

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 10/07/2026

Par M.GNADO Christopher

**La prise en charge thérapeutique et prophylactique du
paludisme en France et en Afrique subsaharienne : entre
traitements modernes, pratiques traditionnelles et
innovations biologiques**

Membres du jury :

Président et Directeur de thèse : ALIOUAT El Moukhtar, Professeur des Universités,
Laboratoire de Parasitologie, UFR3S, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs : DEMARET Julie, Maître de Conférence – Praticien Hospitalier, Immunologie,
UFR3S, Faculté de Pharmacie de Lille

SINGER Elisabeth, Maître de Conférence des Universités, Bactériologie –
Virologie, UFR3S, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : SEOUDI Jad, Docteur en Pharmacie, Pharmacien-Titulaire d'officine,
Pharmacie Le Vilvorde, Maubeuge

UFR3S-Pharmacie

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



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/104

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR35

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/104

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/104

M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/104

Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/104

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/104

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/104

M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/104

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/104

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 12/104

Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	
-----	--------	-------	-------------------------------	--

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 13/104

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
----	---------	-----------	------------------

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

Remerciements :

A mon jury de thèse :

A Monsieur Aliouat El Moukhtar,

Merci d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Je suis fier d'avoir pu bénéficier de la qualité de vos enseignements tout au long de mon cursus et je ne pouvais imaginer un autre professeur que vous pour diriger ce sujet. Je vous remercie pour vos conseils, votre disponibilité et surtout votre bienveillance. C'est un honneur pour moi que vous acceptiez de présider mon jury de soutenance.

A Madame Demaret Julie,

Je vous remercie d'honorer ma thèse par votre présence dans mon jury de soutenance. Comme de nombreux autres étudiants je pense, j'ai pris un immense plaisir à participer à vos travaux pratiques, je garde d'excellents souvenirs de vos enseignements et de votre gentillesse.

A Madame Singer Elisabeth,

Je vous suis très reconnaissant de siéger au sein de mon jury de soutenance. C'est un honneur pour moi d'avoir bénéficié de l'enseignement d'un professeur de votre expérience au cours de ma scolarité, veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère gratitude.

A Seoudi Jad,

Je suis particulièrement honoré par ta présence dans mon jury de soutenance, et profite de ces quelques lignes pour te témoigner ma reconnaissance. Ta disponibilité, tes conseils avisés et gentillesse font de toi un ami précieux et un modèle sur lequel je peux me reposer. J'espère te rendre fier à la lecture de ce travail.

A ma famille,

Papa, merci pour la rigueur et le sérieux que tu nous as inculqués. Par ta profession mais surtout par la personne que tu es, l'enseignement a toujours été la pierre angulaire de notre éducation. Tu t'es battu toute ta vie pour faciliter la nôtre et tracer notre voie. Aujourd'hui le mérite te revient aussi, car finalement, je ne fais que récolter les fruits de ton travail.

Maman, je te remercie pour ta douceur, ton calme, ta disponibilité et surtout ton amour. Je ne saurais expliquer comment, mais même sans dire un mot, ta simple présence a toujours suffi à me rassurer, y compris dans les moments les plus difficiles. Comment pourrais-je enfin te remercier sans évoquer ta foi ? Tu pries chaque jour pour mon bonheur et ma réussite, et je rends grâce à Dieu de t'avoir dans ma vie. Maman, ce diplôme est aussi le tien.

Carolle, chacun d'entre nous sait qu'à n'importe quel moment, nous pouvons compter sur ton soutien sans faille, quelles que soient les circonstances. Ta présence et ton soutien ont toujours été précieux. Je suis fier de t'avoir comme grande sœur et j'espère qu'aujourd'hui, tu es fière de ton petit frère.

Manu, tu t'es toujours occupée de moi comme tout petit frère aurait rêvé qu'on prenne soin de lui. Tu étais à la fois une grande sœur et une seconde maman. Avec douceur et toujours de manière ludique, tu as su éveiller en moi, très jeune, le goût de l'apprentissage. Si je suis l'homme que je suis devenu aujourd'hui, je t'en dois une part. Ton absence m'attriste profondément, mais j'espère, à travers ce diplôme, te rendre fière.

Tressy, I am proud to see the independent and self-confident woman you are becoming today. We grew up together, so you have no idea how happy I am to share this moment with you today. Tu nous as tous laissés ici pour aller améliorer ton anglais, donc je te laisse faire la traduction. Tu nous manques énormément.

Flo, je t'assure que c'est insoutenable. Mon cerveau insiste, mes doigts me démangent, mais je me suis renseigné : malheureusement, il est interdit de rédiger des insultes dans une thèse... Je vais donc, une fois de plus, faire preuve d'une maturité dont tu sembles encore dépourvu, tu devrais prendre exemple. D'ailleurs, moi je n'ai pas honte d'admettre que c'est exactement ce que j'ai fait toute ma vie. Ce n'est peut-être pas un hasard si nous finissons aujourd'hui par exercer le même métier.

Tata Jeanine, merci d'avoir toujours été là pour me pousser, me motiver et m'encourager à donner le maximum, parce que tu as toujours voulu le meilleur pour moi. Tu as toujours su comment être présente pour tes neveux, et je t'en remercie sincèrement.

Oli, Piki, tout simplement des cousins de rêve. Merci pour votre présence et votre soutien au fil des années. Il est pour moi une évidence de partager aujourd'hui ce diplôme avec vous.

A ma belle-famille,

Sandrine, Grégoire, Mathilde, Cyprien... Du bonheur, des rires, de la joie. Au-delà de tous ces moments dont j'aimerais qu'ils ne se terminent jamais, j'ai trouvé en vous un soutien et une affection qui me sont précieux.

A Juliette,

On dit que les hommes gouvernent le monde une fois que les femmes leur ont tout préparé. Je ne sais pas si je règnerai sur le monde un jour, mais une chose est certaine : je ne serais pas grand-chose sans toi. Merci de m'inspirer au quotidien, je te dédie ce diplôme, en espérant que tu sois fière de moi.

A mes proches,

Ma marraine, tu n'as jamais cessé de m'accompagner depuis mon enfance jusqu'à aujourd'hui. Quelle fierté pour moi de partager ce moment avec toi.

Mes amis de toujours, le Ministère, la Ferme, la coloc, Jules, Yann, Colin, Riyad, Nathan... Je ne compte plus les moments de joie que nous avons partagés ensemble, et nul doute qu'ils seront encore nombreux. Avoir pu compter sur vous tout au long de ces études a été un réel appui pour moi. Ce diplôme est aussi le vôtre, les amis.

Pierre, Karim, des amis aux allures de grands frères. Au-delà d'avoir toujours pu compter sur vous, j'ai surtout énormément appris à vos côtés, de la playstation au football en passant par mes CV. J'espère vous rendre fiers à travers ce diplôme.

Mes amis de la fac, Fares, Nouaman, Mae, Ilyass, les rires que nous avons partagés ensemble valent largement les difficultés que nous avons éprouvées. Grâce à vous, je garderai un excellent souvenir de ces années d'études.

A mes proches partis trop tôt,

Tonton Germain, Gildas, j'aurais tant souhaité partager ce moment important de ma vie avec vous. Nous ne cesserons jamais d'avoir une pensée pour vous, dans ces moments importants comme au quotidien. Je vous dédie ce diplôme, en espérant vous rendre fiers de là-haut. Votre absence nous pèse, et vous nous manquez énormément.

Table des matières

I.	Introduction	22
II.	Le Paludisme : Classification, cycle biologique et épidémiologie	23
2.1	Présentation du paludisme	23
2.1.1	<i>Classification et répartition géographique des différentes espèces.....</i>	23
2.1.2	<i>Cycle évolutif du parasite</i>	25
2.1.3	<i>Épidémiologie et zones d'endémies.....</i>	28
III.	Clinique, diagnostic et prise en charge du paludisme	30
3.1.	Les différents tableaux cliniques du paludisme.	30
3.1.1	<i>Accès palustre simple</i>	30
3.1.2	<i>Accès palustre grave</i>	32
3.1.3	<i>Neuropaludisme.....</i>	33
3.1.4	<i>Paludisme chez la femme enceinte</i>	34
3.1.5	<i>Le paludisme viscéral évolutif.....</i>	36
3.2.	Méthodes de diagnostic du paludisme.....	37
3.2.1.	<i>Frottis mince.....</i>	37
3.2.2.	<i>Goutte épaisse.....</i>	39
3.2.3.	<i>Test de diagnostic rapide.....</i>	40
3.2.4.	<i>QBC Malaria test.</i>	42
3.2.5.	<i>PCR Lamp.</i>	43
3.3.	Traitements disponibles.....	45
3.3.1.	<i>Traitement curatif de l'accès palustre simple à Plasmodium falciparum.....</i>	45
3.3.2.	<i>Accès palustre grave et gestion des complications : perfusions et transfusions sanguines.</i>	47
3.4.	La place du paludisme dans le contexte local en Afrique Subsaharienne.	49
3.4.1.	<i>Difficultés d'accès et inégalités thérapeutiques.....</i>	50
3.4.2.	<i>Formation et sensibilisation des personnels de santé locaux.....</i>	50
3.4.3.	<i>Importance des centres de santé communautaires.....</i>	51
3.4.4.	<i>Comparaison entre médecine traditionnel et moderne dans la prise en charge du paludisme.</i>	53
IV.	Résistance aux antipaludiques et stratégies de lutte.	57
4.1.	Résistance aux molécules antipaludiques.	57
4.2.	Axes d'amélioration de l'efficacité des traitements : cas des dérivés de l'artémisinine.	60
4.2.1.	<i>Technique d'encapsulation de l'artémisinine - NLC.....</i>	60
4.2.2.	<i>CTA sous forme injectable à libération prolongée.</i>	61
4.2.3.	<i>Effet combiné des dérivés de plantes et de l'artémisinine : cas de l'Eugénol.</i>	62

V.	La prophylaxie du paludisme.	64
5.1.	Principes généraux de la prophylaxie.	64
5.1.1.	<i>Chimioprophylaxie.</i>	64
5.1.2.	<i>La prophylaxie comportementale.</i>	67
5.1.3.	<i>La lutte anti-vectorielle.</i>	69
5.4.	Rôle du pharmacien d'officine.	74
5.4.1.	<i>En France.</i>	74
5.4.2.	<i>En Afrique Subsaharienne.</i>	75
VI.	Innovation pour l'élimination du paludisme.	77
6.1.	Développement de vaccins antipaludiques.	77
6.1.1.	<i>RTS,S/AS01.</i>	78
6.1.2.	<i>R21/Matrix-M.</i>	80
6.1.3.	<i>Anticorps monoclonaux anti-CSP.</i>	83
6.2.	Approches biologiques innovantes.	84
6.2.1.	<i>Utilisation de moustiques stériles.</i>	85
6.2.2.	<i>Le gène drive.</i>	87
6.3	Les différents partenariats internationaux.	89
VII.	Conclusion.....	92
VIII.	Références bibliographiques.....	94

Liste des abréviations et acronymes utilisés :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASC : Agent de Santé Communautaire

AS01 : Adjuvant System 01

Bti : *Bacillus thuringiensis israelensis*

BER : *Base Excision Repair*

(réparation par excision de base)

CSP : *Circumsporozoite Protein*

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

DEET : N,N-Diéthyl-m-toluamide

DHFR : Dihydrofolate Réductase

DHPS : Dihydroptéroate Synthase

ADN : Acide Désoxyribonucléique

DSX : *Doublesex*

ECDC : *European Centre for Disease Prevention and Control* (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)

FAO : *Food and Agriculture Organization*

Fe²⁺ : Ion ferreux

GAVI : *Global Alliance for Vaccines and Immunization*

GMP : *Global Malaria Programme*

GRP : Globules Rouges Parasités

GTS : *Global Technical Strategy*

HBsAg : *Hepatitis B Surface Antigen* (antigène de surface du virus de l'hépatite B)

HPLC : *High Performance Liquid Chromatography* (Chromatographie liquide haute performance)

HRP2 : *Histidine-Rich Protein 2*

IC₅₀ / FIC₅₀ / $\sum$ FIC : *Inhibitory Concentration 50 % / Fractional Inhibitory Concentration 50 % / Somme des FIC*

IR3535 : *N-Acetyl-N-butyl- β -alaninate d'éthyle*

K13 : Gène Kelch 13

LAMP : *Loop-Mediated Isothermal Amplification*

LC : *Lethal Concentration*

MDR1 : *Multidrug Resistance 1*

MPL : *Monophosphoryl Lipid A*

MMV : *Medicines for Malaria Venture*

NLC : *Nanostructured Lipid Carrier*

NMEP : *National Malaria Elimination Programme*

NMCP : *National Malaria Control Programme*

OMS / WHO : *Organisation Mondiale de la Santé / World Health Organization*

ONG : *Organisation Non Gouvernementale*

pLDH : *Plasmodium Lactate Dehydrogenase*

PNLP : *Programme National de Lutte contre le Paludisme*

QBC : *Quantitative Buffy Coat*

QS-21 : Saponine *Quillaja saponaria*

ARN : *Acide Ribonucléique*

ROS : *Reactive Oxygen Species* (espèces réactives de l'oxygène)

RTS,S / R21 : Noms des vaccins antipaludiques ciblant la protéine CSP

TDR : *Test de Diagnostic Rapide*

TIS : *Technique des Insectes Stériles*

TPI : *Traitement Préventif Intermittent*

UNICEF : *United Nations International Children's Emergency Fund*

VAR2CSA : Protéine d'adhésion spécifique de *P. falciparum* au placenta

Liste des figures utilisées :

Figure 1 : Zone de répartition épidémiologique du paludisme à <i>P. falciparum</i> et.....	24
Figure 2 : Carte de répartition géographique des différents cas de paludisme à <i>P. malariae</i> et <i>P. ovale</i> .(5)	25
Figure 3 : Cycle biologique de <i>Plasmodium falciparum</i> (8).....	28
Figure 4 : Cas de paludisme associés aux voyages signalés à l'ECDC (Centre de Prévention et de contrôle des maladies), par lieu d'infection, 2019-2023.(10)	29
Figure 5 : physiopathologie du paludisme chez la femme enceinte(17)	35
Figure 6 : Aspect microscopique d'un frottis mince coloré au Giemsa d'un patient infecté par <i>P. falciparum</i> . Les formes trophozoïtes jeunes présentent l'aspect d'un anneau (ring). La flèche montre un gamétocyte caractéristique en forme de faucille. (21)	38
Figure 7 : Aspect microscopique d'une goutte épaisse colorée au giemsa d'un patient infecté par <i>P. falciparum</i> . Les formes trophozoïtes sont représentés par des flèches (22).	39
Figure 8 : Différents résultats possibles d'un TDR paludisme(25)	42
Figure 9 : Lecture d'un QBC Test dans le diagnostic du paludisme(29)	43
Figure 10 : Schéma du fonctionnement de la méthode LAMP dans le diagnostic de paludisme(33).....	44
Figure 11 : Schéma de prise en charge dans le cadre d'une suspicion de paludisme.(43).....	49
Figure 12 : Centre de santé communautaire et son personnel, dans la localité de Zikisso au sud de la Côte d'ivoire.	52
Figure 13 : Courbes de libération : vitesse et quantité de principe actif libéré, ici l'artémisine encapsulée et l'artémisine classique, en fonction du temps.(66)	61
Figure 14 : Cycle biologique de l'anophèle(60).....	71
Figure 15 : Piège écologique Ovillanta	72
Figure 16 : Composants du vaccin RTS,S ciblant la protéine circumsporozoïte (CSP) de <i>P. falciparum</i> afin de bloquer l'entrée des sporozoïtes dans les hépatocytes au cours du cycle de vie du parasite (87)	79
Figure 17 : Comparaison entre les combinaisons RTS,S et R21 issues de la protéine circumsporozoïte de <i>P. falciparum</i> (91).....	81
Figure 18 : schéma comparatif entre une transmission génétique classique et une transmission génétique via la technologie gène drive.(101)	88

Liste des Tableaux utilisés :

Tableau 1 : tableau clinique de l'accès palustre simple dû à <i>Plasmodium falciparum</i> . Ce tableau résume les manifestations cliniques spécifiques de l'accès palustre simple dû à <i>Plasmodium falciparum</i> ainsi que son évolution potentielle en l'absence de prise en charge rapide.	31
Tableau 2 : Critères du paludisme grave à <i>P. falciparum</i> chez l'adulte(13).....	32
Tableau 3 : Comparatif entre les méthodes du frottis mince et de la goutte épaisse dans le diagnostic du paludisme.....	40
Tableau 4 : Tableau représentant l'impact des centres de santé communautaires dans différents pays d'Afrique subsaharienne dans la lutte contre le paludisme (46–48)	53
Tableau 5 : Tableau synthétique des différentes plantes utilisées en Afrique de l'Ouest pour leurs propriétés antipaludiques(50–52)	54
Tableau 6 : Chronologie de l'apparition de la résistance aux schizonticides sanguins de <i>P. falciparum</i> en Afrique. (60,61).....	57
Tableau 7 : Interaction entre les dérivés de l'eugénol et des médicaments antipaludiques standards contre une souche de <i>P. falciparum</i> résistante à la chloroquine.(69).....	63
Tableau 8 : Tableau de comparaison entre les vaccins RTS,S/AS01 et R21/Matrix-M	83

I. Introduction

Le paludisme demeure l'une des maladies parasitaires les plus prévalentes et les plus mortelles dans le monde, avec une incidence particulièrement élevée en Afrique subsaharienne. Responsable de plusieurs centaines de milliers de décès chaque année, cette pathologie représente un enjeu majeur de santé publique. Malgré les progrès significatifs réalisés au cours des dernières décennies dans la lutte contre cette maladie, elle continue d'imposer un lourd fardeau sanitaire, économique et social dans cette région(1).

Le paludisme, causé principalement par *Plasmodium falciparum*, se transmet par la piqûre de moustique femelle du genre *Anopheles*. Les stratégies de lutte contre cette maladie combinent la prophylaxie comportementale et mécanique ainsi que la chimioprophylaxie, avec des efforts de prise en charge clinique rapide et efficace. L'adoption de ces approches multidimensionnelles a permis de réduire significativement le nombre de cas et de décès dans certaines zones, mais les progrès restent inégaux. Les facteurs tels que l'accès limité aux soins de santé, les contraintes financières, les résistances aux antipaludiques et aux insecticides, ainsi que le manque de sensibilisation communautaire, constituent des obstacles à l'éradication de la maladie(2).

Dans ce contexte, la prise en charge et la prophylaxie du paludisme en Afrique subsaharienne constituent un sujet de recherche crucial pour comprendre les défis actuels, explorer les solutions innovantes et renforcer les stratégies existantes. Ce travail s'inscrit dans une dynamique visant à analyser les mesures en place, à identifier les lacunes et à proposer des interventions adaptées aux réalités locales, dans le but ultime de réduire l'impact de cette maladie sur les populations les plus vulnérables mais également les voyageurs.

II. Le Paludisme : Classification, cycle biologique et épidémiologie

2.1 Présentation du paludisme

2.1.1 Classification et répartition géographique des différentes espèces

Chez l'Homme, le paludisme est une maladie provoquée par un parasite protozoaire unicellulaire qui appartient à l'embranchement des apicomplexa, de la famille des Plasmodiidae et du genre *Plasmodium*.

Le paludisme est aussi appelé malaria, ce terme trouve son origine dans l'expression italienne mal'aria, signifiant « mauvais air ». Pendant longtemps, cette maladie était attribuée à l'air insalubre des marais, ce qui explique son surnom de « fièvre des marais ». En 1897, Ronald Ross, médecin britannique, a démontré que cette pathologie était causée par un parasite et transmise par les moustiques. Il a ainsi identifié le moustique anophèle comme vecteur de la maladie chez l'Homme.

Parmi les plus de 150 espèces de *Plasmodium* identifiées, seules cinq sont responsables d'infections humaines. D'autres espèces peuvent parasiter des animaux d'origine très diverse comme les rongeurs, les oiseaux, les singes etc...

Les espèces en cause chez l'Homme se distinguent par leur biologie, leur distribution géographique et leur pathogénicité :

***Plasmodium falciparum* :**

C'est l'espèce la plus fréquente en Afrique subsaharienne et la plus virulente (**Figure 1**). Elle est responsable des formes graves de la maladie, notamment du paludisme cérébral. *P. falciparum* se caractérise par une multiplication rapide dans le sang et une forte capacité à provoquer des complications graves, en particulier chez les enfants et les femmes enceintes.(2)

***Plasmodium vivax* :**

Principalement présent en Asie, en Amérique latine et dans certaines parties de l'Afrique (**Figure 1**), *P. vivax* peut provoquer des rechutes en raison de la présence d'hypnozoïtes dormants dans le foie. Bien que généralement moins létal que *P. falciparum*, il constitue une cause importante de morbidité.(2)

***Plasmodium malariae* :**

Une espèce moins commune mais capable de causer des infections chroniques. *P. malariae* est associée à des complications rénales comme le syndrome néphrotique et se trouve principalement dans les régions tropicales (**Figure 2**).⁽³⁾

***Plasmodium ovale* :**

Rare et présent surtout en Afrique de l'Ouest et dans les îles du Pacifique (**Figure 2**), *P. ovale* partage des similitudes biologiques avec *P. vivax*, notamment sa capacité à causer des rechutes grâce à des hypnozoïtes.⁽³⁾

***Plasmodium knowlesi* :**

Originaire d'Asie du Sud-Est, cette espèce zoonotique infecte les humains via des singes comme hôtes réservoirs. *P. knowlesi* se distingue par sa vitesse de multiplication rapide, pouvant provoquer des formes graves de paludisme.⁽¹⁾

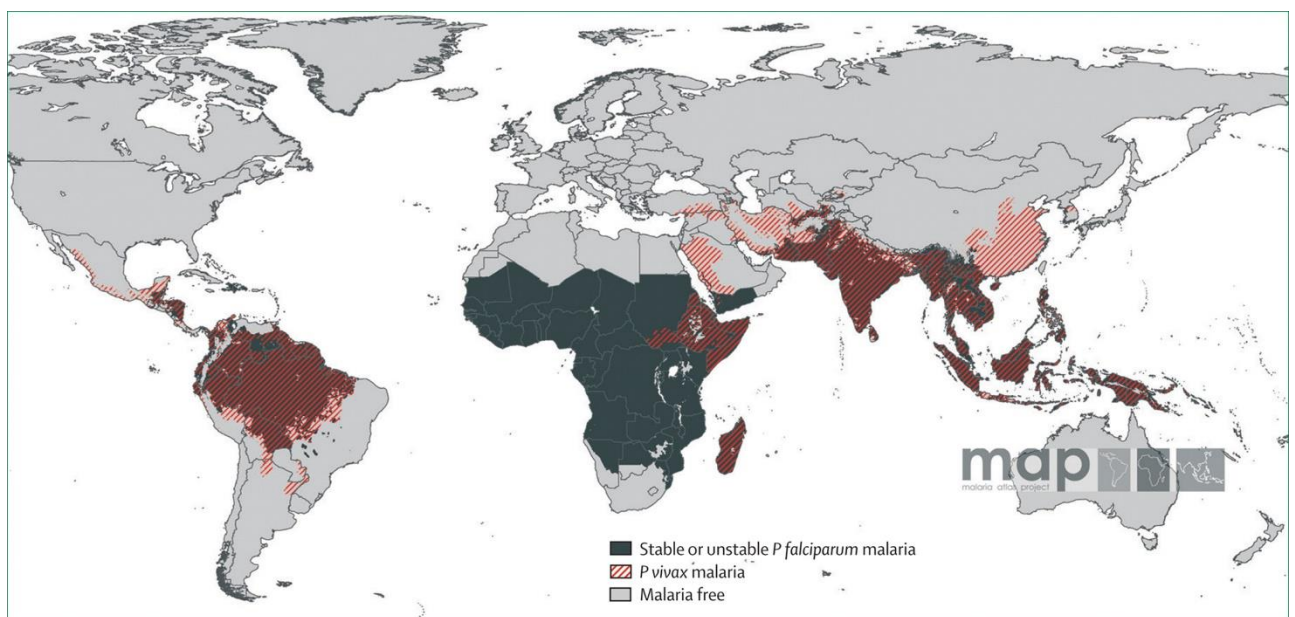


Figure 1 : Zone de répartition épidémiologique du paludisme à *P. falciparum* et *P. vivax*.⁽⁴⁾

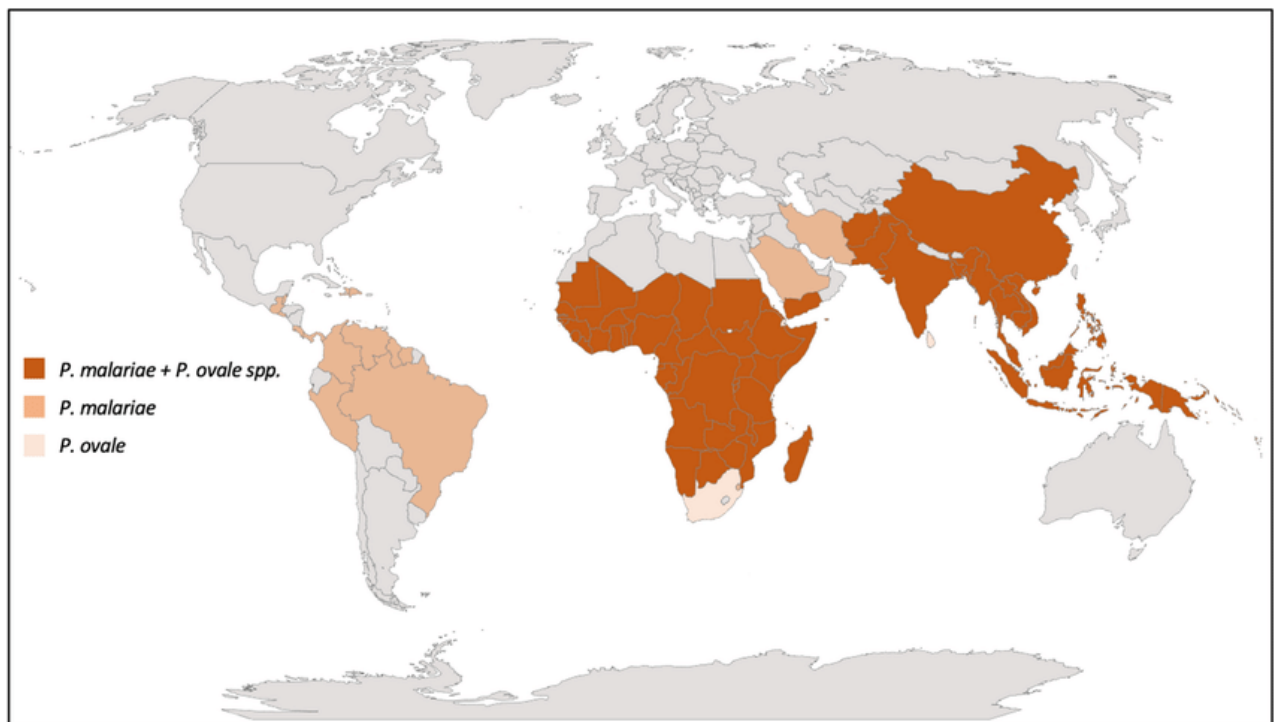


Figure 2 : Carte de répartition géographique des différents cas de paludisme à *P. malariae* et *P. ovale*. (5)

Chaque espèce de *Plasmodium* présente des particularités biologiques qui influencent non seulement la symptomatologie clinique mais aussi les stratégies diagnostiques, thérapeutiques et préventives à adopter. L'espèce *Plasmodium falciparum* est sans aucun doute aujourd'hui l'espèce la plus répandue sur la planète, ainsi elle est responsable de la quasi-totalité des cas de mortalité en Afrique subsaharienne et dans le monde. Nous centrerons donc le sujet de ce travail sur les cas de paludisme à *Plasmodium falciparum*.

2.1.2 Cycle évolutif du parasite

Le cycle des *Plasmodium* est composé de deux grandes phases, chacune se déroulant chez un hôte distinct. La première phase, dite sexuée, inclut la gamogonie et la sporogonie. Elle se déroule à l'intérieur du moustique *Anopheles*, qui est considéré comme l'hôte définitif du parasite. Plusieurs espèces de moustiques sont responsables de la transmission du paludisme chez l'Homme, notamment *Anopheles*

funestus, *Anopheles gambiae* et *Anopheles arabiensis*. Lorsqu'un moustique se nourrit du sang d'un individu infecté par *Plasmodium*, il ingère les gamétocytes, mâles et femelles, présents dans ce sang. Une fois arrivés dans l'estomac du moustique, la méiose se termine et les microgamètes mâles fécondent les macrogamètes femelles, conduisant à la formation de zygotes. Ces derniers, après maturation, deviennent allongés et mobiles, prenant la forme d'ookinètes.

Ces derniers traversent ensuite la paroi de l'estomac du moustique, où ils forment des oocystes. Ces structures subissent des divisions nucléaires successives, aboutissant à leur rupture et à la libération de sporozoïtes mobiles. Ces derniers migrent vers les glandes salivaires du moustique, devenant les formes infectieuses capables de transmettre le parasite à un nouvel hôte humain. (**Figure 3**) (6)

La seconde phase, appelée phase asexuée ou schizogonie, commence lorsque le parasite entre dans l'organisme humain, qui joue le rôle d'hôte intermédiaire. C'est au cours de cette phase que le développement du parasite se poursuit, entraînant les manifestations cliniques de la maladie. Lors de son repas sanguin, le moustique injecte des sporozoïtes contenus dans sa salive, infectant ainsi un individu sain. Ces sporozoïtes migrent rapidement pour atteindre les hépatocytes, où se déroule la schizogonie hépatique ou exo-érythrocytaire, une phase de multiplication qui dure entre 7 et 15 jours (**Figure 3**). Chez *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, une partie des schizontes entre dans une phase de dormance, formant des hypnozoïtes. Ces formes dormantes sont responsables des rechutes caractéristiques de ces deux espèces et peuvent persister pendant plusieurs années.

Les schizontes matures finissent par éclater, libérant de nombreux mérozoïtes uninucléés. Ces mérozoïtes rejoignent ensuite la circulation sanguine en passant par les sinus intralobulaires du foie, et débutent la phase érythrocytaire en infectant les globules rouges. À l'intérieur des érythrocytes, les mérozoïtes se transforment en trophozoïtes uninucléés, reconnaissables à leur structure annulaire ou « bague à chaton ». Ces trophozoïtes digèrent l'hémoglobine, utilisant la globine comme source de nutriments et convertissant l'hème toxique en hémotoïne, ou pigment malarique, stockée dans leur vacuole digestive. Chez *P. vivax* et *P. ovale*, cette activité est associée à des granulations de Schüffner, tandis que chez *P. falciparum*, on observe des taches de Maurer.

Par des divisions successives, les trophozoïtes évoluent en schizontes contenant entre 8 et 32 noyaux. Lorsque ces schizontes se rompent, ils libèrent une nouvelle vague de mérozoïtes dans la circulation, qui infectent immédiatement d'autres globules rouges. Ce processus entraîne une multiplication rapide du parasite dans l'organisme et s'accompagne de la lyse des érythrocytes, libérant le pigment malarique pyrogène, responsable des pics de fièvre caractéristiques du paludisme. La durée du cycle érythrocytaire détermine le type de fièvre associé : une fièvre quarte pour un cycle de 72 heures, typique de *P. malariae*, ou une fièvre tierce pour un cycle de 48 heures chez les autres espèces.

Certains mérozoïtes entrent dans un processus de différenciation sexuée appelé gamétocytoγένèse, aboutissant à la formation des gamétocytes. Ces formes sexuées peuvent être prélevées par un moustique au cours d'un repas sanguin, initiant ainsi la phase sexuée du cycle dans un nouvel hôte.

Malgré sa complexité, une compréhension approfondie du cycle biologique de *Plasmodium*, au niveau moléculaire et cellulaire, reste essentielle pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques et préventives contre le paludisme.(7)

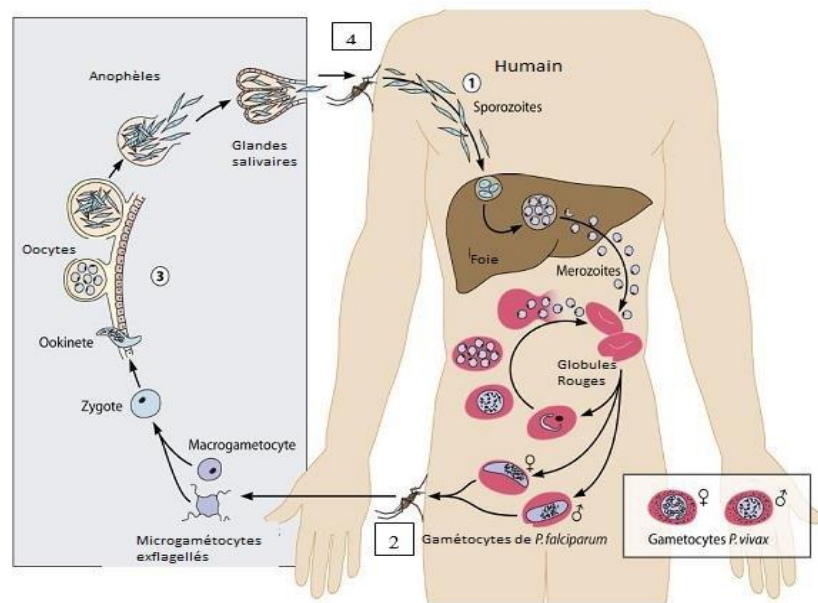


Figure 3 : Cycle biologique de *Plasmodium falciparum*(8)

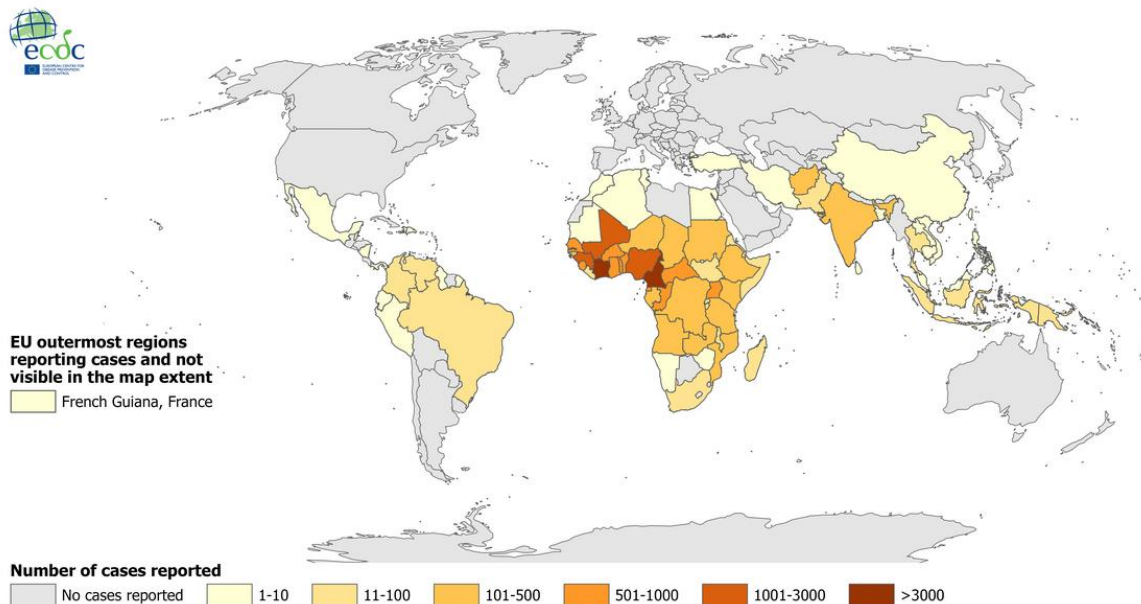
2.1.3 Épidémiologie et zones d'endémies

En 2024, le nombre de cas de paludisme dans le monde a atteint environ 282 millions, contre 263 millions en 2023, selon le dernier Rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)(9). Concernant la mortalité liée à cette maladie, on estime que 610 000 décès ont été enregistrés en 2024, en légère augmentation par rapport aux 597 000 décès recensés en 2023.

L'Afrique subsaharienne reste la région la plus touchée par le paludisme, supportant une charge disproportionnée de la maladie. En 2024, 94 % des infections et 95 % des décès liés au paludisme ont été enregistrés sur le continent africain. Les enfants de moins de cinq ans demeurent la population la plus vulnérable, représentant environ 76 % des décès associés à cette pathologie. Par ailleurs, plus de 50 % des décès ont été recensés dans quatre pays principalement affectés : le Nigéria (30,9 %), la République démocratique du Congo (11,3 %), le Niger (5,9 %) et la Tanzanie (4,3 %).(10)

Le parasite *Plasmodium* est présent de manière endémique dans 80 pays, où il se développe et se transmet par l'intermédiaire de son vecteur, le moustique. Ainsi, bien que des cas de paludisme soient parfois recensés en France, la maladie n'y est pas endémique en territoire métropolitain. Seuls des cas d'importation sont observés, résultant de voyages ou de séjours dans des zones à risque. Il est essentiel de bien

distinguer cette situation, car elle influence directement les stratégies de prévention et de lutte contre la maladie. À l'échelle mondiale, on estime que près de la moitié de la population est exposée au risque de paludisme à travers ces 80 pays endémiques.



Administrative boundaries: © EuroGeographics ©UN-FAO. The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. Map produced by ECDC on 04 December 2024.

Figure 4 : Cas de paludisme associés aux voyages signalés à l'ECDC (Centre de Prévention et de contrôle des maladies), par lieu d'infection, 2019-2023.(11)

La **Figure 4** nous permet de montrer que l'Afrique subsaharienne reste bien le foyer principal du paludisme, ainsi la prévention du voyageur en France constitue un réel enjeu afin d'éviter les cas d'importation sur le territoire métropolitain. Le paludisme d'importation représente, en France métropolitaine, 5 à 6000 cas en moyenne par an avec une cinquantaine de décès sur le territoire. La majorité des cas de paludisme sont originaires d'Afrique sub-saharienne. Dans 85% des cas, l'espèce en cause est *P. falciparum*.(12)

Les populations vivant dans des zones endémiques ne sont généralement pas considérées comme à risque élevé face au paludisme, car elles développent une immunité partielle. Cette immunité, acquise par une exposition régulière au parasite, ne prévient pas l'infection mais permet d'atténuer les symptômes et de réduire le risque de formes graves de la maladie.(13) Toutefois, certaines catégories de la population

restent vulnérables. Parmi elles, on retrouve les enfants primo-infectés, ainsi que les individus qui, après avoir vécu dans une zone endémique, perdent leur immunité partielle en raison d'un changement de lieu de vie, d'une diminution des mesures de prévention ou encore d'une pathologie affectant leur système immunitaire. À l'inverse, les voyageurs provenant de régions où le paludisme n'est pas présent sont systématiquement considérés comme populations à risque. N'ayant jamais été exposés au parasite, ils ne peuvent pas développer d'immunité partielle, ce qui les rend plus vulnérables aux formes graves de la maladie.

III. Clinique, diagnostic et prise en charge du paludisme

3.1. Les différents tableaux cliniques du paludisme.

Le paludisme peut être à l'origine de divers symptômes qui donneront lieu à différents tableaux cliniques. Nous nous intéresserons ici uniquement aux cas de paludisme à *P. falciparum*.

3.1.1 Accès palustre simple

L'accès palustre simple représente la forme la plus fréquente et la moins sévère du paludisme. Après une période d'incubation variant entre 7 et 15 jours, les premiers symptômes apparaissent, souvent sous forme d'un syndrome pseudo-grippal. La phase d'état se caractérise par une fièvre cyclique, notamment une fièvre dite tierce dans le cas de *Plasmodium falciparum*, survenant toutes les 48 heures. Cette fièvre, qui peut atteindre 40 à 41°C, s'accompagne de frissons intenses. Après cet épisode, la température redescend rapidement, provoquant d'abondantes sueurs et une sensation de grande fatigue. Toutefois, en cas de primo-infection, la fièvre est souvent continue, en raison d'une croissance asynchrone du parasite dans les globules rouges, entraînant une lyse érythrocytaire continue. Ces accès fébriles durent en moyenne 4 à 6 heures et peuvent se répéter dans le temps. Concernant *P. falciparum*, les phases de reviviscence ne dépassent pas six mois, car cette espèce ne produit pas d'hypnozoïtes, formes dormantes du parasite responsables de rechutes prolongées (**Tableau 1**).

Bien que cette forme de paludisme ne soit pas immédiatement mortelle, elle constitue un signal d'alerte nécessitant une consultation médicale en urgence afin

d'obtenir un diagnostic précis et un traitement adapté. Sans prise en charge rapide, elle risque d'évoluer vers une forme sévère et potentiellement mortelle.

Tableau 1 : tableau clinique de l'accès palustre simple dû à *Plasmodium falciparum*.

Ce tableau résume les manifestations cliniques spécifiques de l'accès palustre simple dû à *Plasmodium falciparum* ainsi que son évolution potentielle en l'absence de prise en charge rapide.

Critères	Description
Période d'incubation	Environ 7 à 15 jours après la piqure infectante par un moustique <i>Anopheles</i> .
Début des symptômes	Souvent brutal, avec apparition de fièvre et syndrome pseudo-grippal.
Phase initiale	- Fièvre élevée (40-41°C) avec frissons. - Céphalées intenses. - Myalgies, arthralgies (douleurs musculaires et articulaires). - Asthénie marquée. - Nausées, vomissements possibles.
Phase d'état	- Fièvre continue ou irrégulière en cas de primo-infection. - Chez les patients semi-immuns : fièvre tierce (toutes les 48h). - Alternance entre accès fébriles et sueurs abondantes.
Durée des accès fébriles	Environ 4 à 6 heures par épisode.
Signes digestifs	- Nausées, vomissements. - Diarrhée modérée possible.
Signes neurologiques	- Céphalées importantes. - Troubles de la concentration, sensation de malaise.
Signes généraux	- Frissons intenses suivis de sueurs abondantes. - Splénomégalie modérée (augmentation de la taille de la rate). - Pâleur conjonctivale en cas d'anémie.
Complications potentielles	- Sans traitement, évolution vers un paludisme grave : anémie sévère, détresse respiratoire, coma palustre, défaillance multi-organique.
Durée de la maladie	Peut persister plusieurs semaines sans traitement, avec risque d'aggravation rapide.
Particularité de <i>P. falciparum</i>	Contrairement à d'autres espèces de <i>Plasmodium</i> , <i>P. falciparum</i> ne forme pas d'hypnozoïtes et ne provoque donc pas de rechutes tardives après le traitement.

3.1.2 Accès palustre grave

L'accès palustre grave est principalement causé par *Plasmodium falciparum*. Dans ce contexte, les hématies parasitées contenant majoritairement des formes matures du parasite (schizontes) subissent une rigidification, ce qui leur permet d'échapper à la destruction lors de leur passage dans la rate. Par ailleurs, *P. falciparum* modifie la surface des globules rouges en y exportant des protéines d'adhésion, favorisant leur fixation à l'endothélium vasculaire, un phénomène connu sous le nom de cytoadhérence. Ce mécanisme empêche l'élimination des hématies parasitées par la rate et entraîne leur lyse directement dans les tissus.

L'OMS définit plusieurs critères de gravité associés à l'accès palustre sévère, dont certains peuvent entraîner un décès rapide du patient (**Tableau 2**). Parmi ces critères, l'hémorragie sévère accompagnée d'une anémie peut compromettre l'oxygénation des organes vitaux, augmentant ainsi le risque de défaillance multi-organique. De plus, l'acidose lactique, due à une production excessive d'acide lactique, peut provoquer des troubles respiratoires, une hypothermie et une bradycardie, aggravant l'état du patient et nécessitant une prise en charge urgente.(14)

Tableau 2 : Critères du paludisme grave à *P. falciparum* chez l'adulte(14)

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 - convulsion(s)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : - si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 92% en air ambiant et/ou FR > 30/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Défaillance cardio-circulatoire incluant : - PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - nécessité de drogues vasopresseurs* et lactate > 2 mmol/l	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20%	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	Hyperlactatémie : > 2 mmol/l (<i>a fortiori</i> si > 5 mmol/l)	++
++	Hyperparasitémie : > 4% (voir texte long)	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l ou urée > 20 mmol/l	+++

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire ; PAS : pression artérielle systolique
Si *Plasmodium vivax* : mêmes critères sans parasitémie > 4% (car rarement > 2%), anémie ictère fréquents, quelques cas de SDR, rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose.

§ Si *Plasmodium knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2%, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare.

*noradrénaline ou adrénaline

3.1.3 Neuropaludisme

Le neuropaludisme, forme clinique la plus grave du paludisme causé par *Plasmodium falciparum*, se manifeste par une atteinte sévère du système nerveux central. Il est responsable d'un taux de mortalité élevé et peut entraîner des séquelles neurologiques irréversibles chez les survivants. Cette complication est due à un processus de cytoadhérence, au cours duquel les hématies infectées s'accumulent dans les capillaires cérébraux, provoquant une obstruction vasculaire, une inflammation intense, ainsi qu'une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique. Le neuropaludisme touche principalement les enfants de moins de 5 ans en raison de leur immunité incomplète, les femmes enceintes, dont le système immunitaire est vulnérable, constituent également une cible au neuropaludisme, tout comme les patients immunodéprimés.

Les premiers signes cliniques de cette complication du paludisme sont le plus souvent des vomissements, une anorexie, de la fièvre et dans certains cas une toux. Le neuropaludisme est également souvent associée à une encéphalopathie diffuse, se traduisant par des troubles neurologiques graves.(15)

Dans les trois jours suivant l'apparition des premiers symptômes, une triade clinique évocatrice du neuropaludisme se met progressivement en place, comprenant(16) :

Altération de la conscience : État pouvant évoluer jusqu'à un coma profond, caractérisé par une absence de rigidité musculaire, une réduction des réflexes photomoteurs et une abolition du réflexe cornéen. Ce coma est généralement calme.

Convulsions : Fréquentes chez l'enfant, elles peuvent être localisées ou généralisées. Chez l'adulte, leur présence est plus rare mais demeure un signe de gravité.

Atteinte du tronc cérébral : Le patient peut présenter une hypotonie marquée, un nystagmus, ainsi que des signes d'hypertension intracrânienne, incluant une raideur de la nuque.

Ces signes sont souvent associés à d'autres signes cliniques tels que l'hyperthermie ou la détresse respiratoire traduisant une atteinte multiviscérale du foie, des reins et des poumons.

3.1.4 Paludisme chez la femme enceinte

La prévention du paludisme chez les femmes enceintes revêt une importance capitale, car cette infection peut entraîner des complications graves tant pour la mère que pour l'enfant à naître. Sur le plan maternel, le paludisme augmente le risque d'anémie sévère, favorise le développement de formes graves de la maladie et peut, dans les cas les plus extrêmes, conduire au décès. Du côté fœtal et néonatal, l'infection est associée à un risque accru de prématurité, d'anémie congénitale ainsi qu'à un faible poids de naissance, compromettant ainsi la santé du nouveau-né dès les premiers jours de vie.

La prévalence du paludisme à *Plasmodium falciparum* est nettement plus élevée chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes du même âge. Selon les estimations, chaque année, entre 24 et 70,5 millions de femmes africaines sont exposées au risque de contracter cette infection au cours de leur grossesse. Les femmes enceintes présentent un risque accru de développer une infection palustre et sont plus susceptibles de souffrir de formes sévères de la maladie par rapport aux femmes non enceintes. La vulnérabilité et la gravité des symptômes cliniques dépendent largement du niveau d'immunité acquis avant la grossesse, influençant ainsi la réponse de l'organisme face à l'infection.(17)

Lorsqu'une femme enceinte est infectée par *Plasmodium falciparum*, les globules rouges parasités (GRP) expriment une protéine spécifique (VAR2CSA) qui leur permet de se fixer à la chondroïtine sulfate A présent dans le placenta. Cette séquestration des GRP entraîne une hypoxie placentaire en raison d'une diminution de la vascularisation et des apports en oxygène et nutriments au fœtus.

Cette situation déclenche une réponse inflammatoire marquée par la libération de cytokines, contribuant à l'apparition d'une anémie maternelle et à une aggravation de l'hypoxie fœtale. En conséquence, le fœtus est exposé à un retard de croissance intra-utérin, augmentant ainsi le risque d'un accouchement prématuré et d'un faible poids de naissance. Ces complications sont majeures et peuvent compromettre la survie et le développement du nouveau-né. **(Figure 5).**

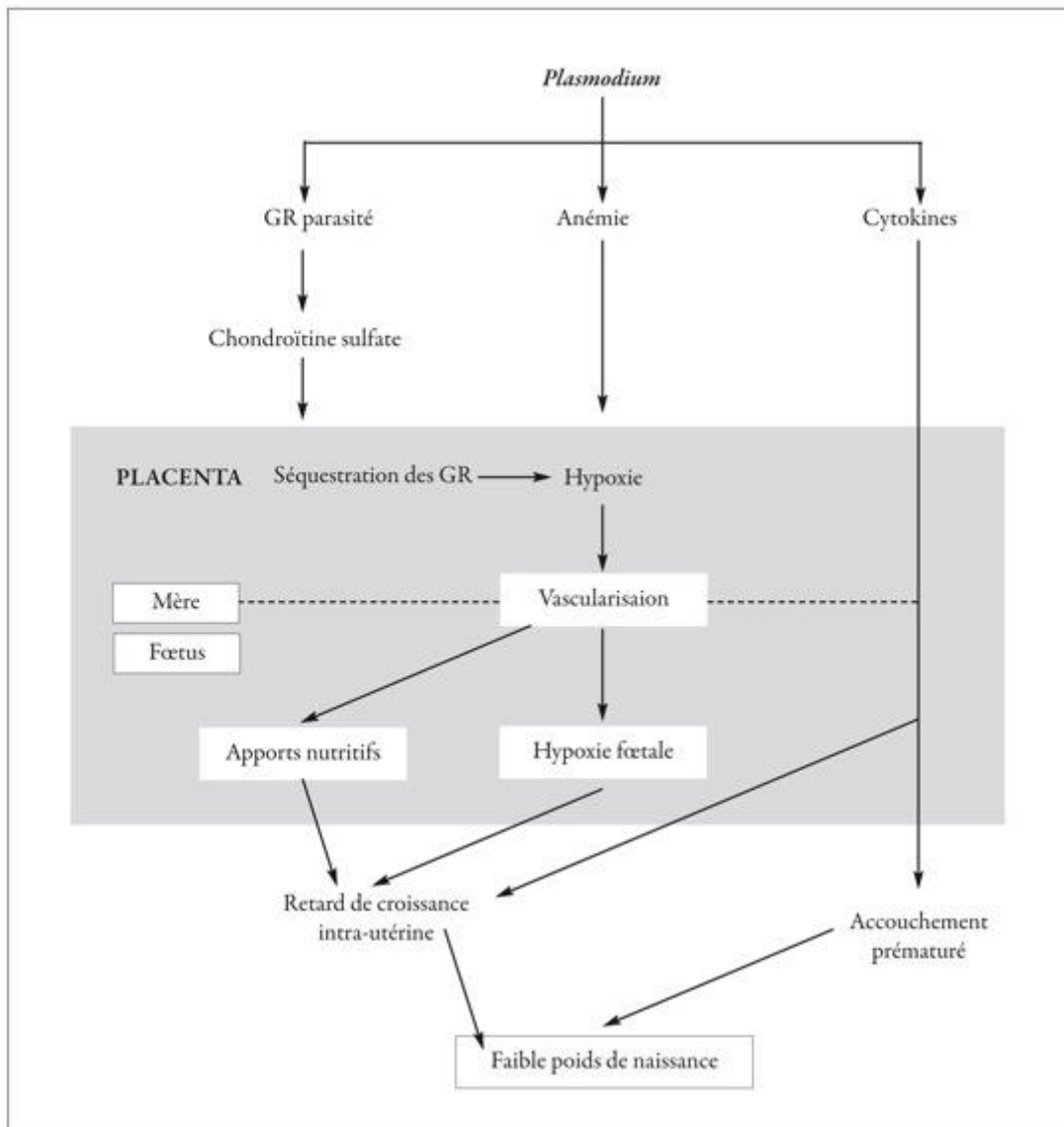


Figure 5 : physiopathologie du paludisme chez la femme enceinte(18)

Sans prise en charge adéquate, le paludisme chez la femme enceinte peut entraîner de nombreuses complications pour la mère et son fœtus. La fréquence de l'infection atteint son pic au deuxième trimestre de la grossesse, tandis que les formes les plus graves surviennent principalement au troisième trimestre, ainsi qu'au moment de l'accouchement et du post-partum. L'élévation de la température corporelle liée aux épisodes fébriles peut déclencher un travail prématuré, augmentant ainsi le risque de naissance avant terme. De plus, la destruction des globules rouges parasités aggrave l'anémie physiologique de la grossesse, rendant la mère plus vulnérable aux complications.

Au niveau placentaire, la séquestration des hématies infectées induit une placentite, réduisant les échanges entre la mère et le fœtus. Ce phénomène est associé à un retard de croissance intra-utérin, entraînant une diminution du poids à la naissance d'environ 200 grammes en moyenne. Cette perte de poids résulte davantage d'une hypotrophie que d'une prématurité. Par ailleurs, le risque d'avortement spontané ou de mort fœtale in utero est significativement accru.(17)

Le passage transplacentaire du parasite peut survenir, mais le paludisme congénital demeure rare, en particulier chez les femmes vivant en zone endémique, grâce à leur immunité partielle acquise. Toutefois, lorsque la mère n'a jamais été exposée auparavant, le nouveau-né peut naître avec des signes évocateurs de l'infection, notamment une anémie, un ictère et une hépatosplénomégalie.(17,19)

3.1.5 Le paludisme viscéral évolutif

Le paludisme viscéral évolutif touche principalement les populations vivant dans des zones d'endémie, où l'exposition au parasite est fréquente et intense, en particulier chez les individus ne bénéficiant pas de prophylaxie ni de traitement efficace. Cette forme de paludisme se développe durant la phase d'acquisition progressive de l'immunité, touchant notamment les enfants âgés de 2 à 5 ans vivant en milieu rural endémique.

Dès la naissance, les nouveaux-nés exposés au paludisme bénéficient d'une protection passive grâce aux anticorps maternels de type IgG, qui commencent à disparaître vers le quatrième mois de vie. À partir de ce moment, l'enfant est soumis à des infestations répétées sans avoir encore développé une réponse immunitaire efficace, ce qui favorise l'apparition d'un paludisme viscéral évolutif. Aux alentours de 4 à 5 ans, une immunité partielle, appelée prémunition, se met en place. Bien que cette immunité n'empêche pas la persistance du parasite dans l'organisme, elle permet d'atténuer les symptômes cliniques, malgré la persistance d'une parasitémie positive.

Chez les jeunes enfants, le paludisme viscéral évolutif se manifeste sous une forme subaiguë ou chronique, avec des signes généraux marqués par :

- Asthénie et anorexie, entraînant une fonte musculaire progressive.

- Splénomégalie constante, de volume important et souvent douloureuse à la palpation.
- Fièvre modérée autour de 37,5 - 38°C, avec des épisodes pouvant atteindre 38,5°C.
- Retard staturo-pondéral, conséquence directe d'une carence nutritionnelle et métabolique liée à l'infection chronique.
- Anémie sévère, facteur clé de gravité, responsable d'une pâleur, d'une dyspnée, d'œdèmes des membres inférieurs, et parfois d'un souffle cardiaque fonctionnel avec dilatation du cœur.
- Troubles digestifs fréquents, incluant nausées, vomissements et diarrhées, qui peuvent conduire à un état cachectique.

Chez l'adulte, les symptômes diffèrent légèrement, bien que la maladie puisse évoluer vers une forme chronique :

- Anorexie sévère, souvent accompagnée de nausées et de diarrhées.
- Amaigrissement rapide, pouvant mener à un syndrome cachectique.
- Splénomégalie plus discrète que chez l'enfant.
- Fièvre peu fréquente, contrairement à la forme pédiatrique.

3.2. Méthodes de diagnostic du paludisme.

Il existe différentes techniques de diagnostic pour le paludisme. De la méthode simple comme le test d'orientation rapide, aux méthodes plus spécifiques comme les amplifications d'ADN par PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

3.2.1. Frottis mince.

L'une des techniques microscopiques traditionnelles utilisées pour le diagnostic biologique du paludisme est le frottis mince. Cette technique permet une étude morphologique détaillée des espèces de *Plasmodium* à l'origine de l'infection, y compris *P. falciparum*. La technique du frottis mince est complémentaire à celle de la goutte épaisse que nous verrons ensuite.

La préparation de cette méthode consiste en une goutte de sang finement étalée sur une lame qui sera ensuite fixée au méthanol puis colorée au Giemsa (**Figure 6**),

qui permet ainsi de différencier toutes les cellules sanguines. Le frottis mince se démarque par sa grande spécificité, particulièrement dans la détermination très précise de l'espèce parasitaire ainsi que par une observation améliorée de la morphologie des stades parasitaires intra-érythrocytaires (trophozoïtes, schizontes, gamétocytes).(20)

La spécificité du frottis mince est évaluée entre 95 et 100%, ce qui en fait l'approche de référence pour distinguer les différentes espèces de *Plasmodium*. Cependant, sa sensibilité est moindre, avec une estimation de détection allant de 100 à 300 parasites/ μ L de sang, ce qui rend la technique moins performante en cas d'infections à basse parasitémie.(21)

La préparation et la lecture d'un frottis mince requiert une grande expertise, ce qui peut restreindre son utilisation dans certaines situations sur le terrain. Néanmoins, il demeure essentiel au sein des structures de référence, spécialement pour les cas importés ou atypiques, puisque cela oriente la prise en charge thérapeutique en fonction de l'espèce identifiée.

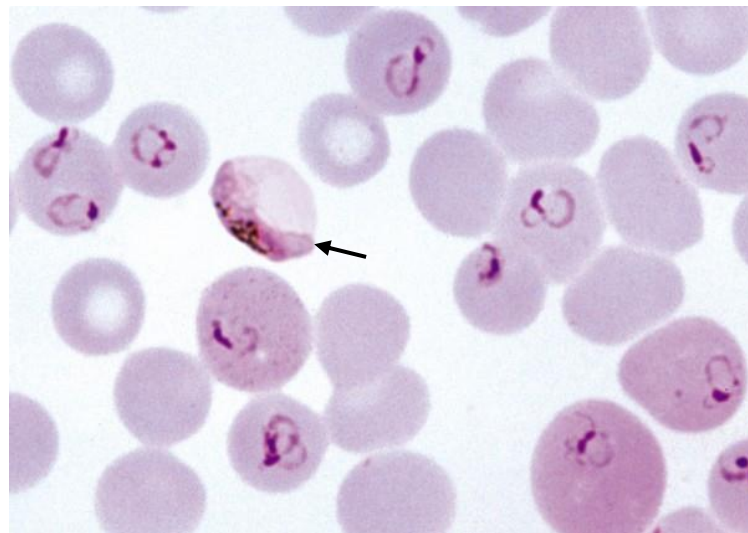


Figure 6 : Aspect microscopique d'un frottis mince coloré au Giemsa d'un patient infecté par *P. falciparum*. Les formes trophozoïtes jeunes présentent l'aspect d'un anneau (ring). La flèche montre un gamétocyte caractéristique en forme de faucille.
(22)

3.2.2. Goutte épaisse.

La méthode de la goutte épaisse, souvent employée pour le diagnostic du paludisme, est couramment utilisée dans les zones d'endémies. Elle s'appuie sur l'analyse d'un échantillon de sang non fixé plus volumineux que celui du frottis mince, ce qui favorise une concentration des parasites et renforce la sensibilité de détection.

Cette technique consiste à déposer une goutte de sang capillaire et à l'étaler en une petite couche épaisse. Après séchage à l'air libre suivie d'une hémolyse des hématies, la goutte épaisse est colorée au Giemsa, sans fixation au méthanol. On procède ensuite à l'observation au microscope à immersion (1000x) pour identifier les *Plasmodium* (**Figure 6**). Ces étapes sont très chronophages et la lecture est difficile, car elle requiert une grande expertise du technicien. En effet, la morphologie des parasites est différente en raison de lyse des hématies (**Figure 7**). (21)

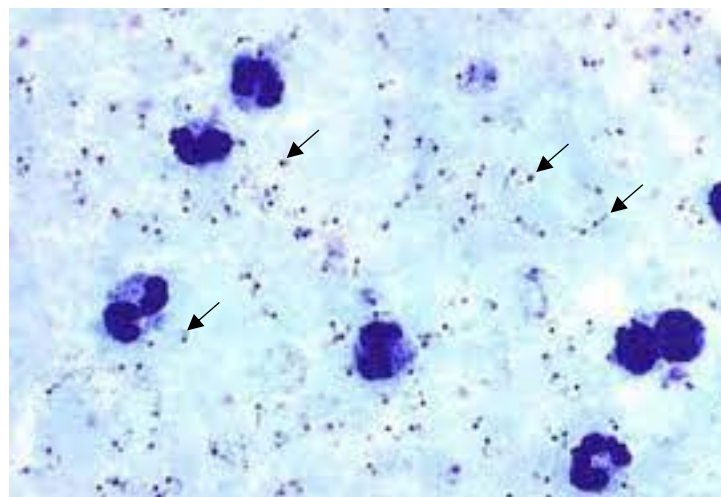


Figure 7 : Aspect microscopique d'une goutte épaisse colorée au giemsa d'un patient infecté par *P. falciparum*. Les formes trophozoïtes sont représentés par des flèches (23).

On considère cette technique comme la plus sensible pour le diagnostic, particulièrement dans les situations de parasitémiées faibles, y compris chez les patients ayant une immunité partielle ou qui sont asymptomatiques. La capacité de détection est de l'ordre de 10 à 20 parasites/ μ L. Cette technique permet également une quantification de la parasitémie, en comptant le nombre de parasites par rapport aux globules blancs.

En revanche, contrairement au frottis mince, l'identification de l'espèce est difficile car la lyse des hématies empêche une observation précise des formes spécifiques du parasite. Ainsi, le plus souvent la goutte est épaisse est complétée par un frottis mince permettant la confirmation de l'espèce plasmodiale.(20) Le **Tableau 3** résume les caractéristiques, les avantages et les limites de chaque méthode.

Tableau 3 : Comparatif entre les méthodes du frottis mince et de la goutte épaisse dans le diagnostic du paludisme.

Critères	Frottis Mince	Goutte Épaisse
Type d'échantillon	Sang capillaire	Sang capillaire
Volume de sang analysé	Faible	Élevé
Coloration	Giemsa	Giemsa (après hémolyse)
Sensibilité	Bonne ($\geq 85\%$), détection 100-300 parasites/ μL	Très élevée, détection 10-20 parasites/ μL
Spécificité	Très élevée ($\approx 100\%$)	Bonne
Identification de l'espèce	Très bonne, formes parasitaires bien visibles	Moins précise, formes altérées par la lyse des hématies
Quantification de la parasitémie	Bonne	Très bonne (comptage sur un grand volume)
Avantage principal	Identification fiable de l'espèce plasmodiale	Très grande sensibilité pour le dépistage
Limite principale	Moins performant à faible parasitémie	Difficile de déterminer l'espèce, préparation plus longue

3.2.3. Test de diagnostic rapide.

Les tests de diagnostic rapide (TDR) constituent une approche utile et performante pour détecter le paludisme. Ils offrent la possibilité de repérer en quelques minutes des antigènes spécifiques du *Plasmodium* dans le sang, sans nécessité de microscope ou de laboratoire spécialisé. Cela représente un avantage pour les régions à ressources limitées, c'est le cas notamment de nombreuses zones rurales du continent africain.

Le principe de fonctionnement du TDR repose sur une technique d'immunochromatographie, une goutte de sang est déposée sur une bandelette permettant la détection par des anticorps monoclonaux des antigènes parasitaires circulants suivants (24) (**Figure 8**) :

- Histidin rich protein 2 (HRP2), il est spécifique de l'espèce *P. falciparum*
- *Plasmodium* lactate deshydrogénase (pLDH), il est présent chez toutes les espèces de *Plasmodium*

Les TDR présentent une sensibilité très élevée pour *P. falciparum* qui peut atteindre jusqu'à 98% dans les infections modérées à fortes. La spécificité du test est également élevée, généralement supérieure à 95%.(24) En comparaison aux autres tests vus précédemment, le TDR possède l'avantage d'être rapide d'exécution comme de lecture. En revanche, Le TDR est moins sensible que la goutte épaisse pour les parasitémies faibles, < 100 parasites/μL.(24)

La persistance de l'antigène HRP2 pendant plusieurs semaines après traitement peut également altérer le résultat du test en conduisant à des faux positifs.(25)

Le stockage peut lui aussi être un inconvénient, les tests se conservant à une température variant de 4 à 30°C, cela peut s'avérer problématique dans certaines régions tropicales d'Afrique Subsaharienne.(25)

Certains tests ne détectent pas *P. vivax* et *P. ovale*, ainsi les TDR sont aujourd'hui complémentaires à la microscopie : ils permettent un diagnostic rapide, mais doivent être confirmés ou suivis par un examen plus spécifique, notamment pour l'identification de l'espèce.(24)

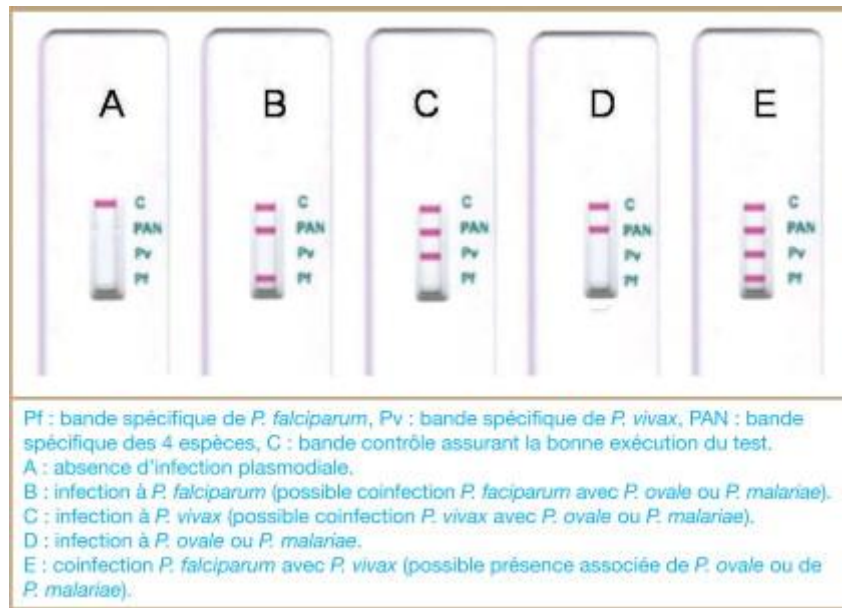


Figure 8 : Différents résultats possibles d'un TDR paludisme(26)

3.2.4. QBC Malaria test.

Le QBC (*Quantitative Buffy Coat*) Malaria test est une méthode de diagnostic semi-automatique et fluorescente qui se base sur l'examen de parasites intra-érythrocytaires dans un tube capillaire centrifugé, utilisant un colorant fluorochromatique (acridine orange) qui se lie aux acides nucléiques des micro-organismes. Suite à la centrifugation, les parasites se rassemblent dans la zone leucocytaire (couche de Buffy coat) et peuvent être observés au microscope à fluorescence.(27) (**Figure 9**)

Le QBC possède une haute sensibilité, son taux de performance proche de celui de la méthode de la goutte épaisse (entre 5 et 50 parasites/ μ L). L'utilisation de la fluorescence permet une visualisation directe des parasites ce qui facilite l'interprétation. Le résultat du test est disponible 10 à 15mn après interprétation.(28,29) En dépit de ces avantages, le QBC présente un coût de matériel élevé. En effet les microscopes à fluorescence et les réactifs utilisés pour les test représentent un investissement important, ce qui peut évidemment être un obstacle pour certaines régions d'Afrique aux moyens plus modestes.(29)

Enfin, contrairement au frottis mince, le QBC ne permet pas toujours l'identification précise de l'espèce plasmodiale en cause. La spécificité pour *P. falciparum* est élevée

(93-98%) mais chute à environ 50% pour les infections causées par les autres espèces.(29)

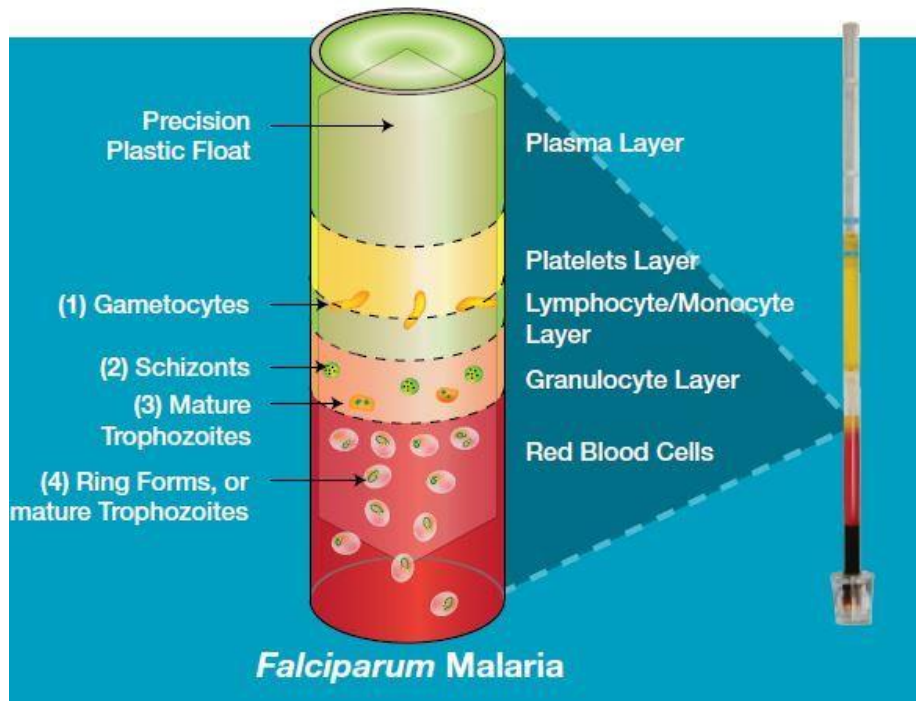


Figure 9 : Lecture d'un QBC Test dans le diagnostic du paludisme(30)

3.2.5. PCR Lamp.

La méthode LAMP, ou Amplification Isothermale Médiée par Boucle (*Loop-Mediated Amplification*), rend possible la détection de l'ADN plasmodial dans le sang circulant. Elle se distingue de la technique PCR conventionnelle par son fonctionnement à température constante (60–65°C).(31) (**Figure 10**).

Cette méthode facile et rapide à mettre en œuvre assure un résultat en 40 minutes avec une sensibilité élevée (<1 parasites/μL), soit bien en dessous de la méthode de la goutte épaisse. Son principal défaut demeure l'incapacité de mesurer la parasitémie et d'identifier précisément l'espèce responsable.(32)

La LAMP est majoritairement utilisé dans le dépistage initial des patients positifs, en effet cette méthode ne peut être utilisée dans le suivi des patients puisque l'ADN parasitaire peut persister même après un traitement efficace. Ainsi, cette méthode sera

plutôt privilégiée dans des situations d'urgence et en cas de parasitémie très faible afin d'écarter le plus rapidement possible l'hypothèse de l'accès palustre.

La PCR conventionnelle est une technique de choix mais elle n'est utilisée que dans les laboratoires spécialisés. A l'inverse de la LAMP qui est isotherme, la PCR nécessite l'utilisation d'un thermocycleur complexe ce qui rend cette méthode bien plus couteuse. Le délai de résultat est également plus long, entre 2 et 4h.

En termes de performance, cette méthode sera particulièrement bénéfique pour l'identification de l'espèce plasmodiale responsable de l'infection ainsi que pour la détection des faux négatifs issus des méthodes microscopiques traditionnelles, grâce à sa sensibilité supérieure par rapport à la majorité des autres techniques existantes (de 0,001 à 1 parasite/μL selon les protocoles). De plus, La méthode LAMP a une valeur prédictive négative de 100% et permet de trancher en cas de doute diagnostic. (33)

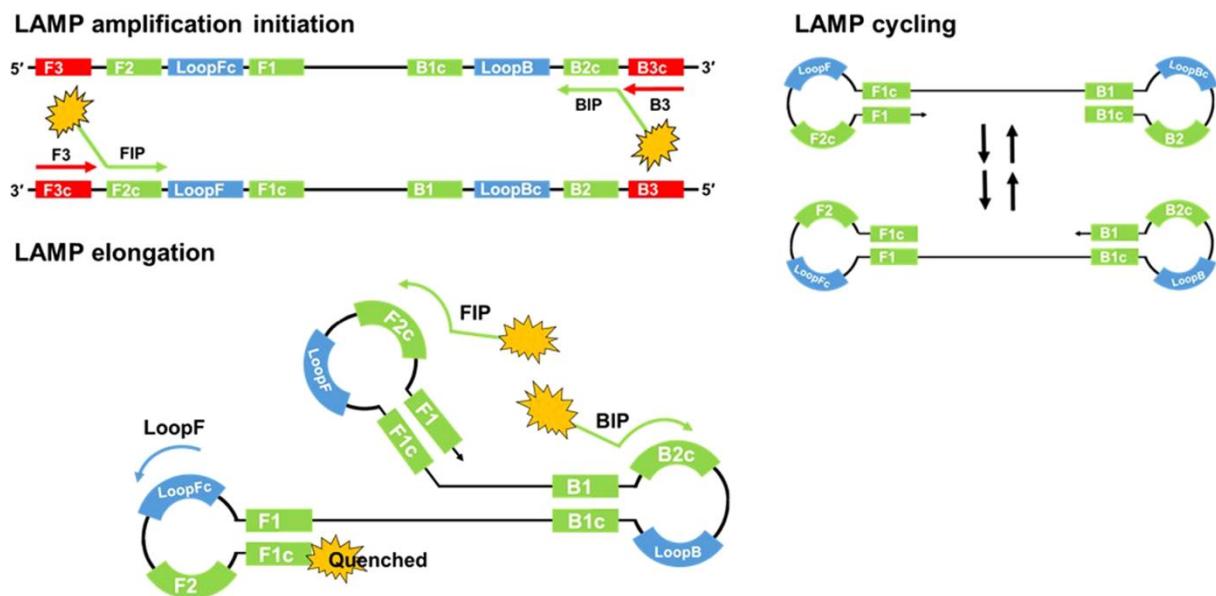


Figure 10 : Schéma du fonctionnement de la méthode LAMP dans le diagnostic de paludisme(34)

3.3. Traitements disponibles.

Le traitement du paludisme repose principalement sur l'administration de médicaments antipaludiques. La stratégie thérapeutique est la même quelle que soit l'espèce, cependant ce travail sera principalement centré sur les infections à *P. falciparum*.

Aujourd'hui, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) constituent la référence pour la prise en charge des formes non compliquées, tandis que l'artésunate injectable est privilégié dans les cas graves, conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).(25)

3.3.1. Traitement curatif de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*.

P. falciparum est l'espèce la plus fréquente et la plus virulente en Afrique Subsaharienne.

Pendant plusieurs siècles la quinine, puis bien plus tard la chloroquine ont été les molécules de première intention dans le traitement de l'accès palustre simple. C'est l'apparition de très nombreuses résistances au fil de son utilisation qui a conduit au développement de nouvelles molécules. Aujourd'hui, la thérapeutique prédominante dans le cadre d'un accès palustre simple est une Combinaison Thérapeutique à base Artémisinine (CTA), puis en deuxième et troisième intention viennent l'atovaquone-proguanil et la quinine, respectivement (**Figure 11**). Cette alternative permet des cures plus efficaces et plus brèves, retardant ainsi le risque de survenue de résistance aux molécules antipaludiques.

L'*Artemisia annua* est une plante qui possède un usage traditionnel dans le traitement du paludisme. Ce sont des études de l'usage empirique de cette plante qui ont permis le développement de l'artémisinine qui en est extraite.

C'est donc sur la base de l'artémisinine qu'ont été développées 6 CTA et notamment les deux associations, arténimol-pipéraquine (Eurartesim®) et artémether-luméfantine (Riamet®), qui seront principalement utilisés dans l'accès palustre simple à *P. falciparum* :

- La combinaison arténimol-pipéraquine (Eurartesim®) qui se prend 1 fois par jour pendant 3 jours, à jeun. La posologie adaptée dépend du poids du patient.

Deux dosages sont commercialisés : 160/20 mg et 320/40 mg. Pour un adulte de plus de 75 kg, la posologie sera de quatre comprimés dosés à 320/40mg.(35)

- L'artéméther-luméfantrine (Riamet®) n'est commercialisé qu'au dosage 20/120 mg. La posologie chez l'adulte est de quatre comprimés à prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée à H0, H8, H24, H36, H48 et H60.(36)

Le mécanisme de l'artéméther et de l'arténimol ne sont pas parfaitement connus. Toutefois, pour exercer son effet, les dérivés de l'artémisinine doivent être activées. Cette activation est déclenchée par le Fe^{2+} de l'hème généré à la suite de la digestion de l'hémoglobine par le parasite. Ceci provoque l'ouverture de leur pont endoperoxyde qui entraîne la production de radicaux libres. Il en résulte des perturbations cellulaires pour le parasite avec entre autres des modifications de l'enveloppe nucléaire, du réticulum endoplasmique, des cassures des membranes mitochondriales, des agrégations des ribosomes dont la conséquence est une diminution de la synthèse protéique. Le mécanisme de la luméfantrine et de la pipéraquline, quant à eux, sont identiques à celui de la quinine, ils empêchent la detoxification de l'hémozoïne.(37)

- Artésunate + amodiaquine
- Artésunate + méfloquine
- Artésunate + sulfadoxine + pyriméthamine
- Artéméther + pyronaridine (Pyramax®)

L'atovaquone-proguanil est la thérapeutique de seconde ligne dans le traitement de l'accès palustre simple. Cette association repose sur le mécanisme d'action suivant : l'atovaquone inhibe la chaîne de transport des électrons dans les mitochondries du parasite, bloquant ainsi sa reproduction. Tandis que le proguanil inhibe la dihydrofolate réductase, interférant avec la synthèse de l'ADN du parasite. La synergie des deux molécules permet d'empêcher le développement des formes érythrocytaires du parasite.

La posologie chez l'adulte est de 4 comprimés par jour en prise unique pendant 3 jours. Chaque comprimé contient 250mg d'atovaquone et 1000mg de proguanil. Il est préférable de les prendre pendant un repas afin d'éviter les troubles digestifs et d'améliorer l'absorption.(38)

La quinine est un alcaloïde naturel extrait de l'écorce du quinquina. La quinine agit en interférant avec le métabolisme de l'hème. En empêchant la détoxification de cette molécule toxique sous forme d'hémozoïne, cela entraîne la mort du parasite.(39)

Après plusieurs siècles d'utilisation dans le traitement du paludisme cette molécule a été supplantée par les CTA. Elle reste néanmoins toujours utilisée dans certains contextes comme chez la femme enceinte durant le 1er trimestre de grossesse, ou encore dans certains cas d'accès palustre graves.(40)

Dans le cas d'un accès palustre simple une hospitalisation n'est pas nécessaire, le traitement est délivré en ambulatoire. Une surveillance accompagne systématiquement le traitement afin de s'assurer de son efficacité. Un frottis et une goutte épaisse seront réalisés à J3, J7 et J28 (**Figure 11**). À J3 la parasitémie doit avoir diminué d'au moins 75%. A J7 et J28 les formes asexuées doivent être absente des échantillons.(41,42)

3.3.2. Accès palustre grave et gestion des complications : perfusions et transfusions sanguines.

L'accès palustre grave à *Plasmodium falciparum* constitue une urgence médicale nécessitant une hospitalisation immédiate en service de réanimation ou de soins intensifs. La prise en charge repose sur l'administration d'un antipaludique intraveineux : l'artésunate en 1ère intention, ou la quinine en 2ème intention (Figure 11) Avant l'ère de l'artésunate, la quinine IV était le traitement de référence du paludisme grave pendant plus d'un siècle. Les essais cliniques Seaquamat (2005) et Aquamat (2010) ont démontré que la mortalité était plus importante chez le groupe de patients traités par la quinine que chez celui traité par l'artésunate, ce qui explique que la quinine soit désormais traitement de 2ème intention, lorsque l'artésunate n'est pas disponible. La posologie de l'artésunate est la même pour le sujet adulte et l'enfant, 2,4mg/kg. Les injections IV se feront à H0, H12 et H24 puis 1 injection en IV lente toutes les 24 heures, durant sept jours, avec un relais per os possible lorsque que le patient sera capable de prendre un traitement oral. Ce relais se fera avec une CTA, Riamet®, Malarone® ou Eurastesim®. Arrêter l'artésunate sans relais thérapeutique expose à un risque de recrudescence.(43)

Concernant la quinine, le traitement est introduit par une dose de charge de 20mg/kg, à condition que le patient n'ait pris ni quinine ni méfloquine dans les dernières 24 heures. Le sel de quinine sera dilué dans une solution de glucose 5% ou de NaCl et le patient sera perfusé sur 4h ; l'administration ne se fait pas en bolus à cause du risque de collapsus. Une dose d'entretien à 10mg/kg toutes les 8 heures est ensuite mise en place 8h après la dose de charge, toujours en perfusion de 4h. A noter qu'en cas d'insuffisance rénale, la posologie d'entretien sera réajustée à 10mg/kg toutes les 12 heures. Tout comme l'artésunate, un relais per os est mis en place après amélioration clinique et lorsque le patient est capable de déglutir. Deux options se présentent alors pour le traitement oral (i) la quinine à 10mg/kg 3 fois par jour jusqu'à cumuler 7 jours de traitement complet avec les perfusions ; (ii) ou un relais par CTA durant 3 jours.(43)

Le traitement curatif n'est cependant pas suffisant en cas de complications graves, une prise en charge symptomatique est également nécessaire afin de prévenir la mortalité. L'anémie est une complication fréquente dans les cas graves de paludisme, en particulier chez les femmes enceintes et les enfants. Cela est dû principalement à la lyse des hématies parasitées. Lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 7g/dL et que l'on observe également des signes aggravants (dyspnée, tachycardie, pâleur extrême) on parle alors d'anémie sévères. Le protocole de prise en charge requiert une transfusion sanguine. Les culots globulaires seront adaptés au poids et à l'état clinique du patient. Une surveillance rapprochée sera mise en place afin de prévenir les signes d'hémolyse et de surcharge circulatoire.(25)

Lors d'un accès palustre grave, la fièvre, la transpiration excessive ainsi que les vomissements sont fréquemment observés. L'hypovolémie est une conséquence directe de ces symptômes et représente une urgence thérapeutique, elle doit être corrigée rapidement. La réhydratation agressive est cependant contre-indiquée dans le paludisme grave, en raison du risque d'œdème pulmonaire aigu. Ainsi l'OMS recommande un remplissage modéré et prudent par perfusion de sérum salé isotonique. La réévaluation clinique (diurèse, tension artérielle, auscultation pulmonaire) est fréquente afin de prévenir le risque de surcharge volémique.(25)

L'hypoglycémie est également fréquente, elle peut être due à l'infection elle-même mais aussi parfois à l'usage de la quinine. Tout comme l'hypovolémie, elle doit être

corrigée rapidement. On utilise des perfusions de glucose hypertonique G30% ou G10%. La glycémie sera surveillée toutes les 4 à 6h.(25)

Le neuropaludisme est la complication la plus grave de l'accès palustre, ainsi chez le patient présentant un coma ou des troubles de conscience, une surveillance neurologique stricte est instaurée : échelle de Glasgow régulière, éviction des facteurs aggravants comme l'hypoglycémie ou l'hypoxie.(16)

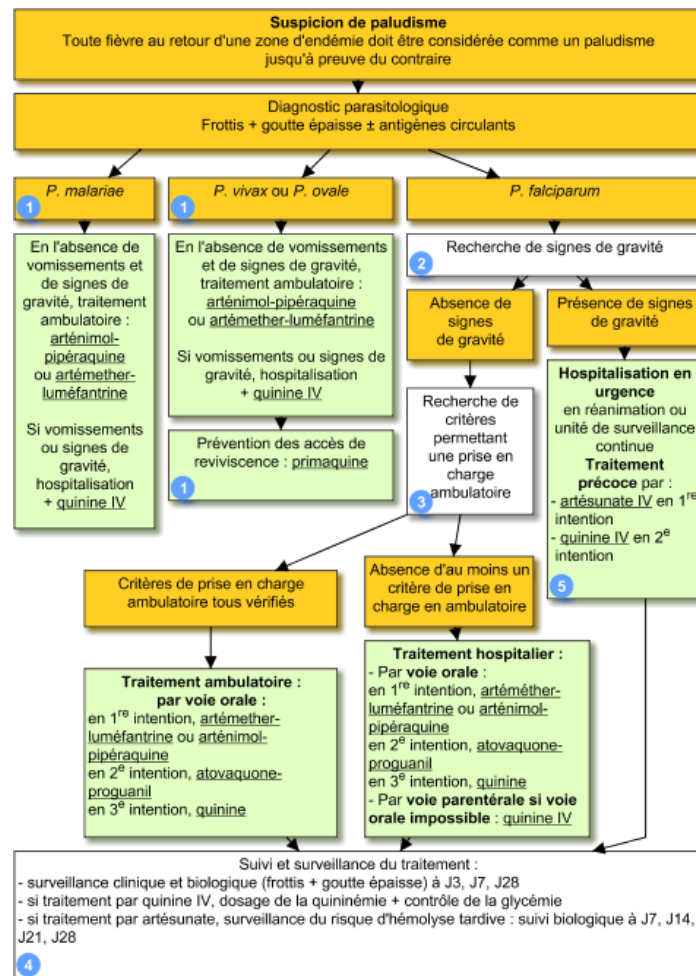


Figure 11 : Schéma de prise en charge dans le cadre d'une suspicion de paludisme.(44)

3.4. La place du paludisme dans le contexte local en Afrique Subsaharienne.

La réalité du paludisme rapportée au contexte local offre une perspective totalement différente, entre difficultés économiques et tensions d'approvisionnement, les thérapeutiques modernes peinent parfois à trouver leur place face à la médecine

traditionnelle dont la population locale est souvent coutumière, notamment dans les zones rurales. Ainsi l'accessibilité aux thérapeutiques, mais également la formation et la sensibilisation des personnels locaux sont des enjeux importants.

3.4.1. Difficultés d'accès et inégalités thérapeutiques.

Malgré les progrès enregistrés dans la lutte contre le paludisme, l'accès équitable aux traitements efficaces demeure un enjeu majeur en Afrique subsaharienne. Les CTA, bien qu'elles soient recommandées par l'OMS comme traitement de première intention, restent inaccessibles pour une grande partie de la population, notamment dans les zones rurales et périphériques. Les obstacles sont multiples : coût élevé des traitements, ruptures d'approvisionnement fréquentes, faible couverture des systèmes de santé, et dépendance vis-à-vis des importations.(45)

Dans plusieurs pays, notamment au Nigeria, en République démocratique du Congo ou au Burkina Faso, les retards logistiques et le manque de financement public entraînent des inégalités territoriales importantes. Les populations rurales doivent souvent parcourir de longues distances pour obtenir un diagnostic ou un traitement, ce qui retarde la prise en charge et favorise les formes graves du paludisme. De plus, les structures de santé locales souffrent de manques récurrents en tests de diagnostic rapide et en CTA, obligeant certains patients à recourir à des médicaments de qualité douteuse issus du marché informel.(12)

Ainsi, la lutte contre le paludisme ne peut être dissociée de la problématique de l'équité sanitaire, qui suppose un renforcement de la chaîne logistique, une meilleure distribution des produits essentiels et la gratuité réelle des traitements pour les populations à risque.

3.4.2. Formation et sensibilisation des personnels de santé locaux.

Les outils de diagnostic du paludisme sont variés, cependant la majorité d'entre eux nécessite une expertise du technicien en charge de l'analyse. La mise à jour régulière des connaissances est essentielle notamment l'utilisation correcte des TDR mais également l'interprétation des gouttes épaisses et frottis minces. De nombreuses campagnes nationales, soutenues par l'OMS ou des ONG, visent à standardiser les pratiques et à diffuser les directives jusque dans les centres de santé

communautaires.(25) Des programmes de renforcements des capacités sont également mis en place avec le soutien de l'OMS et de ses partenaires ; des ministères de la santé nationaux ; mais également d'organisations comme les médecins sans frontières, Path ou Malaria Consortium. Ces initiatives permettent de former des agents communautaires, des infirmiers référents, et de fournir les outils diagnostiques et thérapeutiques nécessaires.(25)

Les professionnels de santé locaux ne sont pas seulement des techniciens du diagnostic, mais également des acteurs de sensibilisation auprès des populations. Leur rôle est primordial notamment pour éduquer les familles sur les signes précoces du paludisme, mais Il faut également encourager la prophylaxie mécanique, qui n'est pas encore une pratique courante dans tous les foyers : on pense par exemple à l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides. La lutte contre l'automédication et les retards de consultation sont également importants et permettent de favoriser l'adhésion aux traitements et au respect des schémas thérapeutiques complets.(46)

Cette approche de sensibilisation communautaire permet d'améliorer la réactivité et ainsi la rapidité de diagnostic et de prise en charge.

3.4.3. Importance des centres de santé communautaires.

Les centres de santé communautaires jouent un rôle essentiel dans la stratégie de lutte contre le paludisme, notamment dans les zones rurales et périphériques où l'accès aux hôpitaux est limité (**Figure 12**). Ils constituent une alternative indispensable pour des populations locales qui nécessitent des soins de proximité. L'un des défis majeurs de la lutte contre le paludisme est la prise en charge rapide des accès palustres chez les enfants et femmes enceintes. Ainsi les centres communautaires offrent une facilité d'accès au diagnostic et limitent les retards de traitement dû à la distance ou au coût du transport. Une prise en charge dans les premières 24 à 48h permet d'éviter des formes graves, en particulier chez les patients à risque, enfants et femmes enceintes. (25)



Figure 12 : Centre de santé communautaire et son personnel, dans la localité de Zikisso au sud de la Côte d'Ivoire.

Le plus souvent ces centres sont dotés de TDR mais parfois aussi du matériel nécessaire à la réalisation de frottis mince ou de goutte épaisse. On y retrouve également les médicaments antipaludiques de première ligne : les CTA. Le personnel de santé, comme vu précédemment, est formé à l'utilisation des outils diagnostics mais aussi à la reconnaissance des signes de gravité. Ces centres assurent le lien entre la population et le système de santé national en facilitant la remontée des données épidémiologiques ou encore la coordination avec les hôpitaux/cliniques de références les plus proches en cas de complications. Des campagnes de prévention peuvent également être menées par le biais de ces structures communautaires, c'est le cas notamment des distributions de moustiquaires ou simplement de sensibilisation sur le sujet.

Pour illustrer l'impact des centres de santé communautaires voici quelques chiffres issus des rapports de L'OMS (**Tableau 4**) (25) :

- En 2022, plus de 60 % des cas de paludisme dans les zones rurales africaines sont pris en charge en première intention dans les centres de santé communautaires.
- En 2021, plus de 230 millions de TDR ont été distribués à travers ces structures dans 28 pays d'Afrique.
- Les centres communautaires permettent de réduire de 30 à 40 % les retards de consultation dans les zones rurales.

Tableau 4 : Tableau représentant l'impact des centres de santé communautaires dans différents pays d'Afrique subsaharienne dans la lutte contre le paludisme (47–49)

Pays	Actions des centres communautaires
Mali	75 % des cas traités dans les 48h via les agents de santé communautaires (ASC)
Burkina Faso	2,5 millions d'enfants couverts par la chimio-prévention saisonnière en 2021
Sénégal	80 % des femmes enceintes ont reçu $\geq$ 3 doses de TPI (traitement préventif intermittent) via les postes et cases de santé

3.4.4. Comparaison entre médecine traditionnelle et moderne dans la prise en charge du paludisme.

En Afrique subsaharienne, la coexistence de la médecine traditionnelle et de la médecine moderne représente une réalité quotidienne dans la lutte contre le paludisme. De nombreuses communautés continuent de recourir à la phytothérapie comme première ligne de traitement, en raison de son accessibilité, de son faible coût et de sa compatibilité culturelle. Les traitements à base de plantes sont souvent administrés avant, pendant ou après l'usage d'antipaludiques conventionnels, selon les croyances locales. Des études ethnobotaniques menées au Ghana, au Nigeria et au Cameroun ont recensé plus de 1 200 espèces végétales utilisées dans le traitement des fièvres palustres, dont certaines font désormais l'objet d'investigations pharmacologiques approfondies. **(Tableau 5)** (50)(51–53)

Tableau 5 : Tableau synthétique des différentes plantes utilisées en Afrique de l'Ouest pour leurs propriétés antipaludiques(51–53)

Espèce	Famille	Partie utilisée	Pays rapportés	Usage traditionnel
<i>Azadirachta indica</i>	Meliaceae	Feuilles, écorce	Ghana, Nigeria, Cameroun	Décoction contre les fièvres palustres
<i>Vernonia amygdalina</i>	Asteraceae	Feuilles	Ghana, Nigeria	Infusion ou décoction antipaludique
<i>Cryptolepis sanguinolenta</i>	Apocynaceae (Periplocaceae)	Racine	Ghana	Traitement traditionnel du paludisme
<i>Morinda lucida</i>	Rubiaceae	Feuilles, écorce	Nigeria, Ghana	Décoction antipaludique
<i>Combretum micranthum</i>	Combretaceae	Feuilles	Sénégal, Mali, Nigeria	Tisane fébrifuge
<i>Alstonia boonei</i>	Apocynaceae	Écorce	Ghana, Nigeria	Traitement des fièvres palustres
<i>Enantia chlorantha</i>	Annonaceae	Écorce	Nigeria, Cameroun	Décoction antipaludique
<i>Nauclea latifolia</i>	Rubiaceae	Racine, écorce	Ghana, Nigeria	Traitement des fièvres
<i>Ocimum gratissimum</i>	Lamiaceae	Feuilles	Ghana, Nigeria, Cameroun	Infusion fébrifuge
<i>Mangifera indica</i>	Anacardiaceae	Écorce	Ghana, Nigeria	Traitement des fièvres et du paludisme
<i>Artemisia annua</i>	Asteraceae	Feuilles	Cameroun, Kenya, Tanzanie	Infusion et décoction antipaludique.
<i>Artemisia afra</i>	Asteraceae	Feuilles	Afrique du sud, Mozambique	Traitement de la fièvre et des symptômes du paludisme

Les comparaisons directes entre traitements traditionnels et traitements modernes montrent des résultats variables, selon les extraits testés et les conditions d'étude. Certaines plantes médicinales africaines ont démontré une efficacité parasitologique comparable à celle des antipaludiques de synthèse. C'est le cas de *Cryptolepis sanguinolenta*, utilisée en Afrique de l'Ouest, dont l'extrait alcaloïdique principal la cryptolépine présente une activité *in vitro* similaire à la chloroquine contre *Plasmodium falciparum*.(50) De même, les extraits de *Vernonia amygdalina* et de *Morinda lucida*

ont montré une réduction significative de la parasitémie chez l'animal et dans certains essais cliniques préliminaires.(54). Pour *Vernonia amygdalina*, un essai clinique a été réalisé sur des patients atteints d'un paludisme non compliqué. Des infusions aqueuses des feuilles de la plante leur ont été données durant plusieurs jours, le but étant d'observer l'évolution de la parasitémie. A l'issue de ces essais on a pu observer une diminution significative de la parasitémie chez 67% des patients ainsi qu'une amélioration clinique avec notamment une diminution de la fièvre et la réduction des symptômes tels que les céphalées ou la fatigue.(55) Pour *Morinda lucida*, les études expérimentales n'ont pour le moment été réalisées uniquement sur des souris. Ces dernières ont été administré avec des extraits méthanoliques réalisés à partir des feuilles et des racines de la plante. Une suppression significative de la parasitémie avec une amélioration de la survie et de l'état clinique des animaux ont alors été observées.(56)

Cependant, malgré des résultats prometteurs, l'usage thérapeutique des plantes reste freiné par l'absence de standardisation et de contrôle de qualité. Les doses administrées, les méthodes de préparation et la pureté des extraits varient considérablement selon les praticiens, cela rend difficile toute comparaison rigoureuse avec les antipaludiques pharmaceutiques. Des cas de toxicité hépatique et rénale ont également été rapportés pour certains extraits mal dosés ou mal filtrés. Ainsi, si la pharmacopée traditionnelle africaine constitue une source précieuse de molécules bioactives, son intégration dans les politiques de santé nécessite une validation clinique encadrée et une harmonisation des pratiques.(50)

Plusieurs travaux récents explorent la possibilité d'associer les approches traditionnelles aux traitements actuels. Des essais cliniques pilotes au Mali et en Ouganda testent l'usage d'extraits végétaux en comparaison aux CTA, afin de réduire le coût global du traitement tout en maintenant une efficacité thérapeutique élevée. En effet, dans le sud du Mali, une série de travaux a évalué la décoction d'*Argemone mexicana* en comparaison à une CTA : l'artésunate-amodiaquine. Pour la préparation de la décoction on utilise les parties aériennes de la plante, 5 grammes de plante sèche sont bouillis dans un litre d'eau, qui sera répartie en deux prises, matin et soir, durant 7 jours. En parallèle, la posologie pour le groupe de patients traités par CTA sera la suivante : 4 mg/kg/jour d'artésunate et 10 mg/kg/jour d'amodiaquine, durant 3 jours.

L'étude a ainsi montré des améliorations cliniques importantes pour les deux échantillons. Environ 90 à 95% d'amélioration clinique à J7 pour le groupe de patient traités avec les décoction d'*Argemone mexicana*, contre 95 à 100% de guérison clinique pour les patients traités avec la CTA.(57) L'efficacité de la plante est donc réelle même si elle reste légèrement inférieure à celle de la CTA ; l'objectif n'étant pas de remplacer la CTA mais bien d'étudier leur complémentarité.(57) En Ouganda, ce sont les infusions d'*Artemisia annua* qui ont été mises à l'essai chez des populations exposées au paludisme. La préparation est réalisée à partir de 5 grammes de feuilles sèches infusées dans 1 litre d'eau chaude, cette infusion sera ensuite administrée en 2 à 3 prises par jour durant 7 jours. Ces essais ont démontré une diminution significative du nombre d'épisodes de paludisme avec seulement 5% de récurrence chez les patients traités par *Artemisia annua* contre environ 15% chez les patients traités par CTA. On observe également une diminution de la parasitémie chez les deux groupes.(58) *Artemisia afra*, aussi appelée « absinthe africaine » est une autre plante médicinale largement utilisée en Afrique pour le traitement traditionnel du paludisme. Bien qu'elle contienne peu ou pas d'artémisinine, plusieurs études ont montré que ses extraits possèdent une activité antipaludique *in vitro* et *in vivo*, probablement liée à la présence de flavonoïdes et de sesquiterpènes. Toutefois, les données cliniques demeurent limitées et des essais contrôlés supplémentaires sont nécessaires pour confirmer son efficacité et sa sécurité d'utilisation.(59)

Ces approches traditionnelles pourraient offrir une solution complémentaire et durable dans les zones rurales où les antipaludiques pharmaceutiques sont rares ou onéreux, tout en valorisant les savoirs locaux dans une démarche scientifique rigoureuse. D'autres pays comme le Ghana, le Bénin et le Burkina Faso, mettent également en œuvre des programmes visant à évaluer scientifiquement les remèdes traditionnels les plus utilisés contre le paludisme. Ces pays ont mis en place des unités de médecine traditionnelle intégrée au sein de leurs hôpitaux universitaires, où les décoctions et extraits végétaux sont testés selon des protocoles normalisés. Les premiers résultats, comme en Ouganda par exemple, montrent que certaines préparations à base d'*Artemisia annua*, d'*Azadirachta indica* (Neem) ou de

Combretum micranthum (Kinkeliba) pourraient renforcer l'action des CTA lorsqu'elles sont utilisées en complément, sans interaction pharmacologique majeure.(60)

IV. Résistance aux antipaludiques et stratégies de lutte.

4.1. Résistance aux molécules antipaludiques.

Au fil des siècles et des années d'utilisation des différentes molécules antipaludiques, on remarque une diminution progressive de l'efficacité des traitements, c'est ce que l'on appelle la pharmacorésistance ou chimiorésistance (**Tableau 6**). La chimiorésistance ne concerne actuellement que *P. falciparum* et les schizontocides sanguins.

Depuis les années 1940, l'introduction des antipaludiques de synthèse a entraîné une utilisation accrue de ces traitements, ouvrant la voie à des campagnes de prophylaxie à large échelle. La chloroquine, bien que découverte dès le XVII^e siècle, est restée pendant plusieurs décennies la molécule de référence dans la prise en charge du paludisme. Ce n'est qu'au cours des années 1960, période marquée par une généralisation de son usage préventif, que les premières résistances ont été signalées en Afrique. Contrairement à cette évolution lente, les antipaludiques plus récents, tels que les antimétabolites, utilisés à moindre échelle, ont vu l'émergence de résistances en seulement quelques années après leur introduction.(61)

Tableau 6 : Chronologie de l'apparition de la résistance aux schizontocides sanguins de *P. falciparum* en Afrique. (61,62)

Molécules	Années d'observations des premières résistances	Zones géographiques des premières observations de résistances
Chloroquine	1960 – 1970	Afrique de l'Est, Centrale, Golfe de Guinée
Pyriméthamine	1950	Gambie

Sulfadoxine-Pyriméthamine	1970 – 1980	Afrique de l'Est
Amodiaquine	1980	Mali
Artémisinine	1980 – 1990	Erythrée
Atovaquone-Proguanil	2007	Afrique du Sud

L'acquisition d'une résistance par *P. falciparum* suit généralement trois grandes étapes.

Tout d'abord, un changement génétique survient de manière aléatoire dans le génome du parasite. Il peut s'agir d'une mutation ponctuelle ou d'une amplification génique. Cet événement se produit indépendamment de toute exposition aux médicaments, simplement au cours de la réplication de l'ADN, que ce soit durant la méiose chez le moustique, au stade hépatique, ou encore au stade sanguin de développement du parasite. Le genre *Plasmodium* est reconnu pour sa remarquable plasticité génétique, un atout qui favorise sa survie et sa prolifération. Ce même phénomène explique également pourquoi il reste particulièrement difficile de concevoir un vaccin antipaludique durablement efficace.(61)

Dans un second temps intervient la sélection des parasites résistants. Celle-ci dépend directement de la pression exercée par les traitements. Plus l'exposition aux antipaludiques est élevée, plus les variants résistants seront favorisés par rapport aux souches sensibles. Cette dynamique est particulièrement marquée dans les régions de faible transmission, où l'absence d'immunité partielle rend la sélection plus visible. (61)

Enfin, la résistance doit être transmise et propagée. La présence de nombreux gamétocytes chez un patient infecté augmente la probabilité de transmission vers le moustique. Or, il a été observé que les souches résistantes, après exposition aux traitements, produisent davantage de gamétocytes que les souches sensibles, ce qui favorise leur dissémination. Néanmoins, la portée de vol limitée des moustiques ne peut à elle seule expliquer la diffusion à grande échelle des résistances. Le facteur déterminant semble être les mouvements humains : les flux migratoires transportent

des individus porteurs de parasites résistants, ce qui permet leur implantation dans de nouvelles zones géographiques.(61)

Les résistances aux antipaludiques reposent sur trois grands mécanismes. Le premier correspond à l'altération de la cible thérapeutique, qui empêche le médicament d'exercer son action ; c'est par exemple le cas des mutations sur les enzymes DHFR (dihydrofolate réductase) et DHPS (dihydroptéroate synthase), responsables des résistances à la pyriméthamine, à la sulfadoxine ou encore au proguanil.

Le second mécanisme consiste en une diminution de la concentration du médicament dans le parasite, liée à des modifications des transporteurs membranaires. CRT (*Chloroquine Resistance Transpoter*) est le transporteur de la chloroquine et MDR1 (*MultiDrug Resistance 1*) celui de la méfloquine, ils vont réguler les entrées et sorties des molécules de la vacuole digestive où aura lieu la digestion de l'hémoglobine. Ainsi, les mutations des gènes codant PfCRT et PfMDR1 confèrent une résistance à la chloroquine et à la méfloquine, deux antipaludiques agissant sur la digestion de l'hémoglobine et la formation de l'hémozoïne, en rejetant ces molécules hors de la vacuoles digestive.

Enfin, le troisième mécanisme repose sur des réponses de défense cellulaire : le parasite peut modifier ses systèmes de réparation de l'ADN, de gestion du stress oxydatif ou encore de repliement des protéines, ce qui lui permet de mieux supporter les effets toxiques des traitements. Par exemple les artémisinines génèrent des radicaux libres responsables de lésions oxydatives de l'ADN parasitaire. En réponse à cela certaines souches résistantes vont augmenter l'expression de gènes impliqués dans les voies de réparation de l'ADN comme la recombinaison homologue ou la Base Excision Repair (BER). Les artémisinines agissent également par la production de ROS (reactive oxygen species), afin de compenser cela, les parasites vont alors augmenter la production d'enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase ou la glutathion reductase.(63,64) Par ailleurs, des mutations comme celles du gène Kelch13 (K13) ont été identifiées comme déterminantes dans la résistance à l'artémisinine, en effet elles vont également modifier profondément la réponse parasitaire au traitement. Ces mutations sont associées à l'apparition de formes parasitaires quiescentes, en particulier au stade ring (jeunes trophozoïtes),

caractérisées par un ralentissement ou un arrêt transitoire du métabolisme. Ces formes présentent notamment une réduction de l'endocytose de l'hémoglobine, limitant ainsi l'activation des dérivés de l'artémisinine, dont l'effet dépend de la dégradation de l'hème. Ce phénomène de dormance permet au parasite de survivre pendant l'exposition au traitement, puis de reprendre sa croissance une fois la pression médicamenteuse levée, contribuant ainsi à la persistance de l'infection et à l'échec thérapeutique.(65)

4.2. Axes d'amélioration de l'efficacité des traitements : cas des dérivés de l'artémisinine.

4.2.1. Technique d'encapsulation de l'artémisinine - NLC

Comme expliqué précédemment, l'artémisinine et ses dérivés sont les piliers actuels du traitement du paludisme. Toutefois, leur efficacité est limitée par une faible solubilité dans l'eau, une courte demi-vie plasmatique et la nécessité d'administrations répétées, c'est notamment ce qui favorise l'émergence de résistances. Pour répondre à ces limites pharmacologiques, de nouvelles approches reposent sur l'encapsulation de l'artémisinine dans des nanoparticules lipidiques qui joueront le rôle de transporteur. On les appelle « NLC » pour nanostructured lipid carriers. (66)

L'encapsulation permet de protéger la molécule contre la dégradation rapide et d'assurer une libération prolongée et contrôlée du principe actif (**Figure 13**). Les formulations nanoparticulaires montrent des performances supérieures en termes de clairance parasitaire par rapport aux formes conventionnelles. Cette amélioration est attribuée à une meilleure biodisponibilité, à une pénétration plus efficace dans les cellules infectées et à une réduction de la dose nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique équivalent, ce qui diminue le risque de toxicité.(66)

Ainsi, l'encapsulation pourrait jouer un rôle stratégique dans la lutte contre les résistances. En garantissant une concentration thérapeutique stable et prolongée, elle limite les périodes de sous-dosage au cours desquelles les parasites développer leurs résistances. Une étude souligne également l'intérêt d'associer cette technologie aux CTA, renforçant ainsi l'efficacité globale des traitements et ralentissant l'émergence de souches résistantes.(66)

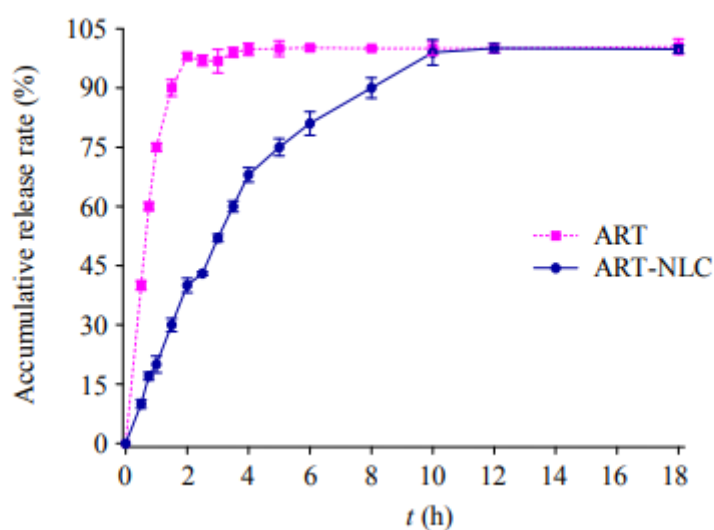


Figure 13 : Courbes de libération : vitesse et quantité de principe actif libéré, ici l'artémisine encapsulée et l'artémisine classique, en fonction du temps.(67)

4.2.2. CTA sous forme injectable à libération prolongée.

L'un des principaux défis dans le traitement du paludisme en Afrique reste l'observance thérapeutique. Les CTA nécessitent généralement plusieurs prises orales sur plusieurs jours. Or, dans de nombreux contextes africains, la difficulté d'accès aux structures de santé, la rupture des traitements et les interruptions de cure favorisent les échecs thérapeutiques et contribuent à l'émergence de souches résistantes. (61)

Pour répondre à ces limites, des recherches récentes explorent le développement de formes injectables à libération prolongée de CTA, cependant il n'existe pas encore d'essai clinique humain à ce stade, l'efficacité n'a été démontré uniquement dans des modèles murins. Cette thérapeutique repose également sur la technique de l'encapsulation. Le principe est d'administrer en une seule injection intramusculaire ou sous-cutanée une formulation dans laquelle l'artémisinine et son partenaire thérapeutique sont encapsulés dans un support polymérique ou lipidique à libération prolongée. Ce système permettrait de maintenir des concentrations plasmatiques efficaces pendant plusieurs jours, voire semaines, sans nécessiter de prises répétées.(68) Le développement de cette thérapeutique aurait deux avantages principaux, (i) l'amélioration de l'observance et de la réduction du sous-dosage

abordés précédemment, (ii) une efficacité accrue grâce à une exposition constante des parasites aux molécules de la CTA.(67,68)

Enfin, cela pourra faciliter les campagnes de santé publique en intégrant ces injections à libération prolongée dans des programmes de traitement de masse. Cependant, la tolérance locale avec notamment le risque d'inflammation au point d'injection, mais aussi le coût de production seront des obstacles à surmonter avant une mise en œuvre à grande échelle de cette thérapeutique.

4.2.3. Effet combiné des dérivés de plantes et de l'artémisinine : cas de l'Eugénol.

L'efficacité de l'artémisinine peut être renforcée lorsqu'elle est associée à certains composés bioactifs issus d'autres plantes médicinales. Cette approche repose sur le principe de synergie thérapeutique, où deux substances agissent de concert pour potentialiser leurs effets.

Une étude très récente a évalué l'intérêt d'associer l'artémisinine avec des dérivés de l'eugénol, un composé phénolique présent dans le clou de girofle (*Syzygium aromaticum*). Les chercheurs ont montré que, utilisés seuls, ces dérivés présentaient une activité antipaludique très intéressante. Toutefois, en combinaison avec l'artémisinine, ils pourraient significativement renforcer son pouvoir parasiticide contre *P. falciparum in vitro*.(69) (**Tableau 7**). L'eugénol et ses dérivés ont été testés en combinaison avec l'artésunate contre une souche de *Plasmodium falciparum* résistante à la chloroquine. La concentration inhibitrice fractionnée (FIC50) des combinaisons s'est révélée beaucoup plus faible que les IC50 individuelles, diminuant jusqu'à 9 fois pour l'association Methyl eugenol – artésunate (**Tableau 7**). Les auteurs ont ensuite calculé la somme des FIC afin de pouvoir interpréter l'interaction de chaque association. Si la somme est inférieure à 1 on parle de synergie, entre 1 et 2 on parle d'effet additif et au-delà de 2 on parlera d'antagonisme. On remarque donc une synergie forte entre les dérivés de l'eugénol et l'artésunate, ce qui n'est pas le cas avec un autre dérivé de l'artémisinine, l'artémether (**Tableau 7**). Cette synergie s'expliquerait par plusieurs mécanismes. D'une part, les dérivés de l'eugénol pourraient sensibiliser les parasites au stress oxydatif, ce qui complète l'action radicalaire de l'artémisinine. D'autre part, ils pourraient agir en perturbant la

perméabilité membranaire ou en inhibant certaines enzymes métaboliques du parasite, facilitant ainsi la pénétration et l'efficacité de l'artémisinine.(69)

Molécule	Dérivé de l'eugénol	Diminution multiplicative de l'IC50	Σ FIC	Type d'interaction
Artésunate	Eugenol	0,88	0,67	Synergie
Artésunate	Methyl Eugénol	9,37	0,36	Synergie
Artésunate	Isoeugenol	3,65	0,60	Synergie
Artésunate	Methyl Isoeugenol	5,0	0,44	Synergie
Artésunate	4-chloro eugenol (4CE)	4,5	0,57	Synergie
Artésunate	Eugenyl propionate	4,0	0,41	Synergie
Dihydroartémisinine	4CE	2,24	1,54	Additivité
Chloroquine	4CE	1,25	0,68	Synergie
Artémether	4CE	0,0	5,44	Antagonisme

Tableau 7 : Interaction entre les dérivés de l'eugénol et des médicaments antipaludiques standards contre une souche de *P. falciparum* résistante à la chloroquine.(70)

Au-delà de l'eugénol, d'autres travaux ont mis en évidence des interactions bénéfiques entre l'artémisinine et des extraits ou molécules d'origine végétale (comme les flavonoïdes ou les alcaloïdes). Ces associations offrent une double perspective : augmenter l'efficacité thérapeutique et réduire les doses nécessaires d'artémisinine, limitant ainsi le risque d'effets indésirables mais aussi prévenir la survenue des résistances.(71)

L'utilisation combinée de l'artémisinine et de dérivés de plantes constitue une piste prometteuse dans la lutte contre le paludisme, particulièrement en Afrique où l'accès aux traitements reste parfois limité. L'exploitation des ressources végétales locales

pourrait ainsi contribuer à développer des thérapies complémentaires, plus accessibles et potentiellement plus efficaces face aux souches résistantes de *P. falciparum*.

V. La prophylaxie du paludisme.

5.1. Principes généraux de la prophylaxie.

La prophylaxie désigne l'ensemble des mesures, actives ou passives, visant à prévenir la survenue de maladie (prophylaxie primaire), mais aussi sa propagation ou son aggravation (prophylaxie secondaire). Ainsi, l'objectif de la prophylaxie est d'éviter le recours à la thérapie curative, il s'agit donc le plus souvent du volet primaire des politiques de santé publiques.

Il existe différentes catégories de prophylaxie contre le paludisme qui se distinguent selon les méthodes utilisées. On parle notamment de prophylaxie chimique appelée aussi chimioprophylaxie, de la prophylaxie comportementale et enfin de la lutte antivectorielle. C'est la synergie de ces 3 actions qui permet d'optimiser la prévention de cette maladie.(45)

5.1.1. Chimioprophylaxie.

La chimioprophylaxie du paludisme consiste en la prise de médicament durant au moins toute la durée d'exposition au parasite et souvent sur une certaine période après celle-ci. Elle permet de réduire le risque de survenue de la maladie en cas de contact avec le parasite.

Les médicaments utilisés dans la chimioprophylaxie sont soumis à prescription médicale. C'est donc le rôle du prescripteur de déterminer s'il est nécessaire ou non d'avoir recours à une prophylaxie médicamenteuse, auquel cas il devra choisir la plus appropriée. Le choix de la molécule utilisée sera fonction de différents facteurs : la durée et la zone du séjour ; du profil du voyageur, la grossesse ou encore les interactions médicales sont par exemple à prendre en compte. Le médicament lui-même peut constituer une contrainte, notamment par son coût car ces traitements ne sont pas remboursés en France.(72)

Le facteur géographique reste cependant le plus déterminant, en effet selon les différentes zones géographiques dans lesquelles le risque de contracter le paludisme

existe, les molécules préconisées ne sont pas toujours les mêmes. Certaines zones, selon le contexte du voyage, ne sont parfois même plus indiquées dans la prise de chimioprophylaxie. (72) En Afrique Subsaharienne, cela reste évidemment indispensable, quelle que soit la durée et le contexte du voyage. Seuls les séjours prolongés (> 6 mois) peuvent susciter la question d'une interruption de la chimioprophylaxie avec une reprise lors des périodes de fortes expositions, durant la saison des pluies notamment. (72)

Aujourd'hui, il existe trois principales molécules qui sont utilisées dans la prophylaxie du paludisme :

- L'association atovaquone-proguanil, commercialisée notamment sous le nom Malarone® (mais de nombreux génériques existent), constitue souvent le traitement de référence, en particulier pour les séjours de courte durée. Chaque comprimé est dosé à 250/100 mg. Un dosage enfant est disponible avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) dès 21kg avec des comprimés de 62,5/25 mg.(38) Ce médicament est apprécié pour sa bonne tolérance et son faible risque d'effets secondaires, même-ci les troubles digestifs sont tout de même à prendre en considération. Cela en fait une option présentant un excellent rapport bénéfice/risque, cependant cette thérapeutique peut parfois s'avérer onéreuse pour certains patients. Cette prophylaxie se prend quotidiennement, en débutant le jour du départ et en la poursuivant pendant la semaine suivant le retour. Il est recommandé de l'administrer au moment d'un repas et à heure fixe chaque jour afin d'en optimiser l'efficacité et la tolérance.(38)

- La doxycycline, commercialisée sous le nom Doxypalu®, représente une alternative à l'association Atovaquone-Proguanil pour la prévention du paludisme. La posologie recommandée est d'un comprimé de 100 mg par jour, débuté le jour du départ et poursuivi pendant quatre semaines après le retour de la zone d'endémie. Il existe également une forme pédiatrique dosée à 50 mg, adaptée aux enfants. Cette molécule est souvent préférée pour des raisons économiques, car elle constitue l'option la plus abordable dans le cadre d'une chimioprophylaxie antipaludique. Cependant, la doxycycline présente un risque accru de photosensibilisation, rendant la peau plus vulnérable aux rayons du soleil et aux UV. Il est donc impératif d'éviter toute exposition solaire durant le traitement et d'interrompre la prise en cas d'apparition

d'une réaction cutanée, telle qu'un érythème. Cette contrainte limite son usage, notamment dans les régions tropicales fortement ensoleillées, qui correspondent souvent aux zones les plus touchées par le paludisme.(73)

- Enfin, la méfloquine, commercialisée sous le nom Lariam® , constitue une option prophylactique de dernier recours dans la prévention du paludisme. Son utilisation doit cependant rester limitée, en raison d'un profil d'effets indésirables plus marqué, notamment sur le plan neuropsychiatrique, avec des risques d'anxiété, d'insomnie ou, plus rarement, d'hallucinations. Pour cette raison, la méfloquine est principalement réservée aux séjours prolongés dans des zones où le risque de transmission du paludisme est élevé, ou en cas de contre-indication aux autres traitements tels que l'atovaquone-proguanil ou la doxycycline.(74) Son principal atout réside dans sa prise hebdomadaire, qui facilite l'observance du traitement, particulièrement lors de voyages longs. Le protocole consiste à commencer la prophylaxie dix jours avant le départ, afin de vérifier la tolérance individuelle au médicament, puis à poursuivre la prise chaque semaine jusqu'à trois semaines après le retour de la zone d'endémie. Les comprimés sont dosés à 250 mg et, bien qu'il n'existe pas de forme pédiatrique spécifique, ce dernier est quadrisécable, cela permet une adaptation de la dose chez l'enfant.

En complément de la chimioprophylaxie, il est possible de prescrire un traitement présomptif destiné à être administré en cas de suspicion de paludisme lors d'un séjour en zone d'endémie. Cette mesure s'adresse principalement aux voyageurs se rendant dans des régions à forte transmission où l'accès aux structures de soins demeure difficile.

Trois associations thérapeutiques peuvent être envisagées dans ce cadre :

- Artéméther/luméfantrine (Riamet®) : Au dosage 20/120mg. La posologie est de 6 prises de 4 comprimés sur 3 jours. A H0 et H8 le 1^{er} jour puis matin et soir les jours suivants.
- pipéraquine/arténimol (Eurartesim®) : Au dosage 40/320mg, la posologie est pondérale avec une prise par jour pendant 3 jours. Entre 36 et 60kg la posologie sera de 3 Comprimés/jour. Entre 60 et 80kg 4 comprimés par jour. 5 comprimés par jour pour un patient de plus de 80kg.

- atovaquone/proguanil (Malarone®) : Le dosage est de 250/100mg chez l'adulte. La posologie est de 4 comprimés par jour pendant 3 jours.

Ce traitement ne doit être pris que dans une situation bien précise : lorsqu'une fièvre survient en zone à risque et qu'aucune prise en charge médicale n'est accessible dans les 12 heures suivant les premiers symptômes. Après administration, il est impératif de consulter un professionnel de santé dans les plus brefs délais, afin de confirmer le diagnostic et d'évaluer la nécessité d'un traitement complémentaire.(75)

5.1.2. La prophylaxie comportementale.

La prophylaxie comportementale, dans le cadre du paludisme, désigne tout simplement l'ensemble des actions visant à se protéger de la piqure du moustique, on parle aussi de « protection individuelle ».

Les moustiques du genre *Anophèles*, vecteurs du paludisme, piquent la nuit entre le crépuscule et l'aube, c'est donc durant cette période que l'application des mesures comportementales et physiques sont de rigueur. L'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action est primordiale, l'OMS recommande un usage généralisé. Cela confère tout d'abord une barrière mécanique, mais également une barrière chimique par le biais de l'insecticide, à base de perméthrine le plus souvent associé à un second insecticide, le chlorfenapyr. Ainsi, les moustiques étant repoussés ou tués, cela permet d'approcher un risque de contamination proche de zéro. Bien que très efficace, cette technique contraint cependant son utilisateur de transporter et d'installer la moustiquaire au niveau de chaque couchage. Dans les zones d'endémie, la majorité des établissements disposant de lits sont équipés de moustiquaires, malheureusement il est possible que celles-ci soient mal entretenues et perdent alors en efficacité. On estime la durée de vie d'une moustiquaire à environ 3 ans ou 20 lavages. Selon un rapport de l'OMS en 2023, l'usage de moustiquaires permet de réduire de 50% la morbidité palustre chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique subsaharienne.(75)

En parallèle des moustiquaires, l'OMS recommande également l'utilisation de répulsifs cutanés anti-moustiques. Cette technique, très simple d'utilisation, présente l'avantage d'être peu coûteuse et très bien tolérée. Elle est donc naturellement la plus

utilisée. Parmi les molécules utilisées pour ces répulsifs, trois se démarquent particulièrement : le DEET, l'icaridine et l'IR3535.(75)

Le DEET, ou N,N-diéthyl-m-toluamide, est l'agent répulsif le plus couramment employé dans la prévention des piqûres d'insectes. Il offre une large efficacité contre différents arthropodes, notamment les moustiques, phlébotomes, tiques et aoûtats. Toutefois, il peut provoquer une irritation oculaire en cas de contact direct. Les formulations disponibles contiennent généralement une concentration comprise entre 30 et 50 %. L'utilisation du DEET doit être adaptée selon l'âge et la situation : il est contre-indiqué pendant la grossesse et déconseillé avant l'âge de deux ans à ces fortes concentrations. Chez les enfants d'un à deux ans, seules les formulations ne dépassant pas 10 % sont recommandées.(75)

L'IR3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle) est un répulsif à large spectre d'action contre de nombreux arthropodes. Il présente une faible toxicité et une bonne tolérance cutanée, ce qui en fait une option fiable pour la majorité des utilisateurs. Sa concentration habituelle est de 35 %, mais il peut être employé dès l'âge de six mois à une concentration réduite de 20 %. En revanche, son utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse. À ce jour, le DEET et l'IR3535 demeurent les seules molécules disposant AMM pour une utilisation en tant que répulsifs anti-moustiques.(75)

L'icaridine, bien qu'elle ne bénéficie pas encore d'une AMM, a démontré dans plusieurs études une excellente efficacité contre les moustiques, comparable à celle du DEET, pour des concentrations comprises entre 20 et 25 %. Elle peut être utilisée à partir de 24 mois et, contrairement au DEET et à l'IR3535, son usage est autorisé chez la femme enceinte, à condition de ne pas dépasser une concentration de 20 %. Cette possibilité d'emploi durant la grossesse confère à l'icaridine un intérêt particulier, malgré l'absence d'autorisation officielle à ce jour.(75)

Tous ces répulsifs disposent du même protocole d'utilisation, ils seront à appliquer sur toutes les parties du corps qui seront potentiellement exposées aux moustiques, particulièrement durant les heures où les moustiques sont actifs, c'est-à-dire du soir jusqu'à l'aube. La durée d'action est de six heures en moyenne, il conviendra donc de renouveler l'action si nécessaire. Malgré l'utilisation de répulsifs, le port de vêtements

longs et couvrants ainsi que d'une paire de chaussures fermées est tout de même recommandé. L'usage de répulsif n'empêche pas l'utilisation d'une protection solaire, cependant elle doit être appliquée avant le répulsif.(75)

Une autre méthode, désormais obsolète, consistait en l'imprégnation des vêtements par un insecticide, soit par trempage ou bien simplement par pulvérisation, cependant cette technique ne figure plus parmi les recommandations de l'OMS. En effet cette méthode démontre une efficacité insuffisante par rapport au risque de toxicité individuelle et environnementale auxquels elle expose, ainsi sa balance bénéfice/risque a logiquement été jugé défavorable.(75)

Certaines méthodes dites « alternatives » sont parfois présentées comme efficaces pour se protéger des piqûres de moustiques, parmi lesquelles la citronnelle, les bracelets anti-moustiques, l'homéopathie, les appareils à ultrasons, la vitaminothérapie ou encore certaines huiles essentielles. Cependant, aucune étude scientifique n'a permis de démontrer leur efficacité réelle dans la prévention des piqûres ou de la transmission du paludisme. Pour cette raison, ces méthodes ne sont pas recommandées lors d'un séjour dans une zone d'endémie palustre.(75)

En complément des mesures éprouvées, certaines techniques d'appoint peuvent néanmoins être utilisées afin de renforcer la protection individuelle. Il s'agit notamment des diffuseurs électriques d'insecticides pour l'intérieur, des raquettes électriques, des aérosols insecticides, ou encore le recours à une climatisation ou une ventilation, qui réduisent l'activité des moustiques à l'intérieur des habitations. À l'extérieur, les serpentins fumigènes peuvent aussi offrir une protection temporaire. Toutefois, il convient de rappeler que l'emploi isolé de ces moyens reste largement insuffisant pour prévenir les piqûres, et qu'ils ne doivent être utilisés qu'en complément des méthodes de protection reconnues comme efficaces.

5.1.3. La lutte anti-vectorielle.

Le vecteur du paludisme est un moustique femelle du genre *Anopheles*, appartenant à la famille des *Culicidae* et à l'ordre des Diptères. Comme tous les insectes de cet ordre, il est holométabole, c'est-à-dire qu'il subit une métamorphose complète au cours de son développement. La compréhension de son cycle biologique

et des conditions environnementales favorisant sa reproduction est essentielle pour mettre en place une lutte efficace contre sa prolifération.(61)

Le cycle de développement de l'*Anopheles* comprend quatre stades successifs : œuf, larve, nymphe et adulte (ou imago). Parmi ces étapes, seul le stade adulte est aérien, tandis que les trois premiers se déroulent exclusivement en milieu aquatique. Chez cette espèce, seule la femelle est hématophage : elle se nourrit de sang afin d'obtenir les protéines indispensables à la maturation de ses ovaires et à la ponte des œufs. Les mâles, quant à eux, se nourrissent exclusivement de substances sucrées telles que le nectar ou les sucres végétaux.(61)

La femelle pond ses œufs, d'une longueur moyenne de 0,8 mm, à la surface des eaux stagnantes, milieux qu'elle privilégie pour le développement de sa descendance. L'éclosion intervient généralement entre 36 et 48 heures après la ponte. La larve du premier stade, mesurant environ 2 mm, passe ensuite par trois mues successives au cours d'une période variant de 10 à 30 jours, selon la température de l'eau, pour atteindre le quatrième stade larvaire, où elle mesure entre 12 et 15 mm. Bien qu'elle vive en milieu aquatique, la larve d'*Anopheles* doit remonter régulièrement à la surface pour respirer, à l'aide d'un système respiratoire adapté. Les zones d'eau où se développent ces larves, appelées gîtes larvaires, sont choisies avec une grande précision par la femelle, qui sélectionne des milieux calmes, peu profonds et riches en matière organique (**Figure 14**). (61)

À l'issue du quatrième stade larvaire, la larve se transforme en nymphe, un stade transitoire durant lequel se produisent d'importantes modifications morphologiques. En moins de 48 heures, la nymphe donne naissance à l'adulte volant, ou imago. Ce dernier passe ensuite par une phase de repos nécessaire à sa maturation : environ trois jours chez le mâle, contre 12 à 24 heures chez la femelle (**Figure 14**). (61)

Une fois ce repos terminé, l'adulte s'alimente de nectar de fleurs avant la fécondation. Chez *Anopheles*, la femelle n'est fécondée qu'une seule fois au cours de sa vie ; elle stocke les spermatozoïdes dans une spermathèque, permettant la fécondation successive des ovocytes au moment de chaque ponte. Ces ovocytes, initialement immatures lors de l'émergence de la femelle, nécessitent une source de protéines issue d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. Cette phase correspond au

cycle gonotrophique, qui regroupe la maturation des ovocytes, la ponte et la recherche de nouveaux repas. Le premier cycle demande en moyenne deux repas sanguins et dure quatre à cinq jours, tandis que les cycles suivants sont plus courts, nécessitant généralement un seul repas sur une durée de deux à trois jours. Au total, une femelle peut accomplir jusqu'à huit cycles gonotrophiques au cours de sa vie. La fécondation peut se produire avant ou après la maturation complète des ovocytes (**Figure 14**). (61)

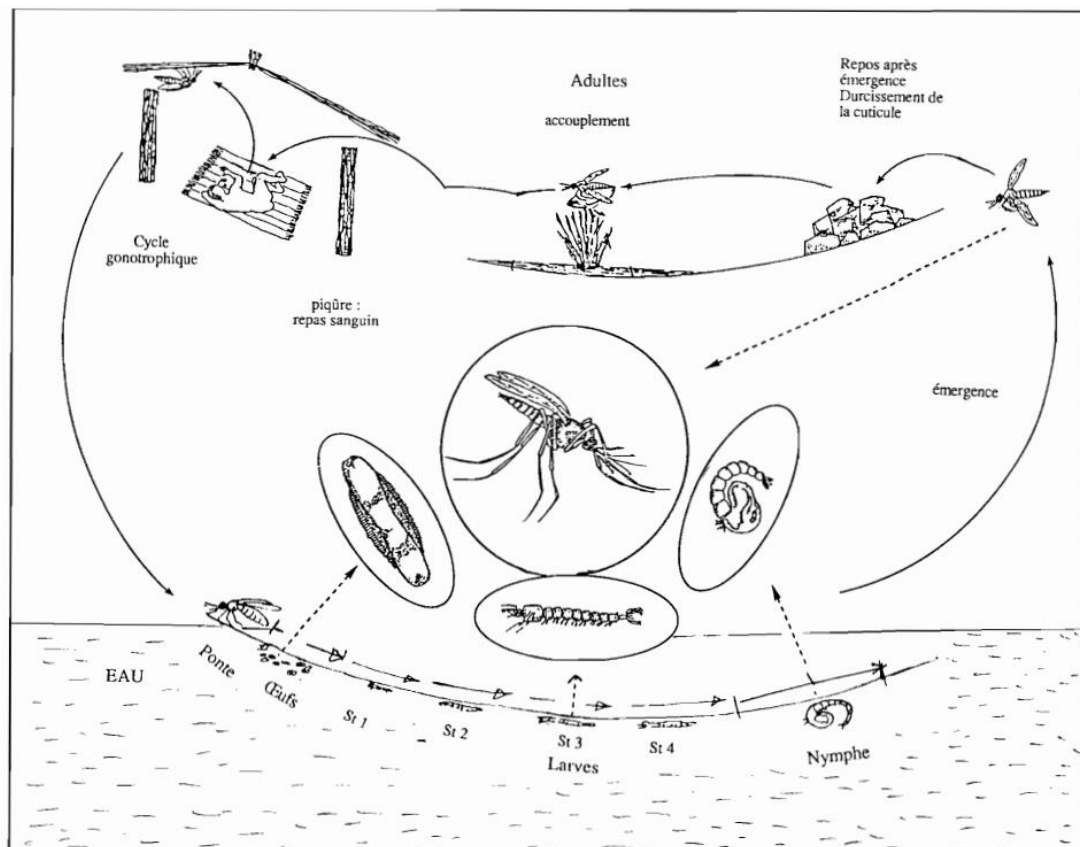


Figure 14 : Cycle biologique de l'anophèle(61)

La femelle anophèle localise son hôte principalement grâce à la détection du dioxyde de carbone émis lors de la respiration. Ce signal chimique oriente sa trajectoire vers la source. Une fois à proximité, d'autres facteurs sensoriels entrent en jeu, tels que la température corporelle, les composés odorants cutanés, les hormones ou encore certains acides aminés présents à la surface de la peau. Les moustiques du genre *Anopheles* présentent une activité strictement nocturne, concentrée entre 20h et 3h du matin, période durant laquelle se produisent la majorité des piqûres. La

connaissance du cycle biologique du vecteur permet de cibler efficacement les actions de lutte antivectorielle. Celle-ci repose sur un ensemble de méthodes complémentaires, à la fois non chimiques, biologiques et chimiques, dont la finalité est de limiter la reproduction et la survie des moustiques.(61)

Parmi les approches non chimiques, les campagnes d'éducation sanitaire jouent un rôle majeur. Elles visent à sensibiliser les populations à l'importance de supprimer les gîtes larvaires, c'est-à-dire les zones d'eau stagnante (pots de fleurs, bidons, pneus, caniveaux), afin d'empêcher la ponte et le développement des larves. Des pièges à moustiques ont également été conçus pour réduire les populations adultes. L'un des plus prometteurs est le piège Ovillanta (**Figure 15**), élaboré à partir de pneus recyclés contenant un liquide non toxique et un support papier. La femelle y dépose ses œufs ainsi que des phéromones de ponte, qui attirent progressivement d'autres moustiques. Les œufs sont ensuite éliminés par filtration régulière du liquide, ce qui renforce l'efficacité du piège au fil du temps. Au Rwanda, des drones cartographiques sont utilisés pour identifier les gîtes larvaires et orienter les interventions ciblées. Au Kenya et au Bénin, des applications mobiles communautaires permettent de signaler les foyers de paludisme et de suivre la distribution des moustiquaires. Ces outils technologiques, développés localement, renforcent la réactivité des autorités sanitaires et favorisent la participation active des populations.(75–77)



Figure 15 : Piège écologique Ovillanta

Sur le plan biologique et chimique, plusieurs moyens de lutte sont également disponibles. Le *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), un larvicide biologique, s'est montré particulièrement efficace contre les larves de moustiques. Son activité repose sur des toxines protéiques cristallines (cry et cyt) produites lors de la sporulation bactérienne. Après ingestion par la larve, les toxines sont activées dans l'intestin moyen alcalin, le pH va permettre de solubiliser les cristaux et activer les protoxines via des protéases digestives. Elles vont ensuite se fixer à des récepteurs spécifiques des cellules épithéliales, puis former des pores dans la membrane cellulaire entraînant lyse intestinale, septicémie et la mort rapide de la larve.(78) Contre les adultes, des insecticides de synthèse, tels que la deltaméthrine, sont utilisés en épandage ciblé. Cependant, leur usage doit être limité à des zones bien définies pour éviter l'apparition de résistances au sein des populations d'*Anopheles*, phénomène qui compromettrait la durabilité de ces interventions.(61,75)

Des approches innovantes issues du génie génétique sont également en cours d'expérimentation. L'une d'elles consiste à relâcher dans la nature des mâles stériles afin de réduire la fécondation des femelles et, par conséquent, la densité des populations de moustiques. Nous approfondirons cette approche par la suite dans le chapitre 6.(79)

Enfin, une méthode émergente se concentre non plus sur l'élimination du vecteur, mais sur la réduction de sa capacité à transmettre le parasite. Cette stratégie repose sur l'introduction dans les populations d'*Anopheles gambiae* de la bactérie *Wolbachia*. En effet, des recherches ont montré que cette infection bactérienne peut inhiber la multiplication du *Plasmodium* dans l'organisme du moustique, limitant ainsi le risque de transmission du paludisme à l'Homme. De plus, des études ont déjà montré que *Wolbachia* confère une résistance naturelle à plusieurs virus, tels que ceux de la dengue ou du chikungunya. Si son efficacité contre le paludisme se confirme, cette approche pourrait constituer une avancée majeure dans la lutte antivectorielle à grande échelle.(80)

5.4. Rôle du pharmacien d'officine.

De par sa disponibilité et son accessibilité, le pharmacien d'officine s'avère être une solution préférentielle pour de nombreux patients. Ainsi, en France tout comme en Afrique Subsaharienne, le pharmacien occupe une place centrale dans chacun de ces systèmes de santé. Cependant, les contextes dans lesquels ces professionnels de santé exercent sont souvent très inégaux, ce qui les amène parfois à endosser des rôles complètement différents selon les pays et notamment la France et les pays africains.

5.4.1. En France.

En France le pharmacien d'officine est à l'interface entre le médecin, ainsi que les autres professionnels de santé prescripteurs, et le patient. Il est également le premier recours aux patients désireux de conseils spontanés, sans aller directement chez le médecin, c'est particulièrement le cas dans les contextes de déserts médicaux. Le pharmacien dispose alors d'un rôle de délivrance de médicaments, mais aussi, et surtout, de conseils associés et de prévention.

En ce qui concerne le paludisme, ce n'est évidemment pas une pathologie autochtone, mais la France reste cependant le pays avec le plus de cas de paludisme d'importation, la grande majorité provenant d'Afrique subsaharienne. Dans ce contexte, le pharmacien occupe une place essentielle dans le conseil au voyageur, la dispensation des antipaludiques et la sensibilisation aux mesures de prophylaxie comportementale.

Avant tout déplacement vers une zone à risque, le pharmacien a pour mission d'informer les voyageurs sur les risques palustres spécifiques à la destination, en fonction des données épidémiologiques actualisées (niveau de transmission, résistance locale, altitude, saison). Il oriente le patient vers une consultation médicale spécialisée afin de déterminer la chimioprophylaxie adaptée (Atovaquone-Proguanil, Doxycycline ou Méfloquine). En France, la délivrance d'un traitement prophylactique antipaludique se fait exclusivement sur prescription médicale, mais le pharmacien conserve un rôle essentiel dans la sécurisation de la dispensation. Il veille à la bonne compréhension de la posologie, à la durée de la prophylaxie avant, pendant et après

le séjour, et à la prévention des effets indésirables (photosensibilisation, troubles digestifs, interactions médicamenteuses).(72)

Outre la prophylaxie médicamenteuse, le pharmacien insiste sur les mesures de protection individuelle : utilisation de moustiquaires imprégnées, port de vêtements couvrants, usage de répulsifs cutanés et le maintien de la vigilance après le retour. Ces conseils font partie intégrante du rôle éducatif du pharmacien, qui agit comme interface entre les recommandations de santé publique et le comportement du voyageur.(72)

Le rôle du pharmacien ne s'arrête pas au retour du voyage. Il participe à la surveillance des cas suspects de paludisme d'importation, en informant les patients de la nécessité d'une consultation médicale urgente en cas de fièvre survenant dans les deux mois suivants leurs retours. Dans certaines officines partenaires de réseaux de santé publique, le pharmacien collabore avec les médecins généralistes et les centres de vaccination internationale pour recueillir les données épidémiologiques et orienter les voyageurs infectés vers les structures hospitalières adaptées. De plus, le pharmacien contribue à la lutte contre l'automédication ; en effet il rappelle que le paludisme reste une urgence potentiellement mortelle et que tout traitement curatif doit être prescrit et surveillé médicalement. Cette vigilance constitue un maillon essentiel de la pharmacovigilance et de la prévention du paludisme d'importation en France.(72)

5.4.2. En Afrique Subsaharienne.

L'automédication demeure une pratique très répandue en Afrique subsaharienne, notamment dans les zones urbaines et périurbaines où la densité de population contraste avec le manque d'accès aux consultations médicales. De nombreux patients se tournent vers les pharmacies d'officine comme premier recours thérapeutique, souvent sans diagnostic formel. Dans un contexte où les structures hospitalières sont saturées ou éloignées, le pharmacien devient la première figure de santé consultée pour la fièvre ou les symptômes évocateurs du paludisme. Il occupe ainsi une position stratégique dans la chaîne de dispensation et dans la prévention de l'usage irrationnel des antipaludiques.(81)

Toutefois, ce rôle central est ambivalent. Dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest, des enquêtes ont montré que plus de 55 % des adultes fébriles se procurent un antipaludique directement en pharmacie ou dans le commerce sans prescription médicale. Cette habitude découle de plusieurs facteurs : confiance populaire envers le pharmacien, difficulté d'accès aux laboratoires de diagnostic, et désir de traitement rapide. Bien que ce comportement témoigne d'une forte proximité entre la population et les pharmaciens, il favorise également la médication empirique, le sous-dosage et la prise irrégulière des CTA, ce qui contribue à l'émergence de résistances parasitaires.(81)

De plus, la présence sur le marché de médicaments contrefaits ou de qualité inférieure accentue les risques. Dans certaines régions, plus d'un antipaludique sur cinq vendu dans le circuit parallèle est falsifié ou inefficace, rendant le rôle du pharmacien d'officine d'autant plus déterminant. En tant que professionnel de proximité, il est en mesure de vérifier l'origine des produits, d'éduquer les patients sur la bonne observance thérapeutique, et de rediriger vers un centre de santé en cas de symptômes graves ou persistants.(82)

Plusieurs initiatives nationales, comme au Nigeria avec le *National Malaria Elimination Programme* (NMEP), ou au Ghana avec le *National Malaria Control Programme* (NMCP), soutenues par l'OMS et les autorités locales, cherchent désormais à renforcer la formation des pharmaciens sur le diagnostic rapide du paludisme et la dispensation responsable des antipaludiques. En Côte d'Ivoire, plusieurs initiatives structurées ont été mises en place afin de renforcer les compétences des pharmaciens dans le diagnostic rapide du paludisme et la dispensation responsable des antipaludiques. Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), sous l'autorité du Ministère de la Santé, organise régulièrement des formations et diffuse les directives nationales de prise en charge du paludisme, intégrant le principe « Tester, Traiter, Suivre » (Test, Treat, Track). Ces formations insistent sur l'utilisation systématique des tests de diagnostic rapide avant toute dispensation d'une CTA, conformément aux recommandations de l'OMS. Par ailleurs, des partenaires techniques et financiers tels que le Fonds Mondial et la *President's Malaria Initiative* (PMI) soutiennent le renforcement des capacités du secteur privé, incluant les pharmaciens d'officine, à travers des ateliers sur l'interprétation des TDR,

la délivrance rationnelle des différentes CTA et la pharmacovigilance. Des organisations non gouvernementales comme PSI Côte d'Ivoire (Population Service International) contribuent également via des programmes de marketing social et de formation continue visant à améliorer le conseil pharmaceutique et à réduire la dispensation inappropriée d'antipaludiques sans confirmation biologique. L'ensemble de ces actions participe à la rationalisation de l'usage des antipaludiques et à la prévention de l'émergence des résistances.(83–85)

Dans ce modèle, l'officine n'est plus perçue uniquement comme un point de vente, mais comme un acteur à part entière de santé publique, capable d'équilibrer accessibilité, sécurité et efficacité dans la prise en charge du paludisme. Le développement de protocoles collaboratifs entre médecins, pharmaciens et agents de santé communautaires pourrait ainsi constituer une réponse adaptée à la réalité des systèmes de soins africains.(75)

VI. Innovation pour l'élimination du paludisme.

De nombreux siècles durant, le paludisme a sévit dans la majorité des zones tropicales du monde, en Asie, en Afrique ou encore en Amérique du sud. Aujourd'hui alors que le paludisme n'est plus forcément d'actualité sur les autres continents, l'Afrique et particulièrement la zone subsaharienne porte à elle seule la grande majorité du fardeau de cette infection parasitaire.(45)

Actuellement de nombreux progrès et avancées sont réalisés. Entre les développements de vaccins et autres approches biologiques innovantes, l'éradication du paludisme n'a jamais été aussi proche.

6.1. Développement de vaccins antipaludiques.

Le développement d'un vaccin efficace contre le paludisme représente l'un des plus grands défis de la recherche biomédicale moderne. En raison de la complexité du cycle de vie de *P. falciparum* et de sa plasticité génétique, la mise au point d'un vaccin protecteur a longtemps été considérée comme hors de portée. Cependant, après plus

de trois décennies de recherche, deux vaccins ont récemment franchi des étapes décisives dans l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Il s'agit des vaccins RTS,S/AS01 (Mosquirix®) et R21/Matrix-M.

6.1.1. RTS,S/AS01.

Le vaccin RTS,S/AS01, connu sous le nom commercial Mosquirix®, est le premier vaccin antipaludique ayant obtenu une recommandation officielle de l'OMS. Développé par le laboratoire GSK en partenariat avec PATH Malaria Vaccine Initiative et soutenu par la Fondation Bill & Melinda Gates, son développement s'est étendu sur plus de 30 ans de recherche. L'objectif initial était de stimuler la réponse immunitaire contre la phase pré-érythrocytaire de *P. falciparum*, en empêchant le parasite d'atteindre et d'infecter les cellules hépatiques. Après des décennies d'échecs dans la recherche vaccinale antipaludique, RTS,S a constitué la première démonstration d'une protection vaccinale partielle chez l'homme, un progrès majeur dans un domaine longtemps jugé inatteignable.(86)

Le vaccin cible la protéine circumsporozoïte (CSP), une protéine de surface présente sur les sporozoïtes de *P. falciparum*, stade infectieux du cycle de vie du parasite transmis à l'homme par la piqûre du moustique *Anopheles* (**Figure 16**). Le composant RTS correspond à une protéine de fusion combinant un fragment de CSP et l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg), (**Figure 16**). Le rapport de cette combinaison est de 1:4. Cela permet de stimuler la production d'anticorps dirigés contre le parasite tout en facilitant la formation de particules pseudo-virales hautement immunogènes. La particule S est constituée uniquement de HBsAg et agit comme support pour stabiliser le complexe vaccinal. L'ensemble est administré avec l'adjuvant AS01, un système liposomique innovant contenant du monophosphoryl-lipide A (MPL) et de la saponine QS-21, deux molécules capables de renforcer la réponse immunitaire humorale et cellulaire.(87)

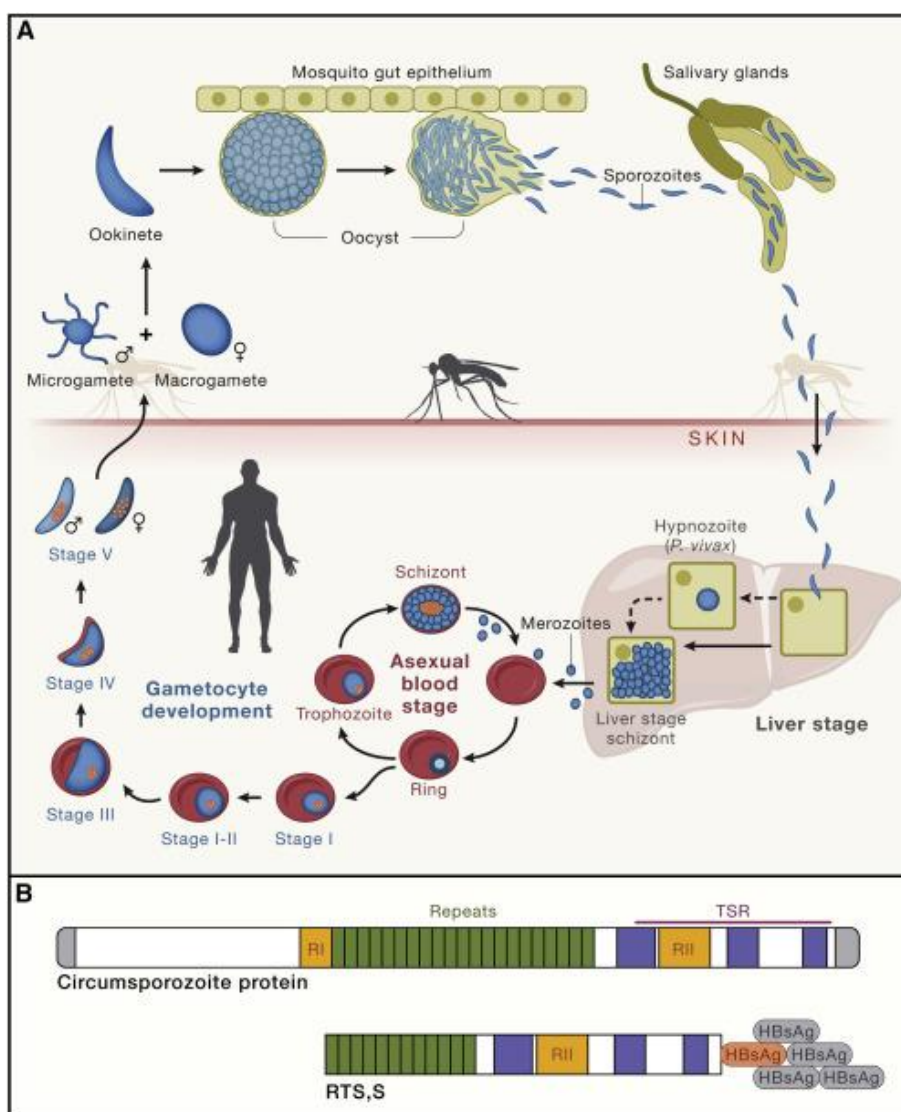


Figure 16 : Composants du vaccin RTS,S ciblant la protéine circumsporozoïte (CSP) de *P. falciparum* afin de bloquer l'entrée des sporozoïtes dans les hépatocytes au cours du cycle de vie du parasite (88)

Les essais cliniques de phase III, menés entre 2009 et 2014 dans sept pays africains (Burkina Faso, Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Mozambique, Tanzanie), ont porté sur plus de 15 000 enfants. Les résultats ont montré une efficacité moyenne de 36 % contre les épisodes cliniques de paludisme chez les enfants âgés de 5 à 17 mois, après l'administration de quatre doses (à 0, 1, 2 et 20 mois). Chez les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines, l'efficacité s'avère plus faible (environ 25 %), en raison de l'interférence avec les anticorps maternels. Le vaccin réduit également les formes

graves de paludisme de 30 % et diminue les hospitalisations liées à l'infection d'environ 40 %. Malgré une protection incomplète et déclinante dans le temps, ces résultats ont été jugés cliniquement significatifs dans les régions à forte endémie, justifiant son déploiement à plus grande échelle.(87,89)

En octobre 2021, l'OMS a officiellement recommandé l'utilisation du RTS,S/AS01 pour les enfants vivant dans les zones à forte transmission du paludisme en Afrique subsaharienne. Cette décision s'est appuyée sur les résultats positifs des programmes pilotes menés au Ghana, au Kenya et au Malawi, où plus de 900 000 enfants ont reçus environ 2,3 millions de doses de vaccin entre 2019 et 2021. Les campagnes ont montré une réduction de 30 % des hospitalisations pédiatriques pour paludisme grave, sans effets indésirables majeurs. Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, administrées à partir de l'âge de 5 mois, en complément des mesures de prévention classiques telles que l'utilisation de moustiquaires imprégnées.(90)

Malgré ses bénéfices démontrés, RTS,S/AS01 présente certaines limites d'efficacité et de durabilité de la réponse immunitaire. L'immunité conférée tend à diminuer au-delà de 18 à 24 mois après la dernière dose, ce qui soulève la question d'une revaccination périodique. De plus, son efficacité varie selon les zones géographiques, la transmission locale et la prévalence de souches parasitaires différentes. Ces limites ont conduit à la conception d'une nouvelle génération de vaccins, notamment le R21/Matrix-M, dérivé du même antigène CSP, mais utilisant un adjuvant plus puissant et une structure antigénique plus dense.(89)

[6.1.2. R21/Matrix-M.](#)

Le vaccin R21/Matrix-M constitue la seconde génération de vaccins antipaludiques dérivés de la protéine circumsporozoïte de *P. falciparum*. Conçu par l'Université d'Oxford en collaboration avec le Serum Institute of India et Novavax AB, il a été développé dans le but d'améliorer l'efficacité limitée du RTS,S/AS01, tout en réduisant son coût de production et en facilitant sa distribution à grande échelle dans les pays à forte endémie. L'idée fondatrice de ce vaccin est de reprendre la même cible antigénique que le RTS,S, mais avec une densité antigénique plus élevée et un adjuvant de nouvelle génération (Matrix-M), offrant une réponse immunitaire plus

robuste et plus durable. Les premiers essais cliniques ont été initiés en 2019, et dès 2021, le R21/Matrix-M a démontré une efficacité supérieure à 75 % chez les enfants, atteignant ainsi l'objectif fixé par l'OMS pour les nouveaux vaccins antipaludiques. Ces résultats ont rapidement positionné le R21 comme un successeur prometteur du RTS,S.(91)

Le vaccin R21 reprend la même structure antigénique de base que le RTS,S, c'est-à-dire une protéine de fusion composée du domaine circumsporozoïte de *P. falciparum* fusionné à l'antigène de surface du virus du HBsAg. Cependant, la différence majeure réside dans sa composition plus homogène : contrairement au RTS,S, où seule une partie des particules contient l'antigène CSP (rapport 1:4), le R21 est constitué quasiment exclusivement de particules fusionnées RTS, ce qui augmente la densité de l'antigène CSP et amplifie la réponse immunitaire spécifique (**Figure 17**). L'adjuvant utilisé, le Matrix-M, est un adjuvant à base de saponine développé par Novavax. Il repose sur une nanostructure en cage lipidique favorisant la stimulation des cellules dendritiques et l'activation synergique des réponses humorales et cellulaires. Cette technologie adjuvante a déjà fait ses preuves dans d'autres vaccins récents, notamment contre la COVID-19.(92)

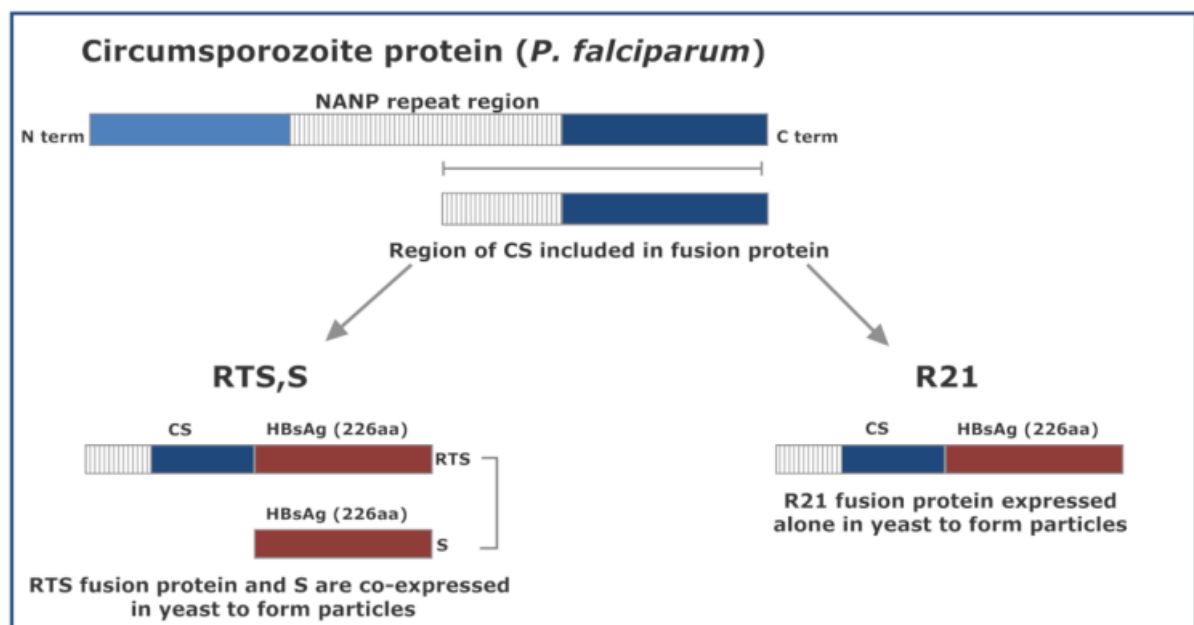


Figure 17 : Comparaison entre les combinaisons RTS,S et R21 issues de la protéine circumsporozoïte de *P. falciparum*(92)

Les essais de phase IIb menés au Burkina Faso entre 2019 et 2021 ont porté sur 450 enfants âgés de 5 à 17 mois, répartis entre un groupe vacciné et un groupe témoin. Après trois doses administrées à un mois d'intervalle (M0, M1, M2) et un rappel à 12 mois, le vaccin R21/Matrix-M a démontré une efficacité de 77 % contre les épisodes de paludisme clinique sur 12 mois de suivi, atteignant le seuil d'efficacité cible fixé par l'OMS. Les réponses immunitaires observées ont montré des taux élevés d'anticorps anti-CSP, comparables voire supérieurs à ceux obtenus avec le RTS,S, mais avec une persistance plus longue. Les effets indésirables rapportés étaient principalement légers à modérés (douleur au point d'injection, fièvre transitoire), sans signal de sécurité majeur. Ces résultats ont été confirmés en 2023 par des études multicentriques de phase III menées au Mali, au Kenya, au Burkina Faso et en Tanzanie, impliquant plus de 4 800 enfants. L'efficacité moyenne observée après un an de suivi s'élevait à 75 %, et à 67 % après deux ans, démontrant une bonne durabilité de la protection.(91)

En octobre 2023, l'organisation mondiale de la santé a officiellement recommandé l'utilisation du vaccin R21/Matrix-M pour la prévention du paludisme chez les enfants vivant dans les zones d'endémie modérée à élevée. Le vaccin sera produit à grande échelle par le Serum Institute of India, avec une capacité annuelle estimée à plus de 100 millions de doses, ce qui permettra de répondre à la demande du continent africain. Son coût de fabrication inférieur à celui du RTS,S (environ 2 à 4 USD par dose contre 9 à 10 USD) en fait une option plus accessible pour les programmes nationaux de vaccination. L'OMS prévoit un déploiement conjoint du RTS,S et du R21 à partir de 2024-2025, avec une priorisation pour les pays où la charge parasitaire est la plus forte, tels que le Nigeria, le Burkina Faso, la Tanzanie et le Ghana. Les premiers lots du R21 ont été préqualifiés par l'OMS en avril 2024, ouvrant la voie à leur distribution via le mécanisme GAVI, l'Alliance du Vaccin.(93)

Le tableau 8 résume les caractéristiques des deux vaccins. Il illustre les avancées significatives du R21/Matrix-M : meilleure efficacité, durabilité prolongée, coût réduit et logistique facilitée. Son adoption par l'OMS en 2023 marque une nouvelle étape dans la prévention du paludisme et ouvre la voie à une réduction significative de la mortalité infantile dans les régions les plus touchées d'Afrique subsaharienne. Cependant, les experts soulignent que la coexistence des deux vaccins pourrait être bénéfique,

permettant une couverture plus large selon les zones géographiques et les capacités logistiques des pays (références).

Tableau 8 : Tableau de comparaison entre les vaccins RTS,S/AS01 et R21/Matrix-M

Critère	RTS,S/AS01	R21/Matrix-M
Développeur	GlaxoSmithKline (Laboratoire GSK)	Université d'Oxford / Serum Institute of India
Adjuvant	AS01 (MPL + QS-21)	Matrix-M (saponine nanoparticulaire)
Efficacité moyenne (12 mois)	36 %	75 %
Schéma vaccinal	4 doses (0,1,2,20 mois)	4 doses (0,1,2,12 mois)
Durée de protection	Déclin après 18–24 mois	Protection maintenue au-delà de 24 mois
Coût estimé par dose	9–10 USD	3–4 USD
Recommandation OMS	Octobre 2021	Octobre 2023

6.1.3. Anticorps monoclonaux anti-CSP.

La protéine CSP, en plus d'être la cible des nouveaux vaccins cités précédemment, est également l'objet du développement d'un anticorps monoclonal. Cette protéine, présente à la surface des sporozoïtes est indispensable à la motilité parasitaire et à l'invasion des hépatocytes, étape préalable à la phase sanguine responsable de la symptomatologie clinique. Les anticorps monoclonaux anti-CSP agissent en neutralisant les sporozoïtes avant leur passage dans le foie.(94)

L'anticorps humain CIS43LS, produit par biotechnologie, dérivé d'un anticorps ciblant un épitope conservé de la région jonctionnelle de CSP, a fait l'objet d'un essai clinique de phase 2 conduit au Mali. Administré en perfusion intraveineuse unique au début de la saison de transmission, il a démontré une efficacité protectrice significative

contre l'infection à *P. falciparum* pendant six mois. À la dose de 40 mg/kg, l'efficacité estimée atteignait 88,2 % par rapport au placebo, avec un profil de tolérance jugé acceptable. Ces résultats apportent un espoir solide en faveur d'une immunisation passive prolongée comme outil complémentaire aux mesures classiques de lutte antipaludique.(95)

Concernant le mode d'action, les anticorps anti-CSP neutralisent les sporozoïtes en empêchant ces derniers de traverser les sinusoides hépatiques et à envahir les hépatocytes. Des travaux expérimentaux ont montré que certains anticorps, tels que L9, se lient préférentiellement aux répétitions mineures NVDP de CSP et induisent une neutralisation efficace *in vivo*, notamment par inhibition de la traversée hépatocytaire mais aussi en altérant la structure des sporozoïtes. Ces résultats laissent penser que certaines régions antigéniques, non incluses dans les vaccins actuels comme RTS,S, pourraient représenter des cibles optimales pour les approches de nouvelle génération de vaccins.(94)

Ainsi, les anticorps monoclonaux anti-CSP représentent une stratégie innovante de prophylaxie saisonnière ou ciblée, particulièrement pertinente pour les populations à haut risque (enfants, femmes enceintes) ou les voyageurs. Leur efficacité élevée et leur durée d'action prolongée ouvrent des perspectives importantes dans les stratégies d'élimination du paludisme.(94)

6.2. Approches biologiques innovantes.

En plus des développements de vaccins, on peut également constater l'émergence d'autres approches biologiques novatrices et très prometteuse. C'est le cas notamment de l'utilisation de moustiques stériles ou encore de la technologie génétique du gène drive. En plus d'être porteuses d'espoirs, ces techniques permettent également de répondre à des problématiques écologiques, avec notamment la pollution environnementale causée par les insecticides conventionnels.

6.2.1. Utilisation de moustiques stériles.

La technique des insectes stériles (TIS) constitue une approche biologique novatrice dans la lutte contre les moustiques vecteurs du paludisme, notamment ceux du genre *Anopheles*. Ce procédé repose sur la libération massive de mâles stérilisés, généralement par irradiation ionisante ou par modification génétique ciblée, dans les zones où la transmission est active. Lorsqu'ils s'accouplent avec des femelles sauvages, ces mâles stériles ne produisent aucune descendance viable, ce qui conduit, après plusieurs générations, à une diminution progressive de la population locale de moustiques. Contrairement aux insecticides chimiques, cette méthode présente l'avantage d'être écologiquement sélective, non polluante et non toxique pour les autres espèces, tout en réduisant le risque de résistance physiologique au sein des populations de moustiques.(96)

Sur le plan technique, la TIS s'inscrit dans une approche intégrée de lutte biologique compatible avec les stratégies de lutte antivectorielle. Les mâles sont généralement stérilisés par irradiation gamma ou rayons X à des doses qui conservent leur capacité d'accouplement, puis relâchés de manière ciblée et répétée sur plusieurs semaines. Des versions plus récentes utilisent des moustiques génétiquement modifiés portant des gènes létaux conditionnels, qui provoquent la mort des descendants avant leur maturité. Des projets pilotes ont montré des résultats encourageants : au Soudan et au Burkina Faso, les populations locales d'*Anopheles arabiensis* ont été réduites de plus de 90 % après quelques cycles de libération.(97)

L'intérêt majeur de cette approche réside dans sa sélectivité biologique : seuls les moustiques cibles sont affectés, sans impact sur les pollinisateurs ni sur les chaînes alimentaires locales. De plus, l'absence de produits chimiques élimine les risques de pollution environnementale et de résistance croisée, problématiques courantes avec les insecticides conventionnels. Cependant, le succès opérationnel de la TIS dépend de plusieurs conditions : la production à grande échelle de moustiques mâles compétitifs, la synchronisation avec le cycle naturel de reproduction, et la collaboration communautaire pour garantir l'acceptabilité sociale des lâchers massifs d'insectes. Des efforts de coordination internationale, notamment sous l'égide de l'OMS, de la FAO et de l'Agence internationale de l'énergie atomique, visent à renforcer les

capacités africaines dans ce domaine et à adapter cette technologie aux espèces d'*Anopheles* vectrices du paludisme.(96,97)

Plus récemment, des recherches ont combiné la TIS avec d'autres approches biologiques, comme l'infection des moustiques par la bactérie *Wolbachia*. Cette bactérie augmente sa propagation en modifiant la reproduction de son hôte. Son objectif évolutif est simple : favoriser les femelles infectées, car elles seules transmettent la bactérie. *Wolbachia* modifie les chromosomes du spermatozoïde pendant la spermatogenèse ; si l'ovocyte ne contient pas la même souche de *Wolbachia*, il ne peut pas corriger cette modification et cela conduit donc à l'échec du développement embryonnaire. En définitive, un mâle infecté et une femelle non infectée donneront un embryon non viable, tandis qu'une femelle infectée donnera dans tous les cas un embryon viable. En pratique, ce constat biologique est exploité sur le terrain par le relâcher de mâles infectés par *Wolbachia*. Ces mâles, en s'accouplant avec des femelles sauvages non infectées, induisent des échecs reproductifs, ce qui permet de réduire progressivement la population de moustiques, et donc de limiter les piqûres et la transmission du paludisme. Par ailleurs, une seconde stratégie consiste à introduire *Wolbachia* chez les femelles moustiques afin de favoriser sa transmission dans la population. Dans ce cas, la bactérie ne vise pas à réduire directement la population, mais à diminuer la capacité vectorielle des moustiques.(98,99) En effet, l'infection par *Wolbachia* perturbe le développement de *Plasmodium falciparum* en stimulant le système immunitaire du moustique et en modifiant certains tissus clés, notamment l'intestin, empêchant ainsi la maturation des formes sexuées du parasite. Ainsi, deux approches complémentaires peuvent être distinguées : l'une visant la diminution des populations de moustiques par incompatibilité cytoplasmique, l'autre cherchant à bloquer la transmission du parasite en rendant les moustiques résistants à l'infection.(98,99) Cette innovation, actuellement testée au Burkina Faso et en Tanzanie, pourrait permettre à terme de supprimer durablement certaines populations d'*Anopheles gambiae*, tout en limitant la propagation de souches résistantes. Si ces méthodes atteignent une échelle opérationnelle, elles pourraient représenter une révolution dans la lutte biologique contre le paludisme sur le continent africain, en complément des mesures existantes de prévention et de traitement.(100)

6.2.2. Le gène drive.

La technologie du gène drive, ou forçage génétique, est une approche de modification héréditaire ciblée visant à accélérer la propagation d'un gène spécifique au sein d'une population naturelle, même si ce gène confère un désavantage sélectif. Son principe repose sur l'utilisation du système CRISPR-Cas9, un outil de génie génétique permettant de couper et copier un segment d'ADN spécifique dans le génome des organismes vivants (**Figure 18**). Lorsqu'un moustique porteur d'un gène drive s'accouple avec un individu sauvage, le gène modifié est copié automatiquement sur l'autre chromosome, garantissant sa transmission à près de 100 % de la descendance, contre moins de 50 % dans une reproduction classique mendélienne (**Figure 18**). Cette propriété unique permet à la modification de se diffuser rapidement dans la population entière, en seulement quelques générations (**Figure 18**). Dans le cas du paludisme, les chercheurs exploitent cette technologie pour introduire des gènes capables de rendre les moustiques résistants à l'infection par *P. falciparum* ou de réduire leur fertilité, conduisant ainsi à un effondrement contrôlé de la population vectrice.(101)

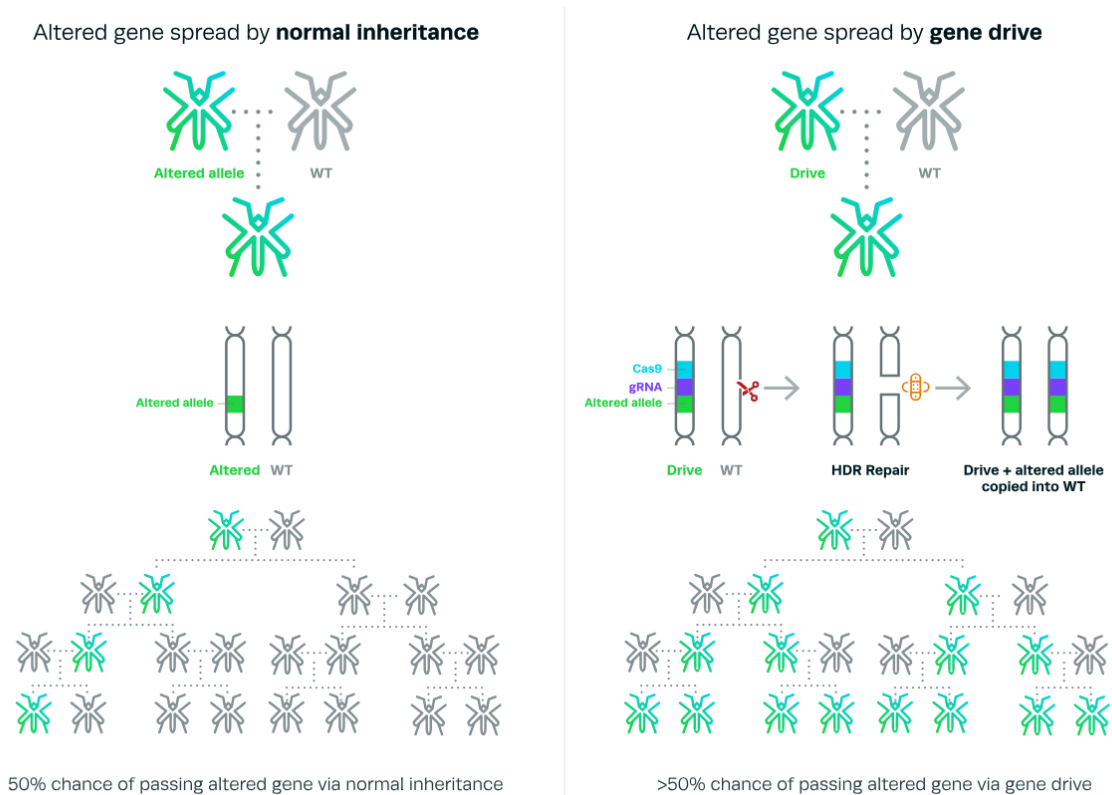


Figure 18 : schéma comparatif entre une transmission génétique classique et une transmission génétique via la technologie gène drive.(102)

Deux principales stratégies de gène drive sont actuellement explorées :

- Les “suppression drives”, destinés à réduire la fertilité ou la capacité de reproduction des moustiques (notamment par destruction des gènes femelles essentiels à la reproduction) ;
- Les “modification drives”, visant à introduire des gènes de résistance au parasite du paludisme chez les moustiques *Anopheles*.

L'un des projets les plus avancés dans ce domaine est celui de l'initiative Target Malaria, consortium scientifique financé par la Fondation Bill & Melinda Gates. Les chercheurs y développent des moustiques *Anopheles gambiae* porteurs d'un gène drive qui stérilise les femelles en altérant le gène doublesex. Ce gène est indispensable au développement sexuel des moustiques. Il est l'élément final qui déclenche l'expression des caractères sexuels mâles ou femelles, Il ne détermine pas le sexe chromosomique (XX ou XY), mais il oriente le programme de développement sexuel. Le but est donc de cibler spécifiquement la version femelle du gène dsx afin de perturber son fonctionnement. Une fois le gène altéré, les femelles homozygotes ne développeront plus correctement leurs organes reproducteurs et deviendront ainsi stériles, tandis que les mâles resteront fertiles.(101) Des essais confinés réalisés en laboratoire ont montré que cette modification pouvait entraîner l'effondrement complet d'une population de moustiques en moins de 10 générations.(101)

Le principal atout du gène drive est sa capacité d'auto-propagation : une seule libération d'un nombre limité d'individus modifiés peut suffire à transformer ou réduire une population entière, sans intervention répétée ni recours à des insecticides. Cette technologie présente donc un potentiel considérable pour la santé publique en Afrique subsaharienne, où les moustiques *Anopheles gambiae* et *Anopheles arabiensis* demeurent les principaux vecteurs de *P. falciparum*. De plus, contrairement aux approches chimiques, le gène drive n'induit pas de pollution environnementale et peut être conçu de manière ciblée, limitant ainsi les impacts sur les autres espèces de moustiques. Il pourrait constituer, à long terme, une solution complémentaire durable

aux mesures existantes, notamment dans les zones où les moustiques ont développé une résistance aux insecticides.(103)

Malgré son potentiel, la technologie du gène drive soulève d'importants défis éthiques, écologiques et réglementaires. Les principaux risques concernent :

- La propagation incontrôlée du gène modifié au-delà des zones cibles ;
- Les effets écologiques imprévisibles liés à la disparition d'une espèce clé dans les chaînes alimentaires locales ;
- La résistance génétique éventuelle, due à des mutations neutralisant le mécanisme de forçage.

L'OMS et la Convention sur la diversité biologique appellent donc à un cadre international strict avant tout essai en milieu ouvert. Les essais de terrain actuels, menés par Target Malaria au Burkina Faso et en Ouganda, se limitent pour l'instant à des étapes de confinement biologique et à des libérations de moustiques non porteurs du gène drive, destinées à étudier leur écologie et leur acceptabilité sociale.(103)

6.3 Les différents partenariats internationaux.

Malgré les progrès enregistrés au cours des deux dernières décennies, le développement de vaccins, ou encore les innovations biologiques récentes, le paludisme reste l'une des maladies infectieuses les plus meurtrières dans le monde. Selon les estimations de l'OMS, plus de 240 millions de cas sont recensés chaque année, dont plus de 95 % surviennent en Afrique subsaharienne. Depuis le début des années 2000, plusieurs partenariats mondiaux structurants ont été mis en place pour coordonner les efforts, mobiliser les financements et harmoniser les stratégies nationales de lutte. On y retrouve tous types d'organismes : les institutions multilatérales, les États, les organisations non gouvernementales mais également le secteur privé. Ces initiatives visent à renforcer les systèmes de santé, améliorer l'accès aux traitements, soutenir la recherche vaccinale et génétique, et favoriser le partage de données épidémiologiques entre pays.(75)

Parmi les principaux acteurs internationaux on retrouve évidemment l'OMS, qui, à travers son Programme mondial de lutte contre le paludisme (GMP), joue un rôle de chef de file stratégique. Elle élabore les normes et lignes directrices internationales,

supervise la mise en œuvre du Plan d'action mondial contre le paludisme (GTS 2021–2030), et soutient les pays dans le suivi épidémiologique et la gestion des résistances. L'OMS collabore également avec les agences régionales (OMS Afrique) pour accompagner les programmes nationaux, comme ceux du Burkina Faso, du Nigeria et du Mozambique, dans le déploiement des vaccins RTS,S et R21.(75,93)

L'OMS, accompagné de L'UNICEF, du PNUD (programme des nations unies pour le développement), et de la banque mondiale, sont à l'initiative de la création d'un partenariat : le *Roll Back Malaria* (RBM). Il s'agit d'une coalition mondiale rassemblant plus de 500 partenaires institutionnels et associatifs. Son rôle est de coordonner les actions opérationnelles, de mobiliser les ressources techniques et financières, et de renforcer la sensibilisation communautaire autour du paludisme. L'une de ses principales contributions récentes est la campagne "*Zero Malaria Starts with Me*", lancée en 2018 et adoptée par plus de vingt-cinq pays africains. Cette initiative vise à soutenir l'engagement politique des États, à mobiliser la société civile et à promouvoir la responsabilité communautaire dans l'élimination du paludisme.(104)

On trouve ensuite le Fonds mondial (*Global Fund*) qui représente aujourd'hui la principale source de financement international pour la lutte antipaludique. Entre 2002 et 2023, il a investi plus de 17 milliards de dollars US dans des programmes de prévention, de traitement et de recherche dans plus de 100 pays. Grâce à son soutien, plus de 280 millions de moustiquaires imprégnées d'insecticide ont été distribuées, et des millions d'enfants ont eu accès à des traitements CTA gratuits. Le Fonds mondial finance également la formation du personnel de santé, la surveillance entomologique et la modernisation des infrastructures diagnostiques. Les interventions financées par le Fonds mondial ont permis, selon ses rapports annuels, de réduire de près de moitié la mortalité palustre mondiale depuis 2000.(105)

La lutte antipaludique bénéficie également d'une forte implication de partenariats scientifiques internationaux dédiés à la recherche et au développement. On parle par exemple du Target Malaria, il s'agit d'un consortium d'instituts de recherches et d'universités regroupant des chercheurs africains, américains et européens travaillant notamment sur les technologies de forçage génétique appliquées à *Anopheles gambiae*. On peut également mentionner la *PATH Malaria Vaccine Initiative* (MVI), partenaire du développement du vaccin RTS,S en collaboration avec le laboratoire

GSK ; ou encore *Medicines for Malaria Venture* (MMV), organisation à but non lucratif basée à Genève, qui coordonne la recherche de nouveaux antipaludiques efficaces contre les souches résistantes. Ces partenariats favorisent le transfert de compétences vers les laboratoires africains et la mise en réseau des capacités régionales de recherche, contribuant ainsi à l'émergence d'une expertise scientifique endogène sur le continent.(88,90)

Au-delà des soutiens extérieurs, l'Afrique joue désormais un rôle moteur dans la gouvernance de la lutte antipaludique. L'Union africaine, à travers le Cadre continental pour l'élimination du paludisme (2021–2030), a fixé des objectifs ambitieux de réduction de 90 % de la mortalité palustre à l'horizon 2030. L'*African Leaders Malaria Alliance* (ALMA), créée en 2009, regroupe les chefs d'État et de gouvernement africains autour d'une approche politique unifiée reposant sur le suivi des indicateurs de performance et la responsabilisation des États. Par ailleurs, la constitution de réseaux de recherche régionaux (Institut Pasteur de Dakar, Ifakara Health Institute, Noguchi Memorial Institute for Medical Research, etc...) participe au renforcement des capacités locales dans les domaines de l'entomologie, de la pharmacologie et de l'immunologie.(106,107)

L'efficacité de ces partenariats repose sur leur capacité d'articulation entre les niveaux local, national et international. La lutte contre le paludisme ne se limite plus à la simple réduction de la transmission, elle s'inscrit désormais dans une logique de santé publique intégrée, associant prévention, innovation, financement et gouvernance sanitaire. L'alignement des programmes nationaux sur les objectifs mondiaux de la Stratégie technique 2021–2030 de l'OMS et sur les Objectifs de développement durable (ODD), notamment l'ODD n°3 (« Permettre à tous de vivre en bonne santé »), illustre cette volonté de cohérence. L'avenir de la lutte antipaludique dépendra de la pérennité des financements internationaux, de la valorisation des expertises africaines et d'une intégration équilibrée entre interventions biomédicales et approches communautaires. Les partenariats actuels, en conjuguant innovation scientifique, solidarité financière et leadership politique, constituent ainsi la clé d'une stratégie mondiale visant l'élimination durable du paludisme.(45,108)

VII. Conclusion

Le paludisme demeure, en Afrique subsaharienne, l'un des principaux déterminants de morbidité et de mortalité, malgré les progrès considérables enregistrés depuis deux décennies. La région concentre à elle seule plus de 95 % des cas et des décès mondiaux, illustrant la persistance d'un fardeau sanitaire et socio-économique majeur. La prise en charge du paludisme dans cette zone ne peut être appréhendée sous un angle unique, elle s'inscrit dans une dynamique multidimensionnelle, à l'interface entre la recherche scientifique, la santé publique et la gouvernance internationale.

Sur le plan thérapeutique, la diffusion des thérapies combinées à base d'artémisinine a profondément modifié la prise en charge curative, en réduisant de manière significative la mortalité palustre infantile. Cependant, l'émergence de résistances aux antipaludiques, observée dans certaines régions d'Afrique, met en évidence la nécessité d'une adaptation continue des protocoles thérapeutiques. Dans ce contexte, les innovations pharmaceutiques telles que l'encapsulation de l'artémisinine ou le développement de formes injectables à libération prolongée ouvrent des perspectives prometteuses pour améliorer l'efficacité et l'observance du traitement.(28,44,64,66)

La prophylaxie se dresse également comme une composante essentielle des stratégies de santé publique, articulant chimioprophylaxie et prévention comportementale. Le rôle du pharmacien d'officine s'avère central dans cette dynamique, tant en Afrique qu'en France : en assurant le conseil, la dispensation raisonnée et la sensibilisation des populations, il constitue un acteur pivot du dispositif de prévention. De même, la reconnaissance progressive des médecines traditionnelles africaines, soutenue par des études cliniques et ethnopharmacologiques, souligne l'importance de valoriser un savoir thérapeutique local dans le respect des exigences scientifiques modernes.(51–53,72)

La lutte contre le vecteur demeure, quant à elle, un pilier indissociable de la stratégie antipaludique. Les approches traditionnelles telles que les moustiquaires imprégnées, la pulvérisation intra-domiciliaire, ou également la gestion des eaux stagnantes trouvent aujourd'hui un prolongement dans des stratégies biologiques

innovantes comme l'utilisation de moustiques stériles, l'introduction de gènes drive ou encore l'exploitation de bactéries symbiotiques comme *Wolbachia*. Ces technologies, bien qu'encore expérimentales, traduisent un changement de paradigme vers une lutte génétique et écologique du paludisme, complémentaire des méthodes conventionnelles.(79,100)

L'avènement des vaccins RTS,S/AS01 et R21/Matrix-M constitue une étape historique. Leur déploiement progressif en Afrique marque la première concrétisation d'une prophylaxie immunologique efficace contre *P. falciparum*. S'ils ne garantissent pas une immunité complète, ces vaccins participent néanmoins à une réduction significative des formes graves et renforcent l'arsenal préventif disponible. Associés à la chimioprophylaxie et aux interventions vectorielles, ils incarnent la transition vers une prévention intégrée du paludisme.(86,91)

Enfin, la lutte contre le paludisme en Afrique subsaharienne ne peut se concevoir sans l'appui de partenariats internationaux structurants. Les efforts conjugués de l'OMS, du Fonds mondial, du partenariat Roll Back Malaria, des programmes de recherche tels que PATH, MMV ou Target Malaria, et des institutions régionales africaines comme l'Union africaine et l'ALMA, témoignent d'une volonté commune d'éradication fondée sur la coopération scientifique, technique et politique. Ces collaborations favorisent non seulement le transfert de technologies, mais aussi le renforcement des capacités locales et le leadership africain dans la gouvernance sanitaire. (104)

Ainsi, la prise en charge du paludisme en Afrique subsaharienne repose désormais sur une approche intégrée, multidisciplinaire et partenariale, où les avancées scientifiques s'articulent avec la mobilisation communautaire et la solidarité internationale. Les progrès récents, tant thérapeutiques que préventifs, laissent entrevoir une réduction durable du fardeau palustre, à condition que la vigilance, la coordination et l'investissement soient maintenus. L'enjeu pour les décennies à venir réside dans la transition d'une logique de contrôle à une véritable dynamique d'élimination, portée par des systèmes de santé renforcés, des politiques publiques cohérentes et une appropriation africaine des solutions de demain.

VIII. Références bibliographiques.

1. CDC. Malaria [Internet]. 2024 [cité 21 janv 2025]. About Malaria. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/malaria/about/index.html>
2. Malaria [Internet]. [cité 21 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/health-topics/malaria>
3. Fact sheet about malaria [Internet]. [cité 21 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
4. Crawley J, Chu C, Mtove G, Nosten F. Malaria in children. The Lancet. 24 avr 2010;375(9724):1468-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60447-3 PubMed PMID: 20417858.
5. ResearchGate [Internet]. [cité 7 déc 2025]. Reported global distributions of *P. malariae* and *P. ovale* spp. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Reported-global-distributions-of-P-malariae-and-P-ovale-spp_fig1_360352914
6. Argy N, Houzé S. Épidémiologie et cycle parasitaire d'un fléau mondial, le paludisme. Actualités Pharmaceutiques. 1 mars 2018;57(574):18-20. doi:10.1016/j.actpha.2018.01.004
7. 21P82.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2025]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4855/21P82.pdf?sequence=1>
8. Cycle de vie du *Plasmodium falciparum* (Source : Bousema & Drakeley, 2011) | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 27 avr 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Cycle-de-vie-du-Plasmodium-falciparum-Source-Bousema-Drakeley-2011_fig2_337824172
9. Pablo Y. Rapport 2025 sur le paludisme dans le monde. Target Malaria [Internet]. 4 déc 2025 [cité 20 mai 2026]. Disponible sur: <https://targetmalaria.org/fr/latest/actus/rapport-2025-sur-le-paludisme-dans-le-monde/>
10. Paludisme [Internet]. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
11. Paludisme contracté pendant le voyage: lieux probables d'infection signalés par les voyageurs à destination de l'UE/EEE [Internet]. 2024 [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/malaria/surveillance-and-disease-data/malaria-contracted-during-travel>
12. World malaria report 2022 [Internet]. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>
13. <https://www.passeportsante.net/> [Internet]. 2012 [cité 15 mars 2025]. Paludisme (malaria) : les personnes et facteurs de risque. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=paludisme-pm-personnes-a-risque>
14. CNR du paludisme [Internet]. [cité 15 mars 2025]. Accès graves. Disponible sur: <https://cnr-paludisme.fr/activites-dexpertise/acces-graves/>

15. 123804.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.santetropicale.com/Resume/123804.pdf>
16. Neveu N. Une complication majeure du paludisme: le neuropaludisme.
17. 10M268.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2025]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/9230/10M268.pdf?sequence=1>
18. Paludisme et grossesse · devsante.org [Internet]. [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/paludisme-et-grossesse/>
19. Bourée P, Bisaro F, Couzigou C. Paludisme et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires. 1 mai 2008;2008(402):63-70. doi:10.1016/S1773-035X(08)71785-4
20. pinel.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: <https://anofel.net/images/accreditation/bibliographie/pinel.pdf>
21. palu_abc.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: https://anofel.net/images/accreditation/bibliographie/palu_abc.pdf
22. Fréquence médicale [Internet]. [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.frequence medicale.com/maladie/1099-Paludisme-la-fievre-exotique-qui-complice-les-vacances>
23. houze_tdr_paludisme.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: https://societe-mts.fr/wp-content/uploads/2020/05/houze_tdr_paludisme.pdf
24. Siala E, Abdallah RB, Bouratbine A, Aoun K. ACTUALITES DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME CURRENT BIOLOGICAL DIAGNOSIS OF MALARIA. 2010.
25. World Malaria Report 2022. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2022. 1 p.
26. Berry A, Iriart X, Magnaval JF. Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. Revue Francophone des Laboratoires. 1 nov 2009;2009(416):65-70. doi:10.1016/S1773-035X(09)70252-7
27. Siala E, Abdallah RB, Bouratbine A, Aoun K. ACTUALITES DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME CURRENT BIOLOGICAL DIAGNOSIS OF MALARIA. 2010.
28. Sondo P. Etude de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques de première intention et du rôle de son polymorphisme dans la symptomatologie du paludisme au Burkina.
29. 18M325.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/14054/18M325.pdf>
30. Tankeshwar A. Microbe Online [Internet]. 2015 [cité 30 mars 2025]. Quantitative Buffy Coat (QBC) Test • Microbe Online. Disponible sur: <https://microbeonline.com/quantitative-buffy-coat-qbc-test-principle-method-analysis/>
31. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. Nucleic Acids Res. 15 juin 2000;28(12):E63. doi:10.1093/nar/28.12.e63 PubMed PMID: 10871386; PubMed Central PMCID: PMC102748.

32. SNG-599_guide_national_diagnostic_biologique_paludisme_version_finale.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://malariaportal.org/sites/default/files/2023-10/SNG-599_guide_national_diagnostic_biologique_paludisme_version_finale.pdf
33. Douine M. Epidémiologie du paludisme chez les personnes travaillant sur des sites d'orpaillage illégal en Guyane: Quels enjeux pour la santé publique?
34. Hardinge P, Murray JAH. Reduced False Positives and Improved Reporting of Loop-Mediated Isothermal Amplification using Quenched Fluorescent Primers. *Sci Rep*. 14 mai 2019;9(1):7400. doi:10.1038/s41598-019-43817-z
35. eurartesim-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/eurartesim-epar-product-information_fr.pdf
36. Résumé des caractéristiques du produit - RIAMET 20 mg/120 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65574434&typedoc=R>
37. Artemether [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/artemether>
38. Résumé des caractéristiques du produit - MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61638010&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
39. Quinine et dérivés quinidiques [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinine-et-derives-quinidiques>
40. 21M69.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4600/21M69.pdf?sequence=1>
41. Gairard P. *Artemisia* et paludisme : une phytothérapie controversée.
42. Gansané A. [No title found]. *Bull Soc Pathol Exot*. 2009;102(1):31. doi:10.3185/pathexo3235
43. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *The Lancet*. 27 août 2005;366(9487):717-25. doi:10.1016/S0140-6736(05)67176-0 PubMed PMID: 16125588.
44. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 31 mars 2025]. Recommandations Paludisme : traitement. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/paludisme-traitement-1845.html>
45. World malaria report 2023 [Internet]. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>
46. SPE - Société de Pathologie Exotique [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: <https://pathexo.societe-mtsi.fr/index.php.html>
47. Engagement-du-secteur-prive-dans-la-lutte-contre-le-paludisme-au-Senegal-Focus-sur-I-CONS-_V1-.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.speakupafrica.org/wp->

content/uploads/2023/12/Engagement-du-secteur-prive-dans-la-lutte-contre-le-paludisme-au-Senegal-Focus-sur-l-CONS-_V1-.pdf

48. PNLP-Mali | Programme National de Lutte contre le Paludisme du Mali [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: <https://pnlp.ml/>
49. UNICEF Burkina Faso | UNICEF [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.unicef.org/burkinafaso/>
50. Willcox M, Benoit-Vical F, Fowler D, Bourdy G, Burford G, Giani S, et al. Do ethnobotanical and laboratory data predict clinical safety and efficacy of anti-malarial plants? *Malaria Journal*. 15 mars 2011;10(1):S7. doi:10.1186/1475-2875-10-S1-S7
51. Tcheghebe O, Tatong F, Seukep AJ, Kamga J, Justin N. Ethnobotanic survey of medicinal plants used for malaria therapy in western Cameroon. *Journal of Medicinal Plants Studies*. 23 avr 2016;248:248-58.
52. Asase A, Oteng-Yeboah AA, Odamtten GT, Simmonds MSJ. Ethnobotanical study of some Ghanaian anti-malarial plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 3 juin 2005;99(2):273-9. doi:10.1016/j.jep.2005.02.020
53. Dike IP, Obembe OO, Adebisi FE. Ethnobotanical survey for potential anti-malarial plants in south-western Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology*. 18 déc 2012;144(3):618-26. doi:10.1016/j.jep.2012.10.002
54. Cimanga K, De Bruyne T, Pieters L, Vlietinck AJ, Turger CA. In vitro and in vivo antiplasmodial activity of cryptolepine and related alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta*. *J Nat Prod*. juill 1997;60(7):688-91. doi:10.1021/np9605246 PubMed PMID: 9249972.
55. Challand S, Willcox M. A Clinical Trial of the Traditional Medicine *Vernonia amygdalina* in the Treatment of Uncomplicated Malaria. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 1 nov 2009;15(11):1231-7. doi:10.1089/acm.2009.0098
56. Umar MB, Ogbadoyi EO, Ilumi JY, Salawu OA, Tijani AY, Hassan IM. Antiplasmodial Efficacy Of Methanolic Root And Leaf Extracts Of. 2013.
57. Graz B, Willcox ML, Diakite C, Falquet J, Dackuo F, Sidibe O, et al. Argemone mexicana decoction versus artesunate-amodiaquine for the management of malaria in Mali: policy and public-health implications. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. janv 2010;104(1):33-41. doi:10.1016/j.trstmh.2009.07.005
58. Ogwang P, Ogwal J, Kasasa S, Olila D, Ejobi F, Kabasa D, et al. Artemisia Annua L. Infusion Consumed Once a Week Reduces Risk of Multiple Episodes of Malaria: A Randomised Trial in a Ugandan Community. *Trop J Pharm Res*. 10 oct 2012;11(3):445-53. doi:10.4314/tjpr.v11i3.14
59. Liu NQ, Van der Kooy F, Verpoorte R. *Artemisia afra*: A potential flagship for African medicinal plants? *South African Journal of Botany*. 1 avr 2009;75(2):185-95. doi:10.1016/j.sajb.2008.11.001
60. African Traditional Medicine Day 2022 | WHO | Regional Office for Africa [Internet]. 2025 [cité 13 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/regional-director/speeches-messages/african-traditional-medicine-day-2022>

61. Danis M, Mouchet J, Ambroise-Thomas P, éditeurs. Paludisme. Paris: Ellipses; 1991. 240 p. (Universités francophones).
62. Vanheer LN. Transmissibility and antimalarial resistance in human malaria parasite *Plasmodium falciparum* in Mali [doctoral] [Internet]. London School of Hygiene & Tropical Medicine; 2024 [cité 28 sept 2025]. Disponible sur: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4674891/> doi:10.17037/PUBS.04674891
63. Mok S, Ashley EA, Ferreira PE, Zhu L, Lin Z, Yeo T, et al. Population transcriptomics of human malaria parasites reveals the mechanism of artemisinin resistance. *Science*. 23 janv 2015;347(6220):431-5. doi:10.1126/science.1260403 PubMed PMID: 25502316; PubMed Central PMCID: PMC5642863.
64. Egwu CO, Pério P, Augereau JM, Tsamesidis I, Benoit-Vical F, Reybier K. Resistance to artemisinin in falciparum malaria parasites: A redox-mediated phenomenon. *Free Radic Biol Med*. 1 févr 2022;179:317-27. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.016 PubMed PMID: 34416340.
65. Straimer J, Gnädig NF, Witkowski B, Amaratunga C, Duru V, Ramadani AP, et al. Drug resistance. K13-propeller mutations confer artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* clinical isolates. *Science*. 23 janv 2015;347(6220):428-31. doi:10.1126/science.1260867 PubMed PMID: 25502314; PubMed Central PMCID: PMC4349400.
66. (PDF) Impact of Nanoparticle-Encapsulated Artemisinin Versus Standard Artemisinin on Parasite Clearance in Severe Malaria: A Review [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/395717248_Impact_of_Nanoparticle-Encapsulated_Artemisinin_Versus_Standard_Artemisinin_on_Parasite_Clearance_in_Severe_Malaria_A_Review
67. Preparation of the nanostructured lipid carriers of artemisinin and its pharmacokinetic evaluation | Request PDF. ResearchGate. 6 août 2025. doi:10.5246/jcps.2017.03.018
68. Devarajan PV, Rustomjee MT. The potential of a high efficacy single shot injection of artemisinin combination for effective antimalarial therapy. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 25 sept 2025;1-4. doi:10.1080/17425247.2025.2565416
69. Putra GS, Sulistyowaty MI, Yahmin Y, Sumari S, Retnosari R, Marfu'ah S, et al. In silico and in vitro antimalarial activity evaluation of eugenol's transformation products against *Plasmodium falciparum* strain 3D7 using the Trager and Jensen method. *J Pharm Pharmacogn Res*. 1 avr 2025;13(s1):S347-70. doi:10.56499/jppres24.2286_13.s1.347
70. Mina PR, Kumar S, Agarwal K, Kumar R, Pal A, Tandon S, et al. 4-chloro eugenol interacts synergistically with artesunate against drug resistant *P. falciparum* inducing oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 mai 2021;137:111311. doi:10.1016/j.biopha.2021.111311
71. Liu KC, Yang SL, Roberts MF, Elford BC, Phillipson JD. Antimalarial activity of *Artemisia annua* flavonoids from whole plants and cell cultures. *Plant Cell Rep*. nov 1992;11(12):637-40. doi:10.1007/BF00236389 PubMed PMID: 24213368.
72. Recommandations sanitaires 2025 aux voyageurs [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1439>

73. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 11 oct 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/63307856/extrait#4.2._Posologie_et_mode_d_administration
74. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 11 oct 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/65999556/extrait#tab-rcp>
75. WHO guidelines for malaria [Internet]. [cité 11 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>
76. Ulibarri G, Betanzos A, Betanzos M, Rojas JJ. Preliminary results on the control of *Aedes* spp. in a remote Guatemalan community vulnerable to dengue, chikungunya and Zika virus: community participation and use of low-cost ecological ovillantas for mosquito control. *F1000Res*. 2016;5:598. doi:10.12688/f1000research.8461.3 PubMed PMID: 28105304; PubMed Central PMCID: PMC5225411.
77. USING DRONES IN THE FIGHT AGAINST MALARIA IN RWANDA – CHARIS UAS [Internet]. [cité 13 oct 2025]. Disponible sur: <https://charisuas.com/2023/07/06/using-drones-in-the-fight-against-malaria-in-rwanda/>
78. Bravo A, Gill SS, Soberón M. Mode of action of *Bacillus thuringiensis* Cry and Cyt toxins and their potential for insect control. *Toxicon*. 15 mars 2007;Insecticidal Toxins and their Potential for Insect Pest Control49(4):423-35. doi:10.1016/j.toxicon.2006.11.022
79. Flores HA, O'Neill SL. Controlling vector-borne diseases by releasing modified mosquitoes. *Nat Rev Microbiol*. août 2018;16(8):508-18. doi:10.1038/s41579-018-0025-0 PubMed PMID: 29777177; PubMed Central PMCID: PMC7612058.
80. Gomes FM, Barillas-Mury C. Infection of anopheline mosquitoes with *Wolbachia*: Implications for malaria control. *PLOS Pathogens*. 15 nov 2018;14(11):e1007333. doi:10.1371/journal.ppat.1007333
81. Amaka JI, MacLeod E, Picozzi K, Fyfe J, Ezenyi IC, Ijaiya IS, et al. Issues associated with malaria self-medication in sub-Saharan Africa: A systematic literature review and meta-analysis. *Malariaworld J*. 4 sept 2025;16:16. doi:10.5281/zenodo.17054133 PubMed PMID: 40949058; PubMed Central PMCID: PMC12424091.
82. Feeney AJ, Goad JA, Flaherty GT. Global perspective of the risks of falsified and counterfeit medicines: A critical review of the literature. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 1 sept 2024;61:102758. doi:10.1016/j.tmaid.2024.102758
83. archive_bm45-08-terg_report_en.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: https://archive.theglobalfund.org/media/10975/archive_bm45-08-terg_report_en.pdf
84. fichier_joint_152 [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: https://www.pnlpotedivoire.org/fichiers_uploades/2023/06/fichier_joint_152
85. President's Malaria Initiative: Côte d'Ivoire - Malaria Operational Plan FY 2023 - Côte d'Ivoire | ReliefWeb [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://reliefweb.int/report/cote-divoire/presidents-malaria-initiative-cote-divoire-malaria-operational-plan-fy-2023>

86. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet*. 4 juill 2015;386(9988):31-45. doi:10.1016/S0140-6736(15)60721-8 PubMed PMID: 25913272.
87. Draper SJ, Sack BK, King CR, Nielsen CM, Rayner JC, Higgins MK, et al. Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. *Cell Host Microbe*. 11 juill 2018;24(1):43-56. doi:10.1016/j.chom.2018.06.008 PubMed PMID: 30001524; PubMed Central PMCID: PMC6054918.
88. Sinnis P, Fidock DA. The RTS,S vaccine—a chance to regain the upper hand against malaria? *Cell*. 3 mars 2022;185(5):750-4. doi:10.1016/j.cell.2022.01.028 PubMed PMID: 35245476.
89. Olotu A, Fegan G, Wambua J, Nyangweso G, Leach A, Lievens M, et al. Seven-Year Efficacy of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine among Young African Children. *N Engl J Med*. 30 juin 2016;374(26):2519-29. doi:10.1056/NEJMoa1515257 PubMed PMID: 27355532; PubMed Central PMCID: PMC4962898.
90. WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk [Internet]. [cité 20 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
91. Dattoo MS, Natama HM, Somé A, Bellamy D, Traoré O, Rouamba T, et al. Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 déc 2022;22(12):1728-36. doi:10.1016/S1473-3099(22)00442-X PubMed PMID: 36087586.
92. Dattoo MS, Dicko A, Tinto H, Ouédraogo JB, Hamaluba M, Olotu A, et al. Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 10 févr 2024;403(10426):533-44. doi:10.1016/S0140-6736(23)02511-4 PubMed PMID: 38310910.
93. WHO recommends R21/Matrix-M vaccine for malaria prevention in updated advice on immunization [Internet]. [cité 20 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization>
94. Wang LT, Pereira LS, Flores-Garcia Y, O'Connor J, Flynn BJ, Schön A, et al. A potent anti-malarial human monoclonal antibody targets circumsporozoite protein minor repeats and neutralizes sporozoites in the liver. *Immunity*. 13 oct 2020;53(4):733-744.e8. doi:10.1016/j.immuni.2020.08.014 PubMed PMID: 32946741; PubMed Central PMCID: PMC7572793.
95. Kayentao K, Ongoiba A, Preston AC, Healy SA, Doumbo S, Doumtabe D, et al. Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody against Malaria in Mali. *N Engl J Med*. 17 nov 2022;387(20):1833-42. doi:10.1056/NEJMoa2206966 PubMed PMID: 36317783; PubMed Central PMCID: PMC9881676.
96. Guidance Framework for Testing the Sterile Insect Technique (SIT) As a Vector Control Tool Against Aedes-Borne Diseases. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2020. 1 p.
97. e-Reader | Sterile Insect Technique | Principles And Practice In Area- [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/reader/download/6a4abda8-6c35-493f-8e6f-84b009de2427/book/pdf?context=ubx>

98. Hoffmann AA, Montgomery BL, Popovici J, Iturbe-Ormaetxe I, Johnson PH, Muzzi F, et al. Successful establishment of Wolbachia in Aedes populations to suppress dengue transmission. *Nature*. 24 août 2011;476(7361):454-7. doi:10.1038/nature10356 PubMed PMID: 21866160.
99. Werren JH, Baldo L, Clark ME. Wolbachia: master manipulators of invertebrate biology. *Nat Rev Microbiol*. oct 2008;6(10):741-51. doi:10.1038/nrmicro1969 PubMed PMID: 18794912.
100. Zhang D, Lees RS, Xi Z, Gilles JRL, Bourtzis K. Combining the Sterile Insect Technique with Wolbachia-Based Approaches: II- A Safer Approach to Aedes albopictus Population Suppression Programmes, Designed to Minimize the Consequences of Inadvertent Female Release. *PLoS One*. 7 août 2015;10(8):e0135194. doi:10.1371/journal.pone.0135194 PubMed PMID: 26252474; PubMed Central PMCID: PMC4529199.
101. Kyrou K, Hammond AM, Galizi R, Kranjc N, Burt A, Beaghton AK, et al. A CRISPR–Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged Anopheles gambiae mosquitoes. *Nat Biotechnol*. 2018;36(11):1062-6. doi:10.1038/nbt.4245 PubMed PMID: 30247490; PubMed Central PMCID: PMC6871539.
102. Spaude J. CRISPR Gene Drives: Eradicating Malaria, Controlling Pests, and More. Synthego [Internet]. 11 août 2025 [cité 4 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.synthego.com/blog/gene-drive-crispr/>
103. Guidance Framework for Testing Genetically Modified Mosquitoes: Second Edition. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2021. 1 p.
104. RBM Annual_Report 2022_1.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2025]. Disponible sur: https://endmalaria.org/sites/default/files/RBM%20Annual_Report%202022_1.pdf
105. archive_2023-results-report_report_en.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2025]. Disponible sur: https://archive.theglobalfund.org/media/13263/archive_2023-results-report_report_en.pdf
106. Catalytic Framework_8pp_en.indd [Internet]. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://au.int/sites/default/files/pages/32904-file-catalytic_framework_8pp_en_hires.pdf
107. CONTINENTAL FRAMEWORK ON THE CONTROL AND ELIMINATION OF NEGLECTED TROPICAL DISEASES IN AFRICA BY 2030 | African Union [Internet]. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: <https://au.int/en/documents/20240704/continental-framework-control-and-elimination-neglected-tropical-diseases-africa>
108. Poverty and malaria are linked. Can we tackle them together? | United Nations Development Programme [Internet]. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.undp.org/blog/poverty-and-malaria-are-linked-can-we-tackle-them-together>

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2025/2026

Nom : GNADO

Prénom : Christopher

Titre de la thèse : La prise en charge thérapeutique et prophylactique du paludisme en France et en Afrique subsaharienne : entre traitements modernes, pratiques traditionnelles et innovations biologiques.

Mots-clés : Paludisme – Parasite – Prophylaxie - *Plasmodium falciparum* – Vaccins – Artémisinine – Afrique – Anophèle – Prévention – Innovation biologique

Résumé :

Le paludisme demeure l'une des maladies parasitaires les plus répandues et meurtrières au monde, avec 282 millions de cas et 610 000 décès recensés en 2024. L'Afrique subsaharienne concentre 95% des cas ainsi que 94% décès, faisant de cette maladie un enjeu majeur de santé publique dans cette région.

Cette thèse explore les enjeux et les limites de la prise en charge et de la prophylaxie du paludisme en France et en Afrique subsaharienne. Le traitement repose principalement sur les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA), aujourd'hui menacées par l'émergence de résistances. En parallèle, l'usage traditionnel des plantes médicinales conserve une place importante dans certaines communautés africaines.

Face à ces défis, plusieurs innovations sont en développement, notamment l'amélioration des formulations thérapeutiques, les vaccins antipaludiques et de nouvelles stratégies de lutte antivectorielle, telles que les moustiques génétiquement modifiés ou les insectes stériles.

Membres du jury :

Président : ALIOUAT El Moukhtar, Professeur des Universités, Laboratoire de Parasitologie, UFR3S, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : DEMARET Julie, Maître de Conférence – Praticien Hospitalier, Immunologie, UFR3S, Faculté de Pharmacie de Lille

SINGER Elisabeth, Maître de Conférence des Universités, Bactériologie –
Virologie, UFR3S, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : SEOUDI Jad, Docteur en Pharmacie, Pharmacien-Titulaire
d'officine, Pharmacie Le Vilvorde, Maubeuge

