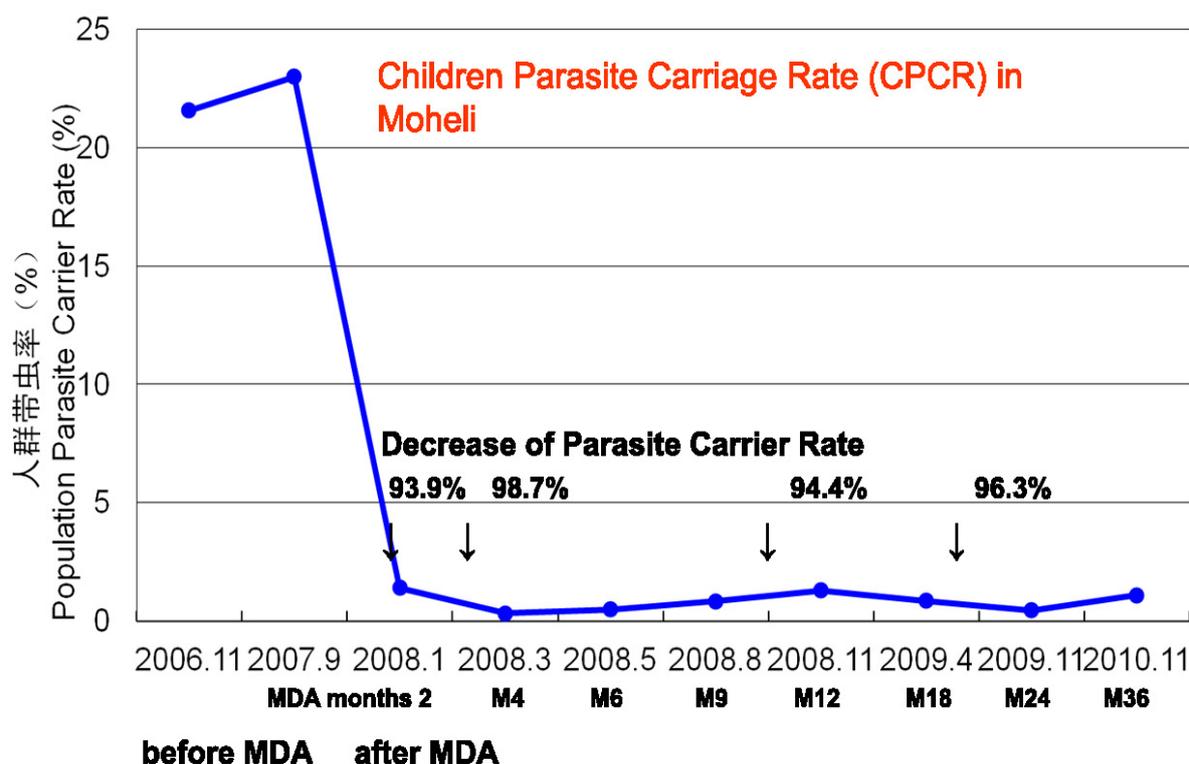


Figure 46: Evolution de la prévalence du paludisme à Mohéli après la mise en place du programme de lutte FEMSE (90)

L'OMS a défini 4 phases dans le processus d'élimination du paludisme dans les pays endémiques (92). **Une phase de contrôle** qui correspond à une incidence parasitaire annuel supérieur à 5 cas pour 1000. **Une phase de pré-élimination** qui correspond à une incidence comprise en 1 et 5 cas pour 1000. **Une phase d'élimination** qui correspond à une incidence inférieure à 1 cas pour 1000 et **une phase de prévention** pour empêcher le retour de la transmission.

A **Anjouan**, seconde île de l'archipel en terme de population (population estimé à 350 000 habitants), dans le but d'avoir plus d'information sur les effets de la primaquine dans le traitement de masse, l'équipe du Professeur Li a divisé la populations en deux groupes, le premier groupe de 224 471 habitants (29 villages) a reçu pendant trois mois, **d'octobre à décembre 2012**, à 30 jours d'intervalle un traitement à base d'artémisinine-pipéraquine: l'Artéquick®. Le deuxième groupe de 97 164 habitants (28 villages) à reçu en plus de l'Artéquick, trois doses de primaquine (Figure 47).

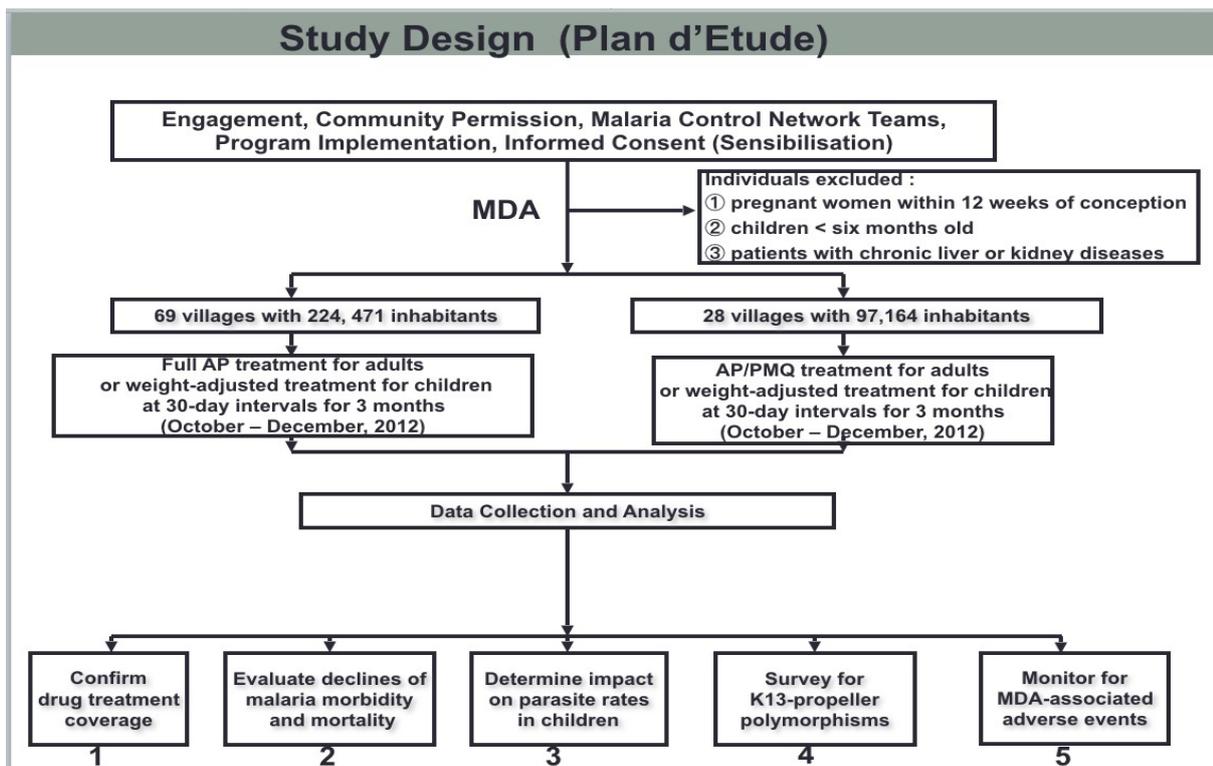


Figure 47: Plan de l'expérience anjouanaise dans le cadre du programme de lutte FEMSE (94)

Dans le groupe sans dose de primaquine, la prévalence du paludisme était de 14% avant le début des traitements, 6 mois après le traitement de masse elle était de 1,1%, puis 0,5% 18 mois après (94).

Dans le groupe avec dose de primaquine, la prévalence du paludisme était de 12,5% avant le début des traitements, 6 mois après le traitement de masse, elle était de 1,2%, puis 0,6% 18 mois après (94). **L'incidence globale est passée de 64,29 cas pour 1000 en 2011 à 0,02 cas pour 1000 en 2015** (91,93).

En conclusion, selon les critères de l'OMS, comme Mohéli, Anjouan est en phase d'élimination du paludisme.

Cette expérience anjouanaise, en plus de confirmer l'efficacité des traitements de masse a permis à l'équipe chinoise d'évaluer la tolérance à l'Artéquick® utilisé seul ou en association avec la primaquine. Aucun effet indésirable grave n'a été constaté dans les deux groupes (cf annexe), les résultats ont surtout permis de conclure que la primaquine était bien tolérée aux doses utilisées dans le traitement de masse, mais ces derniers soulèvent une question sur l'utilité de la primaquine dans les zones à faible incidence (94).

**A la Grande Comore**, les traitements de masse ont débuté **fin 2012 début 2013**. Malgré des résultats encourageants, l'incidence est passée de 109,4 cas pour 1000 en 2011 à 5,47 cas pour 1000 en 2014, la Grande Comore reste en retard (toujours en phase de contrôle) par rapport aux deux autres îles. Alors qu'en 2015 le paludisme semblait être sous contrôle à la Grande Comore, une recrudescence inquiétante du nombre de cas de paludisme observé en 2016, s'est poursuivie en 2017 (Figures 48, 49, 50 et 51).

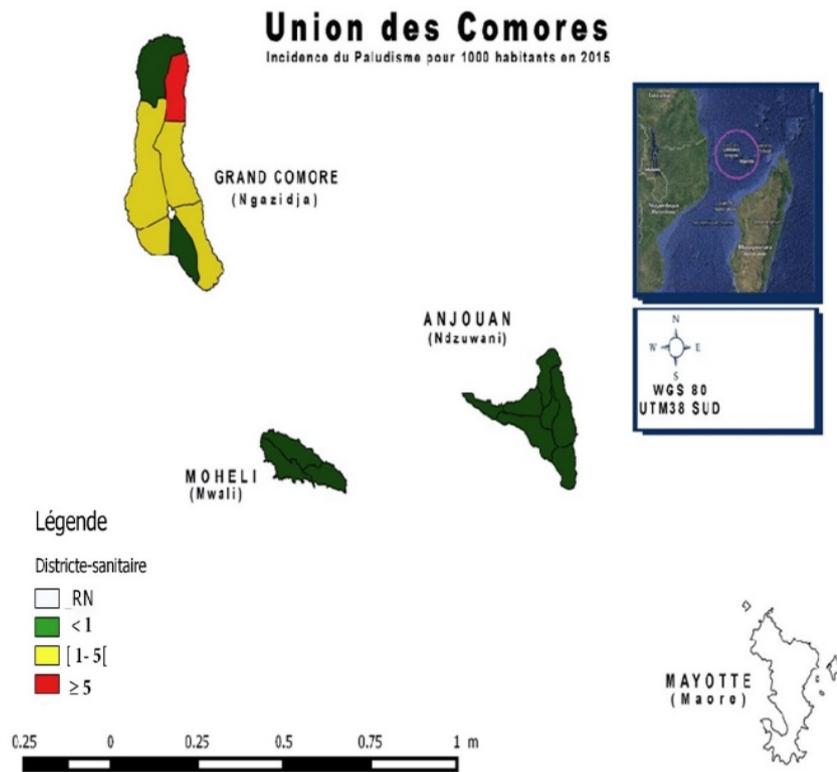


Figure 48: Incidence du paludisme aux Comores en 2014 (97)

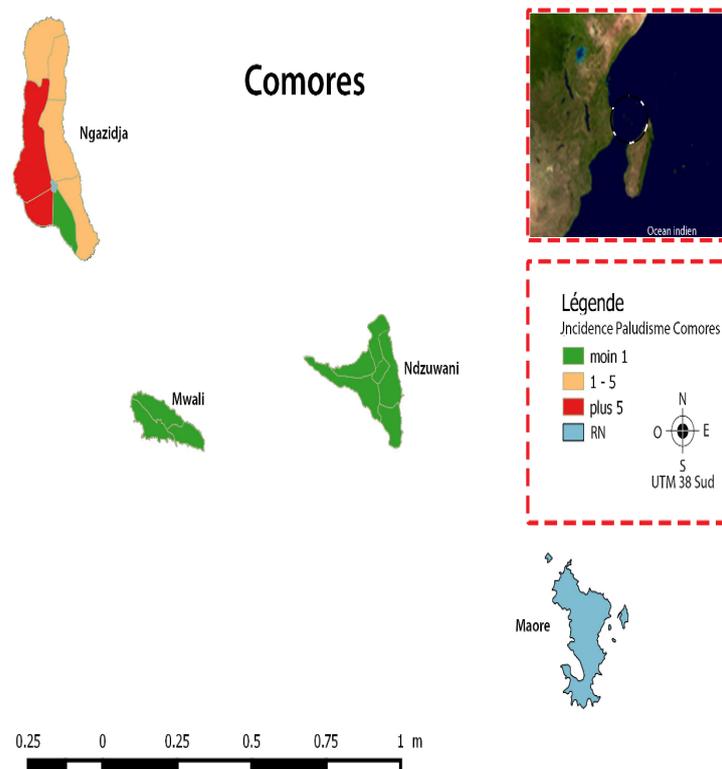


Figure 49: Incidence du paludisme aux Comores en 2015 (97)

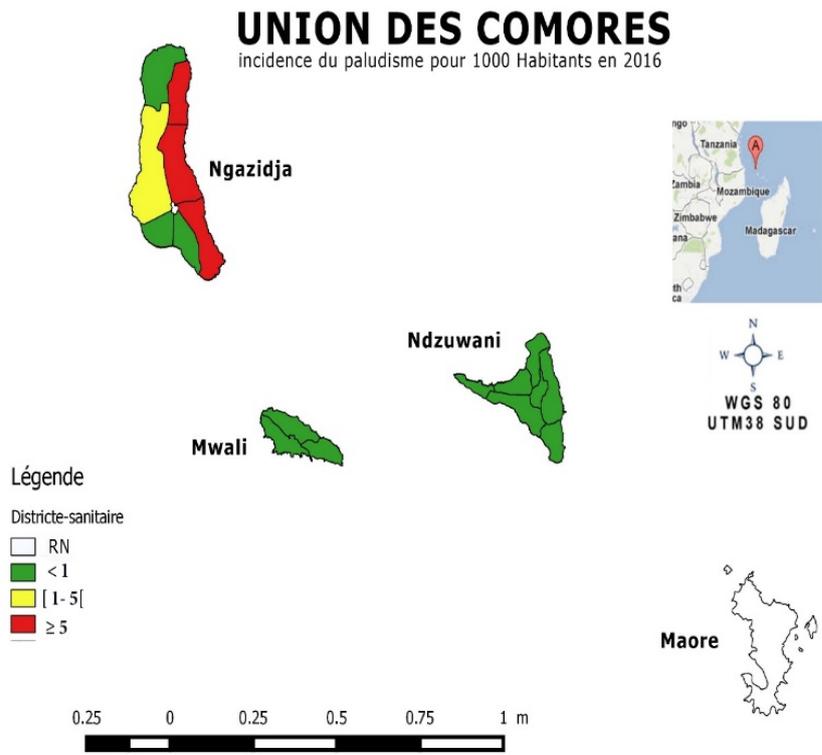


Figure 50: Incidence du paludisme aux Comores en 2016 (97)

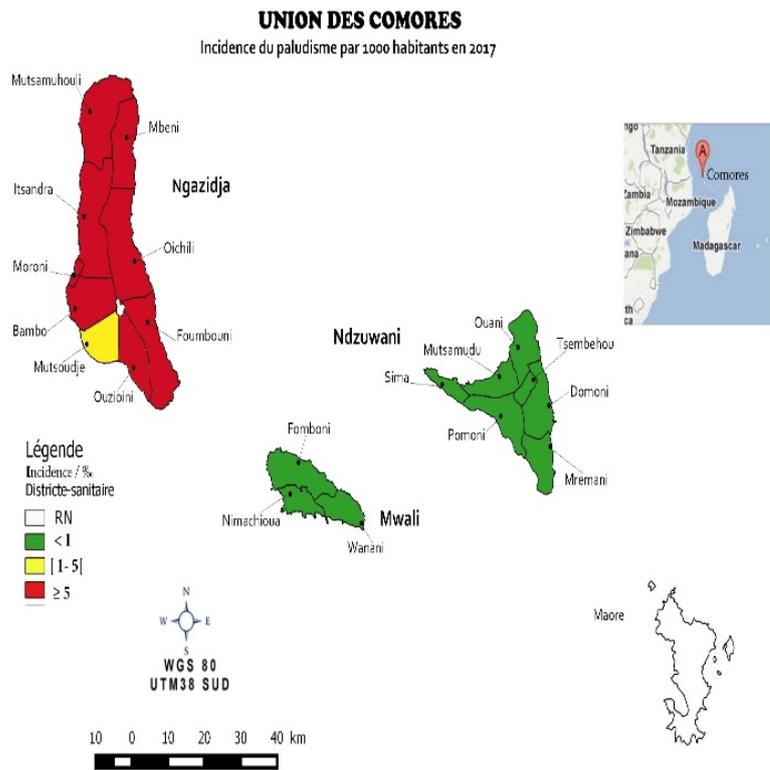


Figure 51: Incidence du paludisme aux Comores en 2017 (97)

L'équipe du Professeur Li explique cet échec par la faible couverture des traitements de masse, seulement 75% de taux de couverture, contre 98% à Mohéli et 97% à Anjouan. Cet échec est probablement dû au manque de sensibilisation et d'information. Car contrairement aux anjouanais et mohéliens, le grand-comorien est plutôt méfiant. Pour pallier ce problème, l'équipe chinoise a mis au point une méthodologie de traitement de masse plus adaptée à la Grande Comore. Cette nouvelle stratégie a été testée du 20 au 21 mai 2017 dans le village de Vanamboini (1188 habitants). Pendant la campagne de 2013, la distribution des doses se faisait uniquement par des agents de distribution sur des points fixes après des campagnes de sensibilisation. A Vanamboini, après une campagne de sensibilisation, les agents de distribution ont dispensé les doses d'abord, sur des points fixes, puis ils ont fait du porte à porte. Grâce à cette méthodologie qui a permis d'atteindre un taux de couverture de 100% à Vanamboini, les nouvelles séries de traitement de masse prévu courant 2018 donneront peut être les résultats escomptés (95).

Mais ces résultats spectaculaires ne sont pas uniquement imputables au projet FEMSE, car en parallèle, le gouvernement comorien à travers son programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) a mis en place plusieurs actions de lutte conformément aux recommandations de l'OMS. Ainsi de 2008 à 2010 des campagnes de distribution de masse de moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILD) ont été effectuées sur l'ensemble des trois îles pour atteindre l'objectif de 1 MILD pour 2 personnes (80).

Des campagnes de pulvérisation intradomiciliaire (PID) ont également été effectuées à Mohéli en 2011, 2012 et 2013 (93).

##### 5. Prise en charge thérapeutique du paludisme

Le projet FEMSE accorde une importance capitale dans la prise en charge précoce et adéquate du paludisme. C'est dans ce sens que l'équipe chinoise et la Vice-présidence chargé du Ministère de la Santé à travers le Programme

National de Lutte contre le Paludisme ont travaillé à la mise en place en 2016 d'un protocole thérapeutique national conforme aux récentes recommandations internationales. Ce guide de prise en charge destiné aux professionnels de santé est venu standardiser la prise en charge thérapeutique du paludisme à travers tout le pays.

### 5.1 Diagnostic clinique

Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, il est difficile de diagnostiquer avec certitude un paludisme en se basant uniquement sur les manifestations cliniques. Ces dernières, permettent toutefois de suspecter un paludisme. En effet, d'après le guide de prise en charge destiné aux professionnels de santé comorien, un cas présentant principalement une fièvre inexplicquée, isolée ou associée à des signes très évocateurs du paludisme, à savoir: frissons, sueurs, anémie, troubles digestifs, splénomégalique et parfois troubles neurologique doit faire suspecter un cas de paludisme (98).

### 5.2 Diagnostic parasitologique de confirmation

Aujourd'hui, lorsqu'un cas clinique de paludisme est suspecté, un diagnostic parasitologique par frottis sanguin et goutte épaisse le plus souvent et dans de rare cas par TDR est réalisé en urgence. Ce qui ne se faisait pas systématiquement auparavant, faute de matériel et de ressource. Dans l'objectif de réduire à zéro cas de transmission de paludisme autochtone en Union des Comores d'ici 2021, le paludisme fait parti des maladies à déclaration obligatoire. A ce titre, lorsque le paludisme est confirmé, sa déclaration se fait immédiatement par téléphone, SMS ou e-mail à la Direction régionale de la Santé et de la surveillance épidémiologique et au Programme National de Lutte contre le Paludisme. Une fiche de déclaration dûment remplie est envoyée dans un délai de 48 heures qui suivent la déclaration par téléphone ou SMS à la Direction Régionale et au PNL (98).

### 5.3 Schéma thérapeutique

- **Pour le paludisme simple**, deux ACTs peuvent être utilisés en première intention:
  - L'association **Artémisinine-Pipéraquline (Artequick\*)**, administrée en deux prises à 24 heures d'intervalle, conformément aux tableau ci-dessous (98).

#### Posologie des Granulés pour enfants (Unité : Sachet)

Âge (ans)	Heure 0	Heure 24
5 à 6 ans	2	2
3 à 4 ans	1½	1½
1 à 2 ans	1	1

#### Posologie des Comprimés (Unité: comprimé)

Âge	Heure 0	Heure 24
≥16 ans	2	2
11- 15 ans	1½	1½
7- 10 ans	1	1

Tableaux 4 et 5: schéma thérapeutique utilisant l'Artequick ® pour la prise en charge d'un accès palustre simple (98)

- L'association **Artémether-Luméfantrine (Coartem\*)**: chaque comprimé contient 20 mg d'Artemether et 120 mg de Lumefantrine. Le Coartem\* est utilisé en deux prise par jour (matin et soir pendant 3 jours selon le protocole mentionné dans le tableau 6 (98).

Tableau I. Combinaison fixe Artémether (20 mg) + Luméfantrine (120 mg) par voie orale						
Poids/Âge	J1		J2		J3	
	0 h	8 h	24 h	36 h	48 h	60 h
5 – 14 Kg < 3 ans	1 	1 	1 	1 	1 	1 
15 – 24 Kg 3-6 ans	2 	2 	2 	2 	2 	2 
25 – 34 Kg 7-13 ans	3 	3 	3 	3 	3 	3 
≥35 Kg > 13 ans	4 	4 	4 	4 	4 	4 

Tableau 6: schéma posologique du coartem (98)

➡ Chez la femme enceinte:

- **Au 1er trimestre** on utilise la Quinine en comprimé à raison de 8 mg/kg (sans dépasser 480 mg par prise) toutes les 8 heures pendant 7 jours (98).
- **Au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres**, on utilise le Coartem\* ou la Quinine (98).

- **Pour le paludisme grave, l'artésunate injectable** est utilisée en première intention depuis 2016. L'artésunate est utilisée **chez l'adulte comme chez l'enfant** à raison de **2,4 mg/kg** par voie intraveineuse ou intramusculaire dès l'admission (temps zéro), puis au bout de 12 heure, 24 heures puis une fois par jour jusqu'à possibilité de la voie orale sans dépasser 7 jours de traitement (98).

**En deuxième intention**, ou chez la **femme enceinte**, la **quinine injectable** constitue une alternative thérapeutique. Elle est administrée en dose de

charge de 20 mg de sel de quinine/kg (**17 mg/kg de quinine base**) en perfusion continue, mélangée dans du sérum glucosé à 5% pendant 4 heures suivi d'une dose de 10 mg de sel de quinine/kg (**8 mg/kg de quinine base**) toutes les 8 heures en perfusion lente dans du sérum glucosé à 10%, **sans jamais dépasser la dose de 1800 mg de quinine base par 24 heures** (98).

Dès que le malade reprend conscience, un traitement de relais (Coartem associé à une prise unique de Primaquine) est mis en place avec toutefois des délais à respecter:

- Entre la fin de la dernière perfusion d'artésunate et le traitement per os, il faut 12 heures (98).
- Entre la fin de la dernière perfusion de quinine et le traitement per os, il faut 8 heures (98).

## V. CONCLUSION

Malgré des années de lutte contre le paludisme aux Comores, les résultats escomptés tardaient à venir. Jusqu'en 2004, les Comores étaient classés parmi les pays à transmission intense et pérenne avec un taux de prévalence de l'ordre de 40% et une incidence annuelle de 120 cas pour 1000 (données PNLN, non publiées). Le plan d'éradication du paludisme lancé en 2005 grâce à la subvention du Fonds mondial, mais surtout le projet d'élimination rapide du paludisme par l'éradication de la source (FEMSE) lancé en 2007, ont permis aux acteurs de la lutte contre le paludisme aux Comores de se fixer comme objectif de **réduire à zéro cas de transmission de paludisme autochtone** en Union des Comores d'ici 2021. Ce qui semblait utopique il y a encore quelques années, est devenu réalité. Aujourd'hui les habitants de Mohéli et d'Anjouan parlent du paludisme au passé, bientôt ce sera aussi le cas de ceux de la Grande Comore.

Et pourtant, contrairement à beaucoup de mes compatriotes, une inquiétude s'installe. Car lorsque on rompt la chaîne de transmission du paludisme dans une zone donnée, des épidémies peuvent survenir sur cette population dépourvue de prémunition. Je rappelle que l'épidémie de 1924 survenue sur

une population sans prémunition de la Grande Comore avait décimé près du tiers de la population (9). Il importe donc de mettre en place un bon système de surveillance et de suivi pour empêcher la réintroduction du paludisme. Je pense que l'équipe du Professeur Li ne restera pas éternellement aux Comores et qu'il incombera au gouvernement comorien d'assurer la surveillance épidémiologique. Ce dernier aurait tout intérêt à s'inspirer du système de surveillance de l'île Maurice. Un système de surveillance actif réalisé grâce au déploiement d'agent de surveillance de la santé dans tout le pays. Ces officiers de santé visitent dans les 24 heures qui suivent leur atterrissage, à leur lieu de résidence, tous les passagers en provenance de pays impaludés. Un examen parasitologique par microscopie (frottis et goutte épaisse) est pratiqué sur ces derniers et des interventions de santé publique comme le traitement par ACT du malade, la recherche des contacts, la surveillance et le traitement des vecteurs sont entrepris autour de tous les cas positifs en vue de prévenir la transmission de la maladie (99).

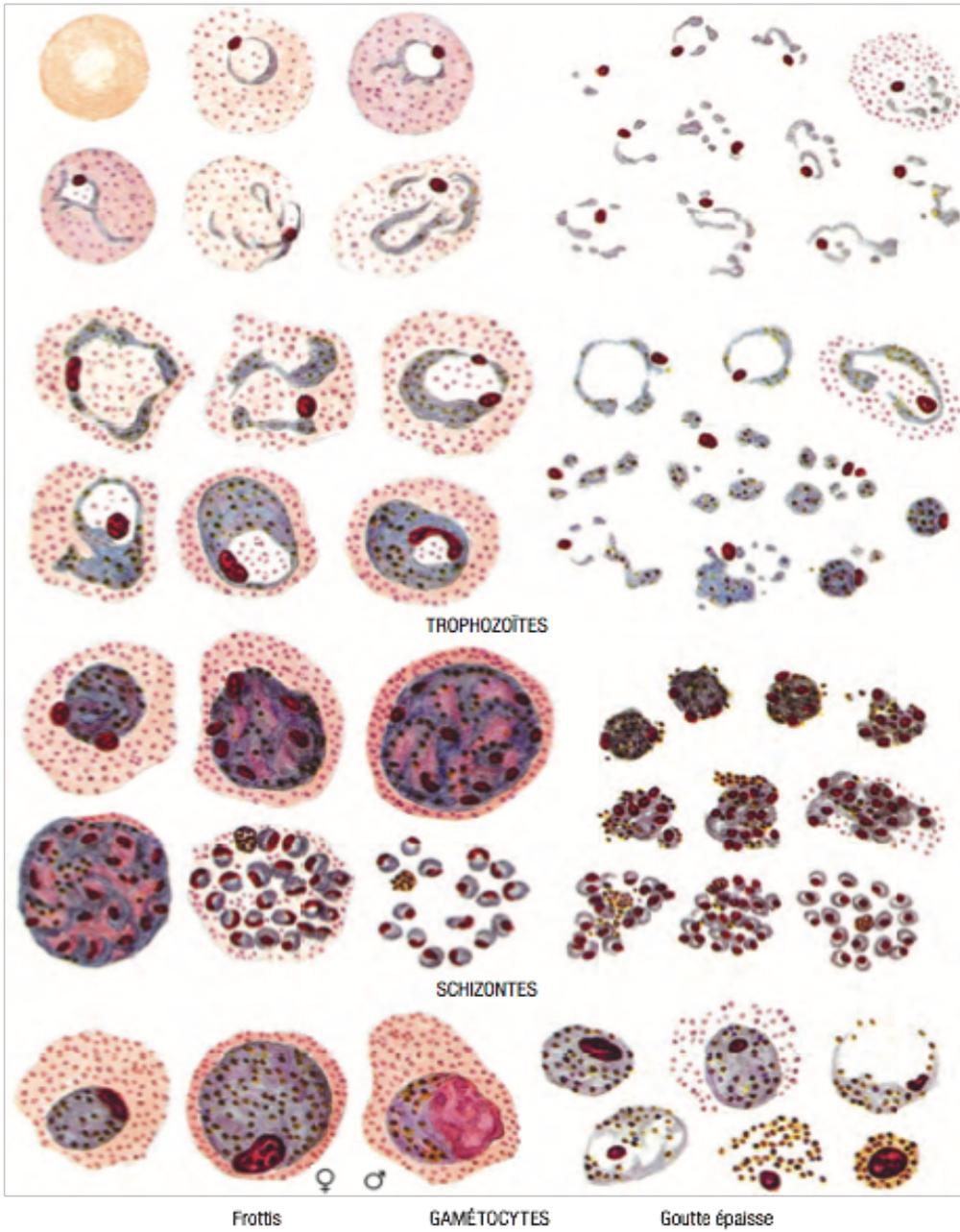
Ce système est certes onéreux, mais terriblement efficace car depuis 1997 aucun cas autochtone n'a été détecté (99).

Annexe 1: Différentes stades de Plasmodium observables dans les frottis et les gouttes épaisses (12)

Planche 1. Stades de *Plasmodium falciparum* dans les frottis et les gouttes épaisses (coloration de Giemsa)



**Planche 2. Stades de *Plasmodium vivax* dans les frottis et les gouttes épaisses (coloration de Giemsa)**



**Planche 3. Stades de *Plasmodium malariae* dans les frottis et les gouttes épaisses (coloration de Giemsa)**

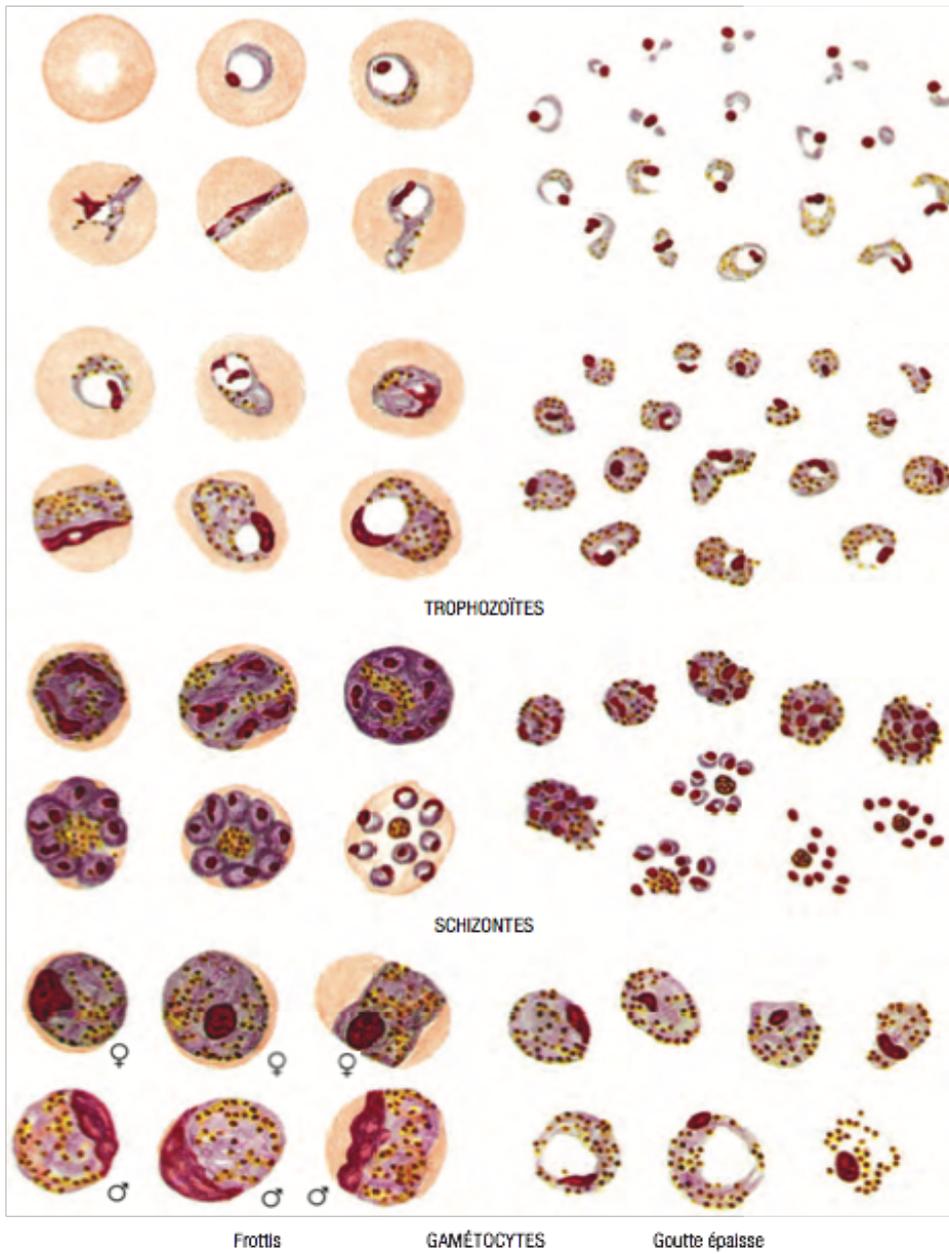
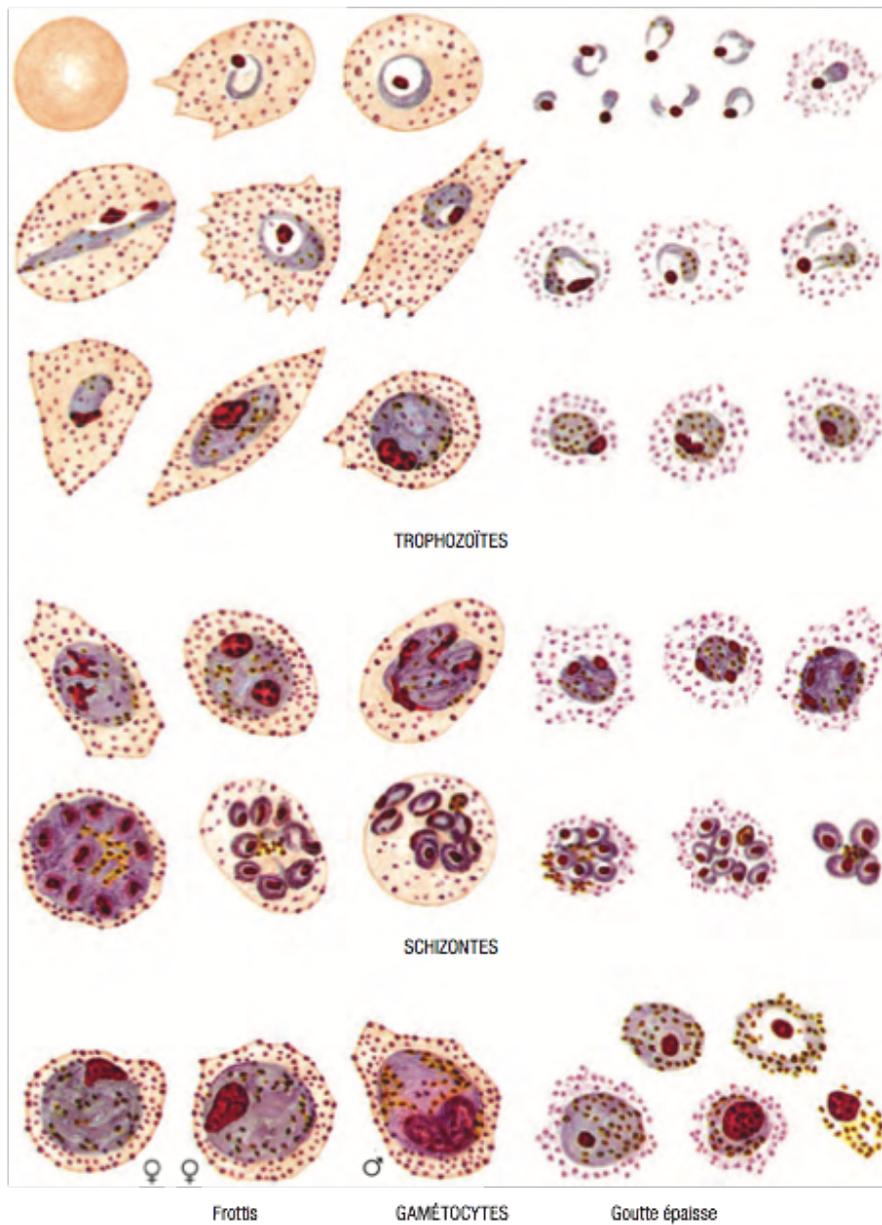


Planche 4. Stades de *Plasmodium ovale* dans les frottis et les gouttes épaisses (coloration de Giemsa)



68

Annexe2: effets indésirables notifiés après le traitement de masse à Anjouan

## Result 5. Adverse events recorded after MDA treatments on Anjouan Island

District	No. treatments <sup>d</sup>	No. of subjects with adverse events (incidence rate per 1000 individuals)								Total events
		Headache	Diarrhea	Nausea	Anorexia	Dizziness	Fatigue	Galactorrh <sup>ea</sup>	Insomnia	
Ouani <sup>b</sup>	119469	12 (0.10)	9 (0.08)	9 (0.08)	12 (0.10)	15 (0.13)	3 (0.03)	8 (0.07)	0 (0)	68 (0.57)
Miremani <sup>b</sup>	179873	18 (0.10)	12 (0.07)	21 (0.12)	18 (0.10)	21 (0.12)	9 (0.05)	5 (0.03)	3 (0)	107 (0.59)
Mutsamudu <sup>b</sup>	159779	15 (0.09)	9 (0.06)	12 (0.08)	18 (0.11)	12 (0.08)	6 (0.04)	5 (0.03)	0 (0)	77 (0.48)
Tsembehou <sup>b</sup>	70177	16 (0.22)	6 (0.09)	9 (0.13)	6 (0.09)	6 (0.09)	3 (0.04)	2 (0.03)	0 (0)	48 (0.68)
Sima <sup>b</sup>	75452	12 (0.16)	9 (0.12)	6 (0.08)	9 (0.12)	9 (0.12)	3 (0.04)	3 (0.04)	0 (0)	51 (0.68)
<b>All AP districts</b>	<b>604750</b>	<b>73 (0.12)</b>	<b>45 (0.07)</b>	<b>57 (0.09)</b>	<b>63 (0.10)</b>	<b>63 (0.10)</b>	<b>24 (0.04)</b>	<b>23 (0.04)</b>	<b>3 (0.01)</b>	<b>351 (0.58)</b>
Domoni <sup>c</sup>	160036	12 (0.07)	6 (0.04)	9 (0.06)	15 (0.09)	12 (0.07)	3 (0.02)	5 (0.03)	0 (0)	62 (0.39)
Pomoni <sup>c</sup>	100328	15 (0.15)	12 (0.12)	12 (0.12)	18 (0.18)	21 (0.21)	6 (0.06)	4 (0.04)	3 (0.03)	91 (0.91)
<b>All AP/PMQ districts</b>	<b>260364</b>	<b>27 (0.10)</b>	<b>18 (0.07)</b>	<b>21 (0.08)</b>	<b>33 (0.13)</b>	<b>33 (0.13)</b>	<b>9 (0.03)</b>	<b>9 (0.03)</b>	<b>3 (0.01)</b>	<b>153 (0.58)</b>
<b>All districts</b>	<b>865114</b>	<b>100 (0.12)</b>	<b>63 (0.07)</b>	<b>78 (0.09)</b>	<b>96 (0.11)</b>	<b>96 (0.11)</b>	<b>33 (0.04)</b>	<b>32 (0.04)</b>	<b>6 (0.01)</b>	<b>504 (0.58)</b>

<sup>a</sup> MDA, Mass drug administration; AP, Artemisinin-piperazine; AP/PMQ, Artemisinin-piperazine plus primaquine. Adverse events were recorded on days 1 – 4 after each round of MDA.

<sup>b</sup> Inhabitants in these districts were treated with AP.

<sup>c</sup> Inhabitants in these districts were treated with AP/PMQ.

<sup>d</sup> Number of AP or AP/PMQ treatments over the three rounds of MDA.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gentilini M, Danis M et al. Médecine tropicale. 6<sup>ème</sup> éd, Lavoisier p191-231
2. OMS/WHO. Guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave, 3<sup>ème</sup> édition. 2013, 83p
3. Dr Bernard-Alex Gaüzère. Médecine tropical: Paludisme (en ligne) disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>
4. ANOFEL (2014), association française des enseignants de parasitologie et mycologie.

<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>

5. Akanni Adédédji Abdoul Samad Ibitokou, 2013. Paludisme associé à la grossesse : Conséquences immunologiques chez la femme enceinte et le nouveau-né (en ligne) Thèse de doctorat. Science pharmaceutique: Université PARIS DESCARTES disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00923172>
6. BOUREE Patrice, BISARO Francine, COUZIGO Carine, 2008. Paludisme et grossesse. Revue francophone des laboratoires n°402
7. K.V. Asse, K.J. Plo, J.P. Yenan, Y.K. Yeboua, K.A. Aka, K.C. Yao, 2014. Le paludisme du nourrisson âgé de 1 à 6 mois: étude retrospective à propos de 50 cas colligés en 2013 à Bouaké. Journal de pédiatrie et de puériculture 28,1-6
8. C. BOUDIN, D. BAUDON, R. DEVOUCOUX, 1987. Immunologie du paludisme: les relations hôte-parasite dans l'infection paludéenne. Etudes médicales n°15176
9. Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Julvez J, Manguin S, Richard-Lenoble D, et al. Biodiversité du paludisme dans le monde. Paris : John Libbey Eurotext ; 2004
10. Michel Cot, André Garcia, 1995. Résistance constitutionnelle au paludisme: synthèse des hypothèses physiopathologique. Bulletins et Mémoires de la société d'Anthropologie de Paris, 1-2, p 3-20
11. Odile MERCEREAU-PUIJALON , Didier MÉNARD. Plasmodium vivax et groupe sanguin DUFFY : un dogme en évolution
12. OMS: Accès universel aux tests diagnostiques du paludisme
13. WHO: World malaria report 2017 disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/report/en/>

14. OMS: Directives pour le traitement du paludisme. Deuxième édition
15. A Paugam, 2000. Diagnostic du paludisme: apport des tests de détection antigénique sur bandelette. La lettre de l'infectiologue-Tome XV-n°6
16. Anne-Claire LANGLOIS, 2014. Rôles et limites des tests de diagnostic rapide du paludisme. Thèse de doctorat. Science pharmaceutique- Université de Limoges
17. J-M.M, 2016. Paludisme: un nouveau standard avec la technologie LAMP. Revue francophone des laboratoires n°486
18. OMS: Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030
19. SUDS en ligne. Vaincre le paludisme. Disponible sur: <http://www.suds-en-ligne.ird.fr/paludisme/index.html> (consulté le 5 novembre 2017)
20. E-Vidal (version 3)
21. Nicolas PINI. Le paludisme: mécanismes et évolution géographique des résistances aux antipaludéens. Thèse de doctorat. Science pharmaceutique- Faculté de Lille 2.
22. Misbahi H. Paludisme : mode d'action de la chloroquine et mécanisme de la chloroquinorésistance. J Pharm Clin 2013 ; 32(3) : 143-53 doi:10.1684/jpc.2013.0255
23. Dr D Filisetti, Pr L Monassier, 2012. Les antipaludéens. Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2011/2012
24. WIKIPEDIA, 2017: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Dihydroartémisinine>
25. OMS: Médicaments utilisés en parasitologie. Deuxième édition
26. WIKIPEDIA, 2017: [https://fr.wikipedia.org/wiki/Proguanil#/media/File:Proguanil\\_Structural\\_Formulae.png](https://fr.wikipedia.org/wiki/Proguanil#/media/File:Proguanil_Structural_Formulae.png)

27. COCHRANE, GRAVE PM, GELBAND H et al, 2015: l'ajout d'une dose unique de primaquine au traitement de paludisme pour empêcher la transmission de la maladie. Disponible sur: <http://www.cochrane.org/fr/CD008152/lajout-dune-dose-unique-de-primaquine-au-traitement-du-paludisme-pour-empêcher-la-transmission-de-la-maladie>
28. SUDS en ligne. Vaincre le paludisme. Disponible sur: <http://www.suds-en-ligne.ird.fr/paludisme/lutte/resistances01.html>
29. PK. Rathod et al (1997). Variations in frequencies of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94:9389–9393
30. J. Le Bras. Mécanismes et dynamique des chimio-résistances de *P. falciparum*. Génétique et maladie infectieuse dans l'environnement tropical.
31. Le Quotidien du pharmacien: [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2017/02/24/paludisme-premier-cas-de-resistance-lartemisinine-en-afrique\\_264695](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2017/02/24/paludisme-premier-cas-de-resistance-lartemisinine-en-afrique_264695)
32. Bruno Pradines, Jérôme Dormoi, Sébastien Briolant et al, 2010. La résistance aux antipaludiques. Revue francophone des laboratoires n°422
33. Céline BARNADAS, 2008. Epidémiologie moléculaire et résistance de *P. vivax* aux antipaludique à Madagascar. Thèse de doctorat. Université Claud Bernard-Lyon 1 (en ligne). Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00330591/document>
34. ScienceDirect. Artesunate-mefloquine: a malaria treatment for African children? (en ligne). Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/S1473309916301256>
35. John Libbey : [http://www.jle.com/download/mst-302491-traitement\\_du\\_paludisme\\_dimportation\\_a\\_plasmodium\\_falciparu](http://www.jle.com/download/mst-302491-traitement_du_paludisme_dimportation_a_plasmodium_falciparu)

m\_place\_de\_lassociation\_dihydroartemisinin\_piperazine--WhwBUX8AAQEAABo-RBAAAAAB-a.pdf (consulté le 5 novembre 2017)

36. OMS: Directives pour le traitement du paludisme. Deuxième édition
37. Développement et santé, Dr Jean-Marie Saïssy, 2008. Paludisme grave (en ligne). Disponible sur: <https://devsante.org/articles/paludisme-grave>
38. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française: Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017 des RPC 2007
39. ANSM : MALACEF (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable - ATU nominative Résumé du rapport de synthèse N°5 (période de mai 2011 à décembre 2015)
40. SUDS en ligne. Vaincre le paludisme. Disponible sur: <http://www.suds-en-ligne.ird.fr/paludisme/systemes/biogeographie01.html>
41. Pierre CARNEVALE, Vincent Robert. Les anophèles: biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle. IRD éditions
42. WHO: World malaria report 2016. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/fr/>
43. T. Ancelle, 2008. Chimio prophylaxie du paludisme pour les séjours de longue durée en zone d'endémie. La lettre de l'infectiologue, Tome XXIII-n°6 (en ligne). Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14860.pdf>
44. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2017.
45. Office fédéral de la santé publique: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/infektionskrankheiten-a-z/malaria.html>

46. Académie nationale de médecine: <http://www.academie-medecine.fr/publication100035783/> (consulté le 20 octobre 2017)
47. SUDS en ligne. Vaincre le paludisme. Disponible sur: <http://www.suds-en-ligne.ird.fr/paludisme/histoire/europe03.html>
48. WIKIPEDIA, 2017: [https://de.wikipedia.org/wiki/Émile\\_Marchoux#/media/File:Lavera\\_n\\_Malaria\\_drawings.jpg](https://de.wikipedia.org/wiki/Émile_Marchoux#/media/File:Lavera_n_Malaria_drawings.jpg)
49. Le generaliste.fr : [https://www.legeneraliste.fr/actualites/article/2014/08/23/le-paludisme-le-mauvais-air-de-la-peur-2\\_249181](https://www.legeneraliste.fr/actualites/article/2014/08/23/le-paludisme-le-mauvais-air-de-la-peur-2_249181)
50. INSERM : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/paludisme>
51. REVUE MEDICALE SUISSE: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-517/Plasmodium-vivax-un-parasite-qui-sort-de-l-ombre>
52. AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY: <http://cmr.asm.org/content/26/2/165.figures-only>
53. PIXNIO : <https://pixnio.com/fr/faune-animaux/insectes-et-bugs/moustique-fr/femelle-anopheles-albimanus-moustiques>
54. SlideShare: <https://fr.slideshare.net/atelier-paludisme/app-2006-issoufaly6>
55. CDC (Centers for disease control and prevention), 2017: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>
56. Ouledi. A, Toyb.M, Aubry.P et al, 2012. Histoire sanitaire et enjeux sanitaires de l'Union des Comores en 2012. Médecine et Santé Tropicales, vol 22-n°4.
57. Africultures: <http://africultures.com/les-comores-chronique-dune-renaissance-annoncee-2523/> (consulté le 20 décembre 2017)

58. Michel Tétu, Réjean Beaudin. Océan Indien Comores.  
L'Action Nationale n°139
59. ENSEMBLE : <https://www.ensemble-fdg.org/content/larchipel-des-comores-1975-2015-40-ans-dindependance-confisquee> (consulté le 03 janvier 2018)
60. René DE MAXIMY. Archipel des Comores: étude géographique
61. Climats et Voyages:  
<https://www.climatsetvoyages.com/climat/comores> (consulté le 03 janvier 2018)
62. <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR79/01Chapitre1.pdf>
63. MweziNet: <http://www.comores-online.com/mwezinet/nature/coelacanth.htm> (consulté le 10 janvier 2018)
64. Abdou Soimadou ALI, Abdoulhouda YOUSSEF, 1996.  
Conservation de la biodiversité aux Comores: parc de Mohéli.  
Unesco. Documents de travail n°14.
65. <http://www.leopardwalklodge.co.za/coelacanth-fish-research/> (consulté le 16 janvier 2018)
66. Africatime: <http://fr.africatime.com/comores/articles/le-volcan-karthala-expose-au-cndrs-il-y-urgence-sensibiliser-la-population> (consulté le 16 janvier 2018)
67. Scuba-Production: <https://www.scuba-production.com/reportage/sept-2015-moheli-comores.html,9,109,0,0,3351>(consulté le 16 janvier 2018)
68. <https://jeanrobert.photoshelter.com/image/I0000ddrCWVD5be4>  
(consulté le 16 janvier 2018)
69. [ladepeche.fr](http://ladepeche.fr):  
<https://www.ladepeche.fr/article/2015/04/13/2086472-fleur->

[ylang-ylang-or-comores-reine-parfumeurs.html](#) (consulté le 17 janvier 2018)

70. USURI: <http://www.usuri.fr/fr/> (consulté le 20 janvier 2018)
71. [http://www.regardssurlaplanete.com/article/l-ile-d-anjouan-de-l-archipel-des-comores-exaltation-des-sens\\_a7944/1](http://www.regardssurlaplanete.com/article/l-ile-d-anjouan-de-l-archipel-des-comores-exaltation-des-sens_a7944/1)(consulté le 13 janvier 2018)
72. Africultures: <http://africultures.com/sur-les-comoriens-sont-ils-arabes-africains-ou-metis-371/> (consulté le 13 janvier 2018)
73. France Diplomatie:  
<https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/comores/presentation-de-l-union-des-comores/> (consulté le 20 janvier 2018)
74. Union des Comores: Plan national de développement sanitaire 2015-2019
75. Fondation Chirac:  
<http://www.fondationchirac.eu/2015/11/les-comores-envahis-par-les-faux-medicaments/> (consulté le 20 janvier 2018)
76. Comores-infos: [http://www.comores-infos.net/un-bebe-decede-a-lhopital-el-maarouf-a-cause-dune-coupure-de-courant/?utm\\_source=dlvr.it&utm\\_medium=facebook](http://www.comores-infos.net/un-bebe-decede-a-lhopital-el-maarouf-a-cause-dune-coupure-de-courant/?utm_source=dlvr.it&utm_medium=facebook) (consulté le 21 janvier 2018)
77. Union des Comores: programme d'action national d'adaptation aux changements climatiques
78. Développement et santé, 1999. Renaud Piarroux, Sylvie Chazalon, Laurent Boisson et al. Epidémiologie du paludisme en Grande Comore et mise en place d'un projet de lutte (en ligne). Disponible sur: <https://devsante.org/articles/epidemiologie-du-paludisme-en-grande-comore-et-mise-en-place-d-un-projet-de-lutte>
79. Ismaël Chakir, Ali Ibrahim Said, Bacar Affane et al. 2017. Control of malaria in the Comoro Islands over the past century.

Pubmed (en ligne). Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615453/>

80. Union des Comores: rapport global du paludisme consolidé en 2017
81. Stanislas REBAUDET, 2009. Epidémiologie moléculaire et génétique des populations de *P. falciparum* dans l'archipel des Comores. Thèse de doctorat. Faculté de médecine de Marseille-Université de la Méditerranée
82. Union des Comores: plan stratégique de lutte contre le paludisme 2007-2014
83. S.Blanchy, J.Julvez, J.Mouchet, 1999. Stratification épidémiologique du paludisme dans l'archipel des Comores. Santé publique n°1995.
84. Imazpress:  
<http://www.ipreunion.com/archives/reportage/0000/00/00/ipreunion,reportage,12429.html>
85. Kelley Sams. China and the circulation of artemisinin-based malaria treatment in the Comoros Union. EASA Panel 136 : The Political Life of Commodities
86. Liling Feng, Xiaoli Luo, Yaofang Zhou et al. 2016. Fast elimination of malaria by infectious source eradication with artemisinin-based compound. Sci China Life Sci 59, 78–80. doi: 10.1007/s11427-015-4990-5
87. Jianping Song, Duong Socheat, Bo Tan et al. 2010. Rapid and effective malaria control in Cambodia through mass administration of artemisinin-piperaquine. Malaria Journal. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-57>
88. Union des Comores: Des avancées de recherches par FEMSE sur le paludisme aux Comores 2006-2014
89. Nasserdine Papa Mze, Ambroise D. Ahouidi, Cyrille K. Diedhiou et al. 2016. Distribution of Plasmodium species on the island of Grande Comore on the basis of DNA extracted from

rapid diagnostic tests. Parasite. Disponible sur:  
<https://doi.org/10.1051/parasite/2016034>

90. Changsheng Deng, Qi Wang, Shaoqin Zheng et al. 2014. Mass Drug Administration of Artemisinin-piperaquine on High Malaria Epidemic Area. Tropical Medicine and Health. Disponible sur: <https://doi.org/10.2149/tmh.2014-S05>
91. M. ToybA. OulediB-A. Gaüzèr et al. 2016. Le paludisme dans l'Archipel des Comores : état des lieux en 2015 après quinze années de lutte. Bull. Soc. Pathol. Exot. 109: 107.  
<https://doi.org/10.1007/s13149-016-0489-y>
92. WHO: World Malaria Report 2008
93. WHO: Mass drug administration, mass screening and treatment and focal screening and treatment for malaria
94. Union des Comores: Anjouan Masse Drogue Administration, Octobre-Décembre 2012
95. Union des Comores : Rapport sur le traitement de masse de Vanamboini
96. Union des Comores: Évaluation de la MDA aux comores: mission conjointe PNLP-OMS-IPM-Coop Française
97. Union des Comores: Revue annuelle 2018, programme national de lutte contre le paludisme
98. Union des Comores: Guide national de la prise en charge thérapeutique du paludisme (2016)
99. Ministry of Health and Quality of Life:  
<http://health.govmu.org/English/Documents/malaria-brief.pdf>
100. UNICEF: Le paludisme une des Principales cause de décès et de pauvreté des enfants en Afrique
101. SlideShare: <https://fr.slideshare.net/atelier-paludisme/tp-sp-menarddidier>

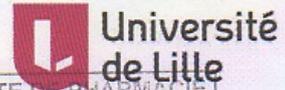
102. Mahmad Hassan Hadissa, 2015. Le paludisme à Madagascar: épidémiologie et moyen de lutte. Thèse doctorat. Science pharmaceutique. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.
103.  
<http://www.afrikibouge.com/publications/Med%20trop%201.pdf>
104. OMS: Bonnes pratiques relatives au choix et à l'achat des tests de diagnostic rapide du paludisme
105. WIKIPEDIA:  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Méfloquine#/media/File:Mefloquine\\_Formulae.png](https://fr.wikipedia.org/wiki/Méfloquine#/media/File:Mefloquine_Formulae.png)
106. WIKIPEDIA: <https://en.wikipedia.org/wiki/Halofantrine>
107. WIKIPEDIA:  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Luméfantrine#/media/File:Lumefantrine-skeletal.svg>
108. WIKIPEDIA: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Chloroquine>
109. <http://www.revue-acropolis.fr/youyou-tu-prix-nobel-de-medecine-en-2015/>
110. WIKIPEDIA:  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Dihydroartémisinine#/media/File:Artemimol.svg>
111. WIKIPEDIA: <https://en.wikipedia.org/wiki/Artemether>
112. WIKIPEDIA:  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Artésunate#/media/File:Artesunate.svg>
113. WIKIPEDIA:  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Atovaquone#/media/File:Atovaquone\\_Structural\\_Formula\\_V.1.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Atovaquone#/media/File:Atovaquone_Structural_Formula_V.1.svg)

114. WIKIPEDIA:  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Doxycycline#/media/File:Doxycycline\\_Structural\\_Formulae.png](https://fr.wikipedia.org/wiki/Doxycycline#/media/File:Doxycycline_Structural_Formulae.png)
115. WIKIPEDIA:  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Primaquine#/media/File:\(±\)-Primaquine\\_Enantiomers\\_Structural\\_Formulae.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Primaquine#/media/File:(±)-Primaquine_Enantiomers_Structural_Formulae.svg)
116. WIKIPEDIA:  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Tafénoquine#/media/File:\(RS\)-Tafenoquin\\_Structural\\_Formula\\_V1.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Tafénoquine#/media/File:(RS)-Tafenoquin_Structural_Formula_V1.svg)
117. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2017/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2017>
118. R.LAROCHE, P. HOVETTE, P. GODON et al,1993.  
Physiopathologie du neuropaludisme. Neurologie tropicale.Ed. AUPELF-UREF. John Libbey Eurotext. Paris © 1993, pp. 335-337
119. Union des Comores : Code de la Santé publique issu de la loi N° 11-001/AU du 26 mars 2011
120. Abouhariat Saïd Abdallah, 2018. Fermeture de deux pharmacies par réquisition du procureur de la République. Al-watwan du 2 février 2018
121. <https://alwatwan.net/politique/coopération-sino-comorienne-intensification-des-relations-d'amitié.html>
122. <http://docplayer.fr/11338924-Diagnostic-biologique-du-paludisme.html>
123.  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Amodiaquine#/media/File:Amodiaquine.svg>
124. HCSP, 2013. Avis relatif à la place de l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



FACULTE DE PHARMACIE  
Service COURRIER

Recu 02 AVR 2018

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ABDOURAHIN BEN DOUSSA ABOUT MOUSSA INE : 06075401X42

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 / 05 / 2018 à 15h00.. Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ALLOUAT Prénom : EL MOUKHSAR

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 30/05/18  
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ALLOUAT Prénom : EL MOUKHSAR

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 30/05/18  
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen  
  
D. DECAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2017/2018

**Nom** : ABDOURAHIM BEN MOUSSA ABOUT  
**Prénom** : MOUSSA

**Titre de la thèse** : LE PALUDISME ET SA PRISE EN CHARGE AUX COMORES

**Mots-clés** : PALUDISME, COMORES, LUTTE, PREVENTION

---

**Résumé :**

Le paludisme, maladie connue depuis l'antiquité représentait jusqu'en 2007 la première cause de morbidité dans les structures sanitaires comoriennes. Il constituait un problème de santé publique majeur et un fardeau économique.

Il était responsable de plus de 38% des consultations externes et de 60% des hospitalisations dans les structures sanitaires.

Aujourd'hui, grâce au projet FEMSE (Fast Elimination of Malaria by Source Eradication), ce qui semblait utopique est devenue réalité ; les Comores, un des pays les plus pauvres, ont presque éradiqué le paludisme. Selon le dernier rapport de l'OMS, les Comores font parties des six pays africains qui pourraient éradiquer le paludisme d'ici 2020.

---

**Membres du jury :**

**Président** : Monsieur ALIOUAT El Moukhtar, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Assesseur(s)** : Madame STANDAERT Annie, Maitre de conférence, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s)** : Monsieur Mescam Jean Yves, pharmacien