

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DE MEDECINE ET DES
SCIENCES BIOMEDICALES



REPUBLIC OF CAMEROON

Peace – Work – Fatherland

THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF MEDICINE AND
BIOMEDICAL SCIENCES

**ETUDE COMPARATIVE ENTRE MONOTHERAPIE ET POLYETHERAPIE
DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ACCES PALUSTRE SIMPLE DE
L'ENFANT**

Thèse rédigée et soutenue en vue de l'obtention de grade de doctorat en médecine par
l'étudiante

NGO UM KINJEL Suzanne Annette

Année Académique 2002-2003

Directeur :

PR JOSEPH MBEDE

Codirecteurs:

Pr OBAMA ABENA MARIE T.

Pr SAME EKOBO

Année Académique 2002-2003

I. INTRODUCTION GENERALE

1. INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria est une affection parasitaire due à un hématozoaire du genre Plasmodium transmis à l'homme par un moustique Anophèle femelle (1, 14, 19). Il est retrouvé dans près de 90 pays en zone intertropicale. il touche environ 42 % de la population mondiale soit environ 2,3 milliards de personnes) et est responsable de 2 millions de décès par an (2 décès par minute). La majorité des cas est rencontrée en Afrique subsaharienne, de même que 90 % des décès (14, 19, 24, 30). Au Cameroun il est la principale cause des arrêts de travail ainsi que la principale cause d'hospitalisation. Le paludisme consomme près de 40 % du budget des ménages destiné à la santé. Il représente 40 % des motifs de consultation et est responsable de 3 5,5% de décès chez les enfants hospitalisés (30, 34). 22,5 % des anémies sévères en pédiatrie sont liées au paludisme (30,34). L'émergence & résistances sans cesse croissantes aux antipaludiques de première ligne tels que les amino-4-quinoléines, rend difficile la prise en charge actuelle des accès palustres (5, 6). Elle entraîne une augmentation des cas graves souvent mortels et allonge le temps de guérison (5, 23). En Afrique, la mauvaise qualité des médicaments des circuits parallèles et la prise en charge à domicile souvent inadéquate accélèrent la rapidité de la survenue de ces résistances. Et ces dernières apparaissent plus rapidement que la découverte de nouveaux médicaments qui par ailleurs sont hors de portée de la grande masse de population du fait de leurs prix trop élevés (5, 10). Face à cette situation, l'OMS a développé de nouvelles stratégies de prise en charge telles que l'utilisation de combinaisons thérapeutiques (médicaments antipaludiques

associées) (5, 24, 40, 41) pour le traitement des accès palustres. Cette utilisation d'associations médicamenteuses part du principe selon lequel la probabilité d'apparition simultanée d'une résistance à deux agents chimiothérapeutiques dont les mécanismes d'action sont différents, est faible (de l'ordre d'une fois pour 1000 traitements) (5, 16, 40). Cette utilisation améliorerait également l'efficacité des antipaludiques de première ligne dans les régions où ils sont encore efficaces (5). Cela a été confirmé par des études faites en Asie du Sud Est, qui ont montré une amélioration de l'efficacité des antipaludiques déjà en perte de vitesse dans la zone.

Au Cameroun, il a été démontré qu'en 2000, le taux de résistance à la chloroquine était de l'ordre de 40 à 67 % (12, 21, 37) alors que pour l'amodiaquine (AQ) et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP), ce taux de résistance était respectivement 0 à 4,9 % et 3,3 % à 13,6 % (12, 21, 37); ce qui fait que ces deux derniers médicaments peuvent encore être considérés comme efficaces. En conformité avec les orientations de l'OMS, nous nous sommes intéressés à comparer la polythérapie à base de SP et AQ à la monothérapie à base d'AQ seul dans le traitement de l'accès palustre simple au Cameroun, objet de notre étude.

2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

La pharmacorésistance constitue l'une des plus grandes menaces pour la lutte antipaludique. Au Cameroun, l'efficacité de la chloroquine qui est économiquement abordable s'amenuise rapidement et les nouveaux médicaments efficaces tendent à coûter trop cher. Pour l'OMS, des stratégies d'un bon rapport coût/efficacité s'imposent pour prolonger la durée de vie utile des antipaludiques ; or des observations faites en Asie du Sud-Est sur les traitements associés indiquent un ralentissement du phénomène de pharmacorésistance. Ce type d'étude fait dans certains pays d'Afrique

(Zimbabwe...) a ouvert la voie à la vulgarisation de l'utilisation des polythérapies. Ceci a motivé la réalisation de notre étude au Cameroun où elle revêt les intérêts suivants :

Scientifique : - en comparant nos résultats à ceux obtenus par d'autres équipes de recherche,

- en apportant une thérapeutique précoce et bien conduite de l'accès palustre simple, réduisant ainsi la survenue d'accès graves.

Socio-économique : en évaluant le rapport coût/efficacité dans le traitement de l'accès palustre simple au Cameroun.

3. OBJECTIFS

1) Objectif général

Connaître les avantages éventuels de la polythérapie à base d'AQ et SP par rapport à la monothérapie à base d'AQ.

2) Objectifs spécifiques

- ✓ Evaluer l'efficacité comparée de la monothérapie à base d'AQ et la polythérapie.à base d'AQ et SP
- ✓ Identifier les effets secondaires de chaque protocole thérapeutique ainsi que l'observance de ces traitements.
- ✓ Evaluer les coûts comparés de la monothérapie et de la polythérapie.

II. REVUE DE LA LITTERATURE

4. 1. Définition

Le paludisme (palus – marais) ou malaria (mauvais air) est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par des moustiques femelles du genre *Anopheles*. (1, 14, 15, 19).

4. 2. Rappels historiques (1, 14, 19)

4.2.1 Avant Laveran

Les premières descriptions du paludisme remontent à près de 1000 ans avant J.C, alors que les médecins de l'Inde védique et brahmanique distinguent des fièvres intermittentes. Ces descriptions se retrouvent également dans le Deutéronome des Hébreux et dans les hiéroglyphes égyptiens.

Au Ve siècle avant J.C, Hippocrate décrit les fièvres tierces et les fièvres quarts. En Chine, dès le I^{er} siècle, le Quinghaosu ou *Artemisia annua* est connu pour ses vertus fébrifuges.

Au Moyen Age, cette affection sévit en Europe et la découverte en 1620 des vertus de la poudre d'écorce de quinquina par Don Francisco Lopez améliore la qualité de prise en charge et dès lors, les fièvres sont divisées en 2 groupes, selon leur sensibilité à ce médicament. Ce n'est que 200 ans plus tard, en 1820 que l'alcaloïde actif : la quinine, est isolée par Pelletier et Caventou. Le 6 novembre 1880, Laveran, médecin militaire décrit des éléments cellulaires intraérythrocytaires n'appartenant à aucune lignée hématologique. L'hématozoaire du paludisme est découvert

4. 2. 2 Après Lavreran

Marchiafava, Celli et Golgi distinguent bientôt 3 espèces parasites de l'homme : *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium malariae*.

De 1895 à 1897, la transmission de cette affection par des moustiques du genre *Anophèles* est soupçonnée par Ross et confirmée par Grassi en 1898. Une quatrième espèce plasmodiale: *Plasmodium ovale* est isolé en 1922 par Stephens.

La mise en évidence de l'existence des parasites exo-érythrocytaires dans le foie en 1948, permet de compléter la connaissance du cycle du paludisme, par Shortt et Garnham. Garnham et Krotoski caractérisent des formes quiescentes dans les hépatocytes, expliquant ainsi les longues incubations et peut être la survenue des rechutes tardives.

Durant la deuxième guerre mondiale, les antimalariques de synthèse sont découverts (1934: chloroquine, 1940: atovaquone, 1944: amodiaquine, 1945: proguanil) offrant une alternative efficace à l'utilisation de la quinine (rare à cause de la guerre). De plus, l'utilisation à large échelle des insecticides (DDT) et les grands projets d'assainissement, permettent l'éradication du paludisme en pays tempérés. Dès lors l'objectif de l'OMS est d'éradiquer le paludisme.

Mais dès 1960, la découverte de souches de *Plasmodium* résistante à la chloroquine simultanément en Asie du Sud-Est et en Amérique latine, rend ce projet ambitieux très incertain. Durant la même période, des souches résistantes de moustiques au DDT apparaissent. Dès lors les efforts d'éradication sont abandonnés en 1968, pour des efforts de contrôle de morbimortalité.

Aujourd'hui, les progrès sur la connaissance du paludisme ont abouti sur le décryptage du matériel génétique du *Plasmodium* et de l'*Anophèle*. Les

progrès des polychimiorésistances sont plus rapides que la découverte de nouveaux antimalariques, d'où l'importance que revêt aujourd'hui les politiques de lutte multisectorielles (Roll Back Malaria).

4.3 Aspects épidémiologiques

4.3.1 Agents pathogènes

a)

L'agent responsable du paludisme est le *Plasmodium*, parasite de la classe des sporozoaires.

Embranchement	<i>Api complexa (Sporozoa)</i>
Classe	<i>Sporozoa</i>
Sous classe	<i>Coccidia</i>
Ordre	<i>Haemosporida</i>
Sous ordre	<i>Aconoïdina</i>
Famille	<i>Haemosporidae</i>
Genre	<i>Plasmodium</i>

Fig IVI.
Place du genre *Plasmodium*
Dans le systématique des
sporozoaires parasites.

De tous les parasites du genre *plasmodium*, seules 4 sont pathogènes pour l'homme :

Plasmodium faciparum

Plasmodium ovale

Plasmodium malariae

Plasmodium vivax.

Seules les 3 premières sont endémiques au Cameroun.

Plasmodium falciparum

Il est responsable des formes graves et meurtrières. Il parasite les hématies à tous les âges sans en modifier la taille mais y détermine l'apparition des protubérances sur leur surface (knobs) responsables de cytoadhérences à l'endothélium capillaire.

Il est caractérisé par un trophozoïte annulaire en «bague à chaton», par un polyparasitisme d'une même hématie, par la forme originale de ses gamétocytes allongés, avec un corps en cigare, en banane ou en faux d'où le nom de cette espèce. De temps à autre, les hématies parasitées présentent des tâches de Maurer.

P. falciparum est responsable de 90 % des infections au Cameroun.

Plasmodium ovale

Parasite des jeunes hématies, il est caractérisé par une apparition précoce des granulations de Schüffner, une ovalisation de l'hématie, qui se frange et l'aspect souvent en cocarde de son noyau.

Plasmodium malariae

Parasite des vieilles hématies dont il diminue le volume, *P. malariae* se caractérise par la rapidité d'apparition d'un pigment, avec stade trophozoïte annulaire, par la disposition en bandes quadrilatères ou équatoriales du schizonte dans l'hématie, la régularité des rosaces réalisant le « corps en marguérite » et des gamétocytes ronds et denses.

Plasmodium vivax

Il parasite surtout les hématies jeunes (reticulocytes) dont il augmente la taille. L'hématie parasitée présente des granulations de Schüffner qui lui donne un aspect moucheté. Les dégradations de l'hémoglobine par le parasite donne lieu à la production d'hémozoïne (pigmente malarique).

Il est incapable de parasiter les hématies des sujets du groupe sanguin Duffy négatif d'où son absence chez les sujets noirs (et au Cameroun).

Le paludisme est retrouvé en Afrique, en Asie, en Amérique du Sud, dans les Iles pacifiques, dans les régions intertropicales. Entre les 30^e parallèles Nord et Sud. Mais des régions semblent plus touchées que d'autres et l'Afrique intertropicale mène le peloton.

Fig. IV.3. Répartition géographique du paludisme.

4.3.2. Vecteurs

L'agent vecteur est un moustique culicidé du genre *Anophèles*. Les espèces vectrices sont d'autant plus redoutables qu'elles ont une affinité pour l'homme (anthropophiles), se nourrissent et se reposent dans les maisons (endophiles ou domiciliaires). Les espèces vectrices sont nombreuses avec une répartition mondiale plus étendue que le paludisme. Seule la femelle hématophage assure la transmission.

Au Cameroun, *Anophèles gambiae s.s* et *Anophèles funestus* sont les 2 espèces principales en zone forestière, et de savane humide. Des vecteurs secondaires comme *Anophèles nili* et *Anophèles moucheti* sont parfois rencontrés le long des fleuves Nyong et Sanaga.

En zone sahélienne (Nord Cameroun) *Anophèles arabiensis* a été identifiée comme vectrice.

4.3.3. Cycle évolutif

Le cycle évolutif du *Plasmodium* est caractérisé par:

- une reproduction sexuée chez le moustique,
- une reproduction asexuée chez l'homme.

Le lien entre les 2 stades évolutifs étant la piqûre du moustique qui inocule à l'homme sa salive contenant des sporozoïtes et aspire du sang contaminé contenant des gamétocytes.

Une autre caractéristique du cycle du *Plasmodium* est le parasitisme intracellulaire obligatoire des formes invasives ou zoïtes.

4.4 Physiopathologie

L'entrée du *Plasmodium* dans l'érythrocyte va entraîner la lyse du globule. La conséquence de cette destruction est la libération d'éléments intraérythrocytaires et la libération des marqueurs de l'inflammation en particulier le tumor necrosis factor α (TNF α) responsable de la fièvre et des autres symptômes du paludisme. Cette destruction massive des globules rouges est le point de départ de l'anémie rencontrée avec *P. falciparum*. Les éléments intraérythrocytaires ainsi libérés seront les antigènes stimulants le système immunitaire et l'hyperplasie des cellules macrophages. La rate s'hypertrophie, devient molle et congestive. Les sinus dilatés sont encombrés d'hématies parasitées. Les capillaires du cerveau et des reins sont envahis d'hématies parasitées, lors d'accès pernicieux. Les lésions cérébrales sont diffuses et réversibles, à point de départ vasculaire. Les lésions rénales sont non spécifiques de tubulopathies aiguës.

.4. 5. Immunologie

Bien que le code génétique du *Plasmodium* et de l'*Anophèle* ait été découvert, l'immunologie liée au paludisme demeure complexe. On sait cependant que le paludisme confère à l'homme une immunité acquise sur plusieurs années pour des sujets vivant dans les régions à transmission stable. Deux mécanismes immunitaires sont évoqués :

- une immunité antiparasitaire développée au prorata des expositions répétées aux plasmodies et qui permettrait aux enfants de maintenir leur parasitemie en dessous du seuil pyrogène, lequel seuil diminue progressivement avec l'âge. Ceci explique la diminution de la fréquence des accès cliniques et de l'incidence du paludisme. Cette immunité

aurait un support cellulaire médié par les lymphocytes T et un support humoral (IgG). Dans ce cas, le patient développe des anticorps agissant sur les érythrocytes infectés, ou les merozoïtes, directement par agglutination ou lyse en présence du complément soit indirectement en association avec d'autres cellules immunocompétentes telles que les macrophages par opsonisation et inhibition cellulaire dépendantes d'anticorps. D'autres anticorps sont dirigés contre la protéine majeure de surface des sporozoïtes inhibant leur entrée dans le foie et de ce fait inhibition du cycle hépatique ;

- une immunité antitoxique qui apparaît rapidement et est à l'origine de la tolérance des parasitemies même élevées. Cette immunité aurait un support humoral (Ig M).

L'immunité acquise contre le *Plasmodium* est précaire et s'acquière au prix d'une morbidité importante. Elle disparaît dès que le sujet quitte les zones endémiques. Il redevient ainsi un terrain neuf à risque d'accès graves voire mortels. Cette immunité n'est pas définitive à cause de la variabilité antigénique du *Plasmodium* et la diversité des souches.

Il existe cependant des facteurs naturels de résistance aux infections plasmodiales. Il s'agit :

- du groupe sanguin Duffy négatif qui protège contre *Plasmodium vivax* d'où sa rareté en Afrique noire;
- de certaines érythrocytopathies:
- la présence du gène codant pour l'hémoglobine S. Le risque d'accès palustre chez les homozygotes est ainsi diminuée de 60 % et diminuée de 90 % chez les hétérozygotes AS.

- certaines thalassémies diminueraient aussi le risque d'accès palustres de manière moins importante, de même que les autres érythrocytopathies;
- la présence d'hémoglobine F est défavorable à la croissance de *P. falciparum* dans les hématies;
 - de certains facteurs génétiques tels que le gène HLA BW 53, le gène codant pour le Tumor Necrosis Factor (TNF2). Cependant l'effet protecteur de ces facteurs n'est pas encore bien identifié..

de facteurs nutritionnels : la carence en vitamine E, la malnutrition proteinoénergétique, la carence en fer auraient des effets protecteurs. De même qu'une supplémentation en vitamine A. Mais l'intérêt de cette supplémentation dans la réduction de la mortalité reste à démontrer. Ces mécanismes de défense de l'hôte rencontre des mécanismes de résistance du Plasmodium et les plus inquiétants étant ceux de la pharmacorésistance.

4.6. Pharmacorésistance

Elle constitue l'une des plus grandes menaces de la lutte antipaludique.

Les mécanismes génétiques de résistance aux antipaludiques commencent à être découverts. C'est ainsi que l'on sait que la chimiorésistance à la chloroquine est basée sur la liaison de celle-ci à une glycoprotéine de transfert, pgh-1 dont la conformation perturbée à la suite d'une mutation permet l'expulsion de la chloroquine. Ce phénomène est proche de celui décrits dans le phénotype multidrug résistance des cellules cancéreuses. Mais les principaux marqueurs moléculaires de résistance aux quinoléines sont associés aux gènes : Pfmdr1, Pfcrt et cg2.

Ceux de la chimiorésistance aux sulfamides étant la mutation Ala – Gly en 437 ou 581 de la dihydro-orotate synthétase. Phénomène qui augmente avec des mutations additionnelles.

La pharmacorésistance est d'autant plus une menace qu'elle touche les antipaludiques économiquement abordables. D'abord décrite en Asie du Sud-Est et en Amérique centrale, elle s'est étendue dès 1979 en Afrique de l'Est et aujourd'hui en Afrique Centrale et de l'Ouest.

Au Cameroun, la chloroquinorésistance varie de 40 à 67 % selon les régions. Ceci a motivé son retrait de la circulation par arrêté ministériel. Cette pharmorésistance compromet l'objectif de prise en charge précoce et abordable des accès palustres simples, ce qui fait craindre une augmentation des formes graves dans nos contrées où *P.falciparum* représente 95 % des souches.

Ceci a rendu prioritaire la mise en route de nouvelles stratégies de lutte pouvant limiter la progression rapide des résistances et son étendue à d'autres antimalariques de première ligne encore efficaces.

Les résultats prometteurs obtenus en Asie du Sud-Est avec les associations de plusieurs médicaments ont donné le ton à une recherche avancée sur les associations. C'est ainsi que l'OMS a décidé de promouvoir l'utilisation des combinaisons thérapeutiques.

Seulement, à cause du profil disparate de l'infection plasmodiale, en fonction des régions, il n'existe pas de classification standard d'utilisation de combinaisons d'antipaludiques. Alors que les pays d'Asie du Sud-Est en sont à l'utilisation des associations quinine-doxycycline, artecom[™], l'Afrique est au stade de changement de politique et d'utilisation d'association peu coûteuses telles que amodiaquine – sulfadoxine – pyriméthamine qui ne sont d'ailleurs pas encore d'utilisation courante.

Si l'efficacité des combinaisons thérapeutiques est prouvée, l'effet sur le retard d'apparition des résistances n'est pas prouvée.

Il faut également noter que l'utilisation anarchique d'antipaludiques disponibles sur le marché noir et dont la qualité est douteuse pourrait jouer un rôle dans la propagation des résistances et la mauvaise compréhension des combinaisons thérapeutiques au même titre que les traitements incomplets et très souvent infradoses appliqués à domicile.

4.7 Diagnostic clinique (1, 14, 19, 32)

Plusieurs algorithmes ont été proposés pour le diagnostic présomptif de l'accès palustre. Il est évoqué devant la fièvre associée aux céphalées parfois anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, pâleur, splénomégalie. Aucun de ces signes n'est constant, et la fièvre peut exister en l'absence d'hyperthermie. Ainsi la fièvre est un syndrome comprenant l'hyperthermie, sensation de corps chaud ou corps froid, frissons, sueur. En zone d'endémie, la fièvre sans autre cause évidente est considérée comme accès palustre jusqu'à preuve de contraire.

La sensibilité et la spécificité du diagnostic clinique sont respectivement de 86 à 100 et 61 à 98 dans les régions d'hyperholoendémicité (régions où on a plus de 100 piqûres infectantes par homme et par mois ou encore les régions où l'indice plasmodique est \geq à 51%) où l'algorithme utilisé comprend

- symptômes: histoire de fièvre, anorexie, somnolence, frissons, absence de toux;
- signes: pâleur, splénomégalie, hyperthermie, absence de rash cutané, pas de toux entendue («diagnostic de médecin sans laboratoire»).

Cette sensibilité et cette spécificité diminue dans les régions d'hypoendémicité, et varie en fonction de la saison.

L'algorithme OMS: hyperthermie ou histoire de fièvre à une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive moindre et sa superposition fréquente aux pneumopathies le rend insuffisant pour le diagnostic.

la description clinique du paludisme est donc variable (28). Nous décrivons néanmoins quelques formes.

4.7.1. Type de description: Primo invasion à Plasmodium falciparum

Il survient chez les sujets neufs, c'est-à-dire sans immunité, généralement entre l'âge de 4 mois à 4 ans dans les zones d'endémie, des touristes, des transplantés dans les zones à risque.

L'incubation, muette, dure de 7 à 21 jours.

L'invasion est marquée par la fièvre rapidement progressive pouvant atteindre 39 à 40°C avec oscillations irrégulières et plusieurs pics dans la journée. Au début elle n'a pas de périodicité régulière. Au bout de quelques heures à quelques jours, elle devient intermittente survenant tous les 2 jours (fièvre tierce).

La fièvre est accompagnée d'embaras gastriques, de céphalées, myalgies, polyarthralgies. Parfois nausées et vomissements, diarrhées s'y associent.

Le foie et la rate deviennent palpables. On note également l'apparition d'un herpès labial. L'évolution vers des accès compliqués est fréquente (10 – 30 % des cas) mais la guérison s'obtient souvent après traitement, rarement spontanément.

Ce tableau clinique est rarement rencontré comme tel car il est très souvent bâtarde.

4.7.2 Formes cliniques

4.7.2.1. Accès intermittents

Secondaires à la primo invasion, il s'agit d'accès rythmés, périodiques de fièvre avec signes d'accompagnement. Les prodromes sont céphalées, nausées durant une dizaine d'heures suivis par:

- stade de frissons: le sujet est agité de violents frissons, la température s'élève à 39°C, la rate s'hypertrophie, la pression artérielle baisse; cela dure environ une heure;
- stade de chaleur: les frissons cessent, la peau devient sèche et brûlante. Température 40°C. Le sujet rejette les couvertures. La rate diminue de volume. Cette phase dure 3 à 4 heures;
- stade de sueurs: le malade est baigné de sueurs, il émet des urines foncées et la pression artérielle remonte. Il se sent soulagé après ce stade qui dure 2 à 4 heures.

Le rythme des accès varie selon les espèces plasmodiales:

- la fièvre tierce qui correspond à une schizogonie de 48 h se traduit par des accès à J1, J3, J... Elle peut être bénigne et irrégulière, elle est alors due à *P. vivax*, *P. ovale*; elle peut être maligne et irrégulière correspondant à une parasitémie due à *P. falciparum*.

La fièvre quarte ou quartane correspondant à une schizogonie de 72 h avec des accès fébriles à J1, J4, J7 ... Elle est due à *P. malariae*.

La fièvre (quotidienne): elle peut correspondre aux accès irréguliers de *P. falciparum* ou bien d'une double fièvre tierce alternée relevant de 2 cycles schizogoniques décalés de 24 heures.

4. 7. 2. 2. Paludisme de l'enfant (13,14)

4. 7. 2. 2. 1. *A la naissance*

Le paludisme congénital est une affection rare qui se définit comme la présence de plasmodies dans le sang de l'enfant avec ou sans manifestations cliniques. En cas de manifestations cliniques on parle de paludisme congénital

– maladie et en l’absence de manifestation on parle de paludisme congénital – infection. Les manifestations cliniques sont très rares et les germes disparaissent du sang périphérique au bout de quelques jours sans traitement. L’origine de ces germes est le sang maternel infecté, et le placenta qui est un siège favorable pour la schizogonie.

En cas de paludisme néonatal (dans ce cas les plasmodies proviennent d’une piqûre de moustique), les manifestations cliniques sont rares et il passe en général inaperçu.

Cette résistance naturelle du nouveau-né est due à la présence dans le sang fœtal d’anticorps maternels et à la présence d’hémoglobine F qui rend les hématies impropres au développement de *P. falciparum*.

4. 7. 2. 2. 2. *Chez le nourrisson*

La perte des anticorps et le remplacement de l’hémoglobine F par l’hémoglobine A expliquent la disparition de la protection chez le nourrisson. Mais l’allaitement constituerait un élément supplémentaire de protection (carence en acide para aminobenzoïque nécessaire à la synthèse de l’acide desoxyribonucleotéique (ADN) des plasmodies). Dès l’âge de 3 mois peut apparaître le paludisme de primo invasion. Mais dans la majorité des cas c’est à l’âge de 6 mois qu’apparaissent les premiers accès alors que toute forme de protection maternelle (y compris le lait maternel) disparaît.

Les signes digestifs sont prédominants avec diarrhées, vomissements, douleurs abdominales. L’évolution vers les formes graves est surtout dominée par les anémies sévères. A partir de cet âge, la mortalité est élevée.

4. 7. 2. 2. 3. *Chez l’enfant*

La clinique diffère peu de celle du nourrisson. La fièvre est accompagnée de signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), de signes neurologiques (céphalées parfois convulsion faisant craindre une évolution

vers le neuropaludisme) des signes généraux: (asthénie, anorexie). La rate est souvent palpable (dans 60 % des cas) et le foie dans 40 % des cas.

Plus on avance en âge plus le tableau clinique peut devenir bâtarde à cause de l'immunité qui s'acquière, et s'apparenter aux formes de l'adulte.

Il faut noter que l'évolution vers les formes graves est plus fréquente entre 6 mois et 5 ans.

4. 7. 2. 3. Femme enceinte(1, 14, 15)

La femme enceinte est à haut risque de faire des accès palustres du fait de la diminution de son immunité et la présence du placenta qui est le siège privilégié de schizogonie. Ceci serait dû au rôle de la chondroïtine-sulfate. Au cours de la grossesse, le paludisme est responsable de placentites dont les conséquences seraient un retard de croissance chez les fœtus, une transmission médiocre d'anticorps maternels au fœtus, d'où une grande susceptibilité aux infections pour le nouveau-né, il y aurait également une corrélation entre paludisme et prééclampsie, et paludisme et augmentation de la transmission maternofoetale de VIH. La fièvre augmente le risque d'avortement et d'accouchements prématurés. Pour la mère, les 2^e et 3^e trimestres sont les plus critiques et le risque de survenue d'accès graves est élevé. Les formes graves les plus rencontrées sont les formes anémiques et les formes hypoglycémiques.

4. 7. 2. 4. Formes compliquées(1,15,18,19)

Presque toutes exclusivement dues à *P. falciparum*. Elles se définissent comme la présence de trophozoïtes de *P. falciparum* dans le sang et l'existence d'un ou plusieurs critères de l'OMS. Ces critères sont :

- 1) Coma stade II ou plus (Glasgow \leq 9/15 Blantyre \leq 2/5).
- 2) Convulsions généralisées répétitives ($>$ 2/24 h) ou état de mal convulsif, avec phase postcritique de plus d'un quart d'heure.

Ces 2 éléments correspondent au neuropaludisme strictosensu (ou accès perniciox).

- 3) Coma stade I
- 4) Prostration.
- 5) Anémie sévère: hémoglobine ≤ 5 g/dl, hémocrite ≤ 15 %.
- 6) Insuffisance rénale : diurèse < 400 ml/24 h. ou < 12 ml/kg/24 h., créatinine sérique > 265 μ mol/L.
- 7) Œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire.
- 8) Ictère intense.
- 9) Hypoglycémie: $\leq 2,2$ mmol/l ou $< 0,4$ g/dl.
- 10) Collapsus circulatoire.
- 11) Hémorragie diffuse ou coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- 12) Hémoglobinurie massive.
- 13) Acidose sanguine: pH artériel $< 7,25$ ou bicarbonates < 15 mmol/L.

Les sujets à risque sont ceux dont l'immunité antipalustre est nulle ou faible : jeunes enfants, femmes enceintes, terrains neufs, transplantés...

4.7. 2. 5. Quelques particularités liées aux espèces(1, 14, 18)

P. vivax

Responsable de rechutes à fièvre périodique bénigne survenant à des rythmes variables : tous les mois et demi, tous les 6 mois ou tous les 9-10 mois. Parfois 2 à 4 ans après l'infection.

P. ovale

Semblable à *P. vivax* par sa bénignité. L'incubation peut durer plusieurs mois et les rechutes fréquentes parfois 5 à 7 ans après l'infestation (en dehors d'une réinfection).

P. malariae

La parasitemie à *P. malariae* peut durer jusqu'à 20 à 30 ans sans manifestation clinique, en général basse, et déterminer brutalement une fièvre quarte à l'occasion d'une autre infection ou d'un traumatisme.

P. falciparum

Les rechutes avec *P. falciparum* sont liées à une thérapeutique non adaptée et surviennent au cours du mois. Il n'existe pas de formes reviviscentes mais les réinfections en milieu endémique sont fréquentes.

4. 7. 2. 6. Autres formes particulières

Il est décrit le paludisme transfusionnel dont l'incidence est peu connue. Il peut survenir 2 à 3 semaines après une transfusion sanguine.

Le paludisme viscéral évolutif (PVE) s'observe en zone d'endémie palustre, touchant les enfants peu immuns. Il se caractérise cliniquement par une asthénie, anorexie, fièvre inconstante associées à une splénomégalie importante (Hackett 2 à 3 parfois 4), une anémie avec pâleur intense, souffle systolique et parfois œdèmes des membres inférieurs.

L'évolution se fait vers une «cachexie palustre» avec retard staturo pondéral. Au point de vue biologique, l'anémie est souvent modérée (< 8 g/dL), mais peut décompenser à tout moment. La parasitémie est faible ou négative.

La splénomégalie tropicale ou splénomégalie malarique hyper réactive ou splénomégalie palustre hyperimmune est presque identique au P.V.E, mais chez le grand enfant ou l'adulte. La clinique est identique mais dans ce cas la parasitémie est négative. Alors que les sérologies ont des titres élevés d'IgG dans le PVE, les titres dans ce cas sont élevés pour les IgM. La réponse au traitement est lente contrairement au PVE où la réponse thérapeutique est rapide.

Devant une suspicion clinique il est recommandé de le confirmer par des examen de laboratoire.

4. 8 Diagnostic biologique

Il repose sur la détection d'une parasitémie.

Frottis mince

Il se fait par étalement de 1 à 1,5 μ l de sang sur lame (250-600mm²) et coloré au May Grunwald – Giemsa. C'est la technique de référence pour l'étude morphologique des hématozoaires. Seulement, des parasitémies de l'ordre de 200/ μ L peuvent passer inaperçues aux yeux d'un observateur expérimenté. La lecture se fait au microscope optique.

Goutte épaisse

C'est une méthode de concentration qui contient 3 à 5 μ L de sang sur 50 à 90 mm² avec en moyenne 15 à 20 leucocytes par champ. Après deshémoglobinisation de la goutte la lame est séchée et colorée (sans fixation) au Giemsa. Les parasites sont facilement identifiables mais l'étude morphologique est peu évidente. Des parasitémies de l'ordre de 25/ μ L sont détectables. L'examen se fait au microscope et seules les leucocytes et les parasites sont visibles. Cette méthode a l'avantage d'être rapide. Ces 2 méthodes sont peut coûteuse, rapides (0,03 à 0,7 US\$).

Microscopie et fluorescence

Les méthodes utilisées ici reposent sur la coloration des acides nucléiques par l'acridine orange ou le benzothio carboxypurine. Le kit *Quantitative Buffy Coat* (QBC de Becton Dickinson) est le principale représentant de ces méthodes. Il existe aussi la méthode *Kawamoto*. La sensibilité et la spécificité sont identiques à celle de la goutte épaisse. Mais leur coût est plus élevé, et elles sont peu utilisées sur le terrain. Ces méthodes ne permettent pas de porter un diagnostic d'espèce plasmodiale ni d'estimer la densité parasitaire.

Méthode de détection d'antigènes parasitaires

Ces méthodes sont basées sur l'immuno capture des antigènes parasitaires. Elles ont l'avantage de donner des résultats rapides, sans nécessité d'un entraînement particulier. Mais leur coût reste élevé (1,2 à 3 US\$). Les plus courantes sont:

- Para Sight F^R (Becton-Dickinson)
- ICT Malaria P^Rf (ICT Diagnostic)

qui détectent l'antigène HRP – 2 (histidine rich protein – 2) de *P. falciparum*.

Elles ne permettent pas de déterminer la densité parasitaire. Les résultats peuvent rester positifs quelques jours après la guérison parasitologique à cause de la persistance de l'antigène.

Le test Optimal^R (Diamed) détecte la pLDH (lactico deshydrogenase parasitaire) de *P. falciparum* et de l'ensemble des *Plasmodii* humains.

La détection d'une parasitémie est possible en zone d'endémie même en dehors de manifestations cliniques, et il existe une grande variabilité de la parasitémie chez un même individu.

Ainsi le diagnostic positif se pose sur la base d'arguments cliniques et la mise en évidence d'une parasitémie.

4. 9. Diagnostic différentiel(1, 14, 18)

L'examen clinique minutieux est primordial pour évoquer le diagnostic différentiel. Les diagnostics suivants peuvent être évoqués :

- fièvre typhoïde
- infections respiratoires
- infections urinaires
- méningites et méningo-encéphalites.

4. 10. Traitement(13, 14, 15, 19)

4. 10. 1. Médicaments antipaludiques

Plusieurs médicaments antipaludiques sont disponibles, différents, par leur mécanisme d'action ce qui permet leur classification en:

- schizontocide
- gamétocide

ou différents par leur délai d'action et leurs susceptibilités à provoquer des résistances:

- médicaments d'action rapide
- médicaments d'action lente.

Tableau VII.: Classification des antipaludiques

<p><u>Schizontocides endoérythrocytaires</u> Amino 4 quinoléines: chloroquine, amodiaquine Amino alcools: Quinoléine – méthanol: quinine, méfloquine, quinidine Phénanthrène – méthanol: halofantrine, luméfantrine Qinghaosu et dérivés: artémisinine, arthéméter, artésunate Antifoliques: sulfadoxine, sulfones Antifoliniques: proguanil, pyriméthamine Antibiotiques: cyclines, clindamycine.</p> <p><u>Schizontocides exoérythrocytaires</u> Amino 8 quinoléines: primaquine Proguanil Cyclines.</p> <p>Gamétocides Amino 8 quinoléines: primaquine</p>

. Amino 4 quinoléines: chloroquine, amodiaquine

Mode d'action

Ces médicaments traversent la membrane de l'érythrocyte parasité et s'accumulent dans la vacuole digestive du parasite. Ils bloquent la dégradation enzymatique de l'hémoglobine, source principale du parasite en

acides aminés, et bloquent la polymérisation de l'hème toxique pour le parasite. Ce qui entraîne une accumulation de toxines dans le parasite.

Ils ont une activité antipyrétique, anti inflammatoire .

Effets secondaires

Les plus rencontrés sont le prurit (sur peau foncée) les troubles digestifs (nausée, vomissements, troubles de l'humeur).

L'amodiaquine peut provoquer des agranulocytoses et est toxique pour le foie en cas d'utilisation en prophylaxie. L'asthénie est fréquemment rencontrée. Les amino 4 quinoleines ont une grande affinité pour les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien ce qui altérerait la fonction des cellules rétiniennes en inhibant la synthèse protéique au sein des cellules de l'épithélium pigmentaire. Elles sont responsables d'une atteinte maculaire. Cette toxicité rétinienne est retrouvée surtout avec la chloroquine.

Posologie

Chloroquine: 25 mg/kg en 3 jours

Amodiaquine: 30 à 35 mg/kg en 3 jours.

Leur demi vie est de 8 à 10 j.

. *Amino alcools*

Quinine

Mode d'action : la quinine se concentre dans la vacuole digestive du parasite (moins efficacement que la chloroquine). Elle a également un pouvoir lipophile qui lui permet d'agir sur d'autres sites parasitaires. D'action et d'élimination rapide, peu de résistance contre elle sont développées. Sa demi vie est courte.

Effets indésirables: connus sous le nom de «cinchonisme», ils associent acouphènes et hypoacousie, sensations vertigineuses, phosphènes, céphalées, nausées. La quinine en voie parentérale peut provoquer des troubles de la conduction, du rythme cardiaque, défaillance ventriculaire. De

plus, elle favorise la libération d'insuline pouvant entraîner des accidents hypoglycémiques. Des thrombopénies immuno allergiques sont rapportées, de même que la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Posologies: 25 mg/kg/j en 3 prises durant 5 jours. L'administration est parentérale lors d'accès compliqués.

Mefloquine

Mode d'action: Par sa concentration dans les hématies parasitées, elle inhibe la multiplication des formes asexuées du parasite. Sa demi vie est longue : environ 3 semaines.

Effets indésirables : Troubles digestifs, neurologiques parfois psychiatriques. La mefloquine est peu tolérée en prophylaxie contre indiquée pendant la grossesse.

Posologie : 25 mg/kg étalée sur 24 h. (en 2 ou 3 prises). N'est pas utilisée en deça de 15 kg.

Quinidine :

Mode d'action : Semblable à celui de la quinine.

Effets indésirables : Elle est très cardiotoxique d'où son utilisation limitée.

Halofantrine

Mode d'action : elle inhibe la multiplication des formes asexuées intraérythrocytaires , et agit sur la détoxification de l'hème. Sa demi vie est de 2 à 3 jours.

Effets secondaires : Prurit, troubles gastrointestinaux, effets cardiotoxiques (médicament contre indiqué en cas de cardiopathie), ulcération de la cavité buccale, accidents immuno allergiques sévères.

Posologie : 24 mg/kg de poids en 3 prises espacées de 6 h.

Lumefantrine

Action semblable à celle de l'halofantrine. Sa demi vie est d'environ 33 heures.

Dérivés du Qinghaosu

Mode d'action : L'artémisinine et ses dérivés sont d'action très rapide et d'élimination rapide. Le métabolite actif qui est la dihydroartémisinine, inhibe la synthèse protéique plasmodiale et bloque la replication des acides nucléiques. Ceci probablement grâce aux radicaux libres oxygénés qui ont une action oxydante.

L'artémisinine est peu hydrosoluble. L'artésunate existe en forme intraveineuse, intramusculaire, orale. L'arthémether et l'arthéether sont liposolubles (formes uniquement intramusculaire).

Posologie : Artésunate : 2,4 mg/kg suivie de 1,2 mg/kg à 12 ou 24 h puis chaque jour pendant 4 j.

Arthémether : 3,2 mg/kg suivie de 1,6 mg/kg les 4 jours suivants.

Peu d'effets indésirables sont rapportés.

. Antimétabolites

Sulfadoxine, dapson

Sulfamides antifoliques qui inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) ; ils sont peu actifs sur le parasite et potentialisent l'action des antifoliniques.

Pyrimethamine

Antifolinique inhibiteur de la dihydrofolate réductase. Active sur les stades préerythrocytaires, elle altère la gamagonie.

Utilisée en association aux sulfamides tels que la sulfadoxine : 500 mg de sulfadoxine, 25 mg de pyrimethamine.

Posologie : 20 mg/kg de sulfadoxine, 1 mg/kg de pyriméthamine.

Ces associations ont une longue durée d'action et ont pour inconvénients la sélection des parasites, le risque d'agranulocytose et réactives immuno-allergiques graves (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson).

Proguanil, cycloguanil

Comme la pyriméthamine, inhibent la dihydrofolate réductase (DHFS). Agissent sur les stades précaryocytaires mais également sur les formes asexuées et sporozoïtes de l'*Anophèle*.

Surtout utilisés en prophylaxie, en association avec la chloroquine, à la dose de 200 mg/jour et 100 mg de chloroquine/jour.

Effets secondaires : rare. Parfois troubles digestifs, alopécie, nausée, vomissements.

Antibiotiques

Doxycycline, Clindamycine, Azythromycine ont montré leur pouvoir schizonticides. Ils sont utilisés en association avec les schizonticides d'action rapide. Cette utilisation est encore peu développée en Afrique.

Atovaquone

C'est une hydroxynaphtoquinone, qui inhibe la dihydro-oroate deshydrogénase (DHDD) enzyme du transport mitochondrial des électrons chez de nombreux protozoaires. Elle agit sur les trophozoïtes tissulaires et érythrocytaires des 4 espèces plasmodiales.

L'atovaquone est utilisée en association avec le proguanil : 1 g/jour d'atovaquone et 400 mg/j de proguanil pendant 3 jours chez l'adulte.

Effets secondaires : nausées, vomissements, signes cutanés mais ces effets sont rares.

Pyronaridine

Semblable à l'amodiaquine, son activité est marquée contre les schizontes sanguins.

. Amino 8 quinoléines

La primaquine a un effet gamétocide et une action sur les formes exoérythrocytaires (surtout *P. vivax*, *P. ovale*)

Posologie : 0,25 mg/kg/j.

Les effets indésirables sont nausées, douleurs abdominales, anémie hémolytique chez sujets déficitaires en G₆PD.

Médicaments en voie d'étude

Il s'agit surtout d'association (bi-trithérapie) telle que :

- Piperaquine – dihydro artémisinine – triméthoprime (artecom^m)
- Artemcom^m – primaquine (CV8 ou drine – Vietnam8)
- Pyronaridine – artésunate
- Naphtoquine – dihydroartémisinine
- Chlorproguanil – dapsonne plus artésunate (Lapdap)

D'autres voies d'étude sont ouvertes vers les reverseurs de la chimio sensibilité (surtout la chloroquino sensibilité).

4. 10. 2. Protocoles, indications (au Cameroun)

Accès palustre simple

Les protocoles de traitement d'accès palustres simples sont :

- amodiaquine en première intention
- sulfadoxine – pyriméthamine
- halofantrine, dérivés de l'artémisinine.

Mais les nouvelles recommandations sont celles d'utilisation des combinaisons thérapeutiques suivantes :

- Arthémether / Luméfantrine (6 doses)
- Artésunate / Amodiaquine
- Artésunate / Sulfadoxine-pyriméthamine
- Amodiaquine / Sulfadoxine-pyriméthamine

En évitant les monothérapies.

Accès palustre compliqué

La quinine par voie parentérale avec relais oral est recommandée (avec ou sans dose de charge) 25 mg/kg/24 h. L'arthémether injectable est une alternative prometteuse.

Les traitements adjuvants sont fonction du tableau clinique

- antipyrétiques : Paracétamol 60 mg/kg/jour, serviettes humides
- anticonvulsivants : Diazépam, Phénobarbital.
- Transfusion sanguine, complément en fer
- Glucosé 10 % pour correction d'hypoglycémie

4. 10. 3. Prévention

Elle repose prioritairement sur les mesures antivectorielles :

- moustiquaires imprégnées
- hygiène et salubrité de l'environnement
- utilisation de répulsifs
- utilisation d'insecticides.

La chimioprophylaxie est réservée aux

- femmes enceintes
- voyageurs (terrains neufs venant de pays non endémiques).

Les médicaments utilisés couramment sont :

- Proguanil plus chloroquine

- Proguanil plus atovaquone.

Le traitement curatif en cure courte à chaque trimestre de la grossesse est aujourd'hui recommandé ; l'amodiaquine est proposée à cet effet et en seconde intention la quinine per os, chez les femmes enceintes.

4.10.4 Pharmacorésistance (3, 5, 19, 32)

Les mécanismes génétiques de résistance aux antipaludiques commencent à être découverts. C'est ainsi que l'on sait que la chimiorésistance à la chloroquine est basée sur la liaison de celle-ci à une glycoprotéine de transfert, pgh-1 dont la conformation perturbée à la suite d'une mutation permet l'expulsion de la chloroquine. Ce phénomène est proche de celui décrits dans le phénotype multidrug resistance des cellules cancéreuses. Mais les principaux marqueurs moléculaires de résistance aux quinoléines sont associés aux gènes : Pfm-drll, Pfcrt et cg2. Ceux de la chimiorésistance aux sulfamides étant la mutation Ala — Gly en 437 ou 581 de la dihydro-oroate synthétase, phénomène qui augmente avec des mutations additionnelles. La pharmacorésistance est d'autant plus une menace qu'elle touche les antipaludiques économiquement abordables et son extension aux nouveaux antipaludiques est rapidement croissante. D'abord décrite en Asie du Sud-Est et en Amérique centrale, elle s'est étendue dès 1979 en Afrique de l'Est et aujourd'hui en Afrique Centrale et de l'Ouest (5, 24).

Au Cameroun, la chloroquino résistance varie de 40 à 67 % selon les régions (12, 21). Ceci a motivé son retrait de la circulation par arrêté ministériel (annexe 4). Cette pharmaco résistance compromet l'objectif de prise en charge précoce et abordable des accès palustres simples, ce qui fait craindre

une augmentation des formes graves dans nos contrées où *P.falciparum* représente 95 % des souches (21). C'est ainsi que l'OMS a décidé de promouvoir l'utilisation des combinaisons thérapeutiques pour pallier à ce problème.

4. METHODOLOGIE

Il s'agit d'un essai randomisé en simple aveugle.

5.1 Cadre de l'étude

La partie clinique de notre travail a été réalisée en consultation externe du service de pédiatrie du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Yaoundé et à l'hôpital de district de Biyem Assi.

La partie biologique de l'étude a été faite dans le laboratoire de parasitologie de la faculté de médecine et de sciences biomédicales (FMSB) de Yaoundé. Il s'agit d'un laboratoire de référence intégré dans le projet de lutte contre le paludisme.

5.2 Période de l'étude

L'étude s'est déroulée de septembre 2001 à décembre 2002.

5.3 Population d'étude

5.3.1 Population cible

Notre population cible était les enfants de 6 mois à 9 ans consultant dans les formations sanitaires.

5.3.2 Population accessible

Nous nous sommes intéressés à tous les enfants de 6 mois à 9 ans admis au service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire

(CHU) de Yaoundé, à l'Hôpital de district de Biyem-Assi, Yaoundé.

5.3.3 Critères d'inclusion

Nos critères d'inclusion étaient: tout enfant âgé de 6 mois à 9 ans présentant les signes cliniques d'un accès palustre simple sans de signes de gravité, associés à la présence des formes asexuées de *Plasmodium sp.* dans le sang ; l'obtention du consentement éclairé du parent / tuteur étant nécessaire.

5.3.4 Critères d'exclusion

- Enfant en dehors de la tranche d'âge sus-citée :
- Enfant de cette tranche d'âge mais présentant des signes de gravité, qui sont :
 - Coma ou stupeur,
 - Changement de comportement, confusion,
 - Convulsion,
 - Hypoglycémie,
 - Acidose (respiration de Kussmaul),
 - Détresse respiratoire ou œdème pulmonaire,
 - Oligurie, anurie (insuffisance rénale)
 - Anémie sévère,
 - Collapsus cardiovasculaire,
 - Hémoglobinurie,
 - Ictère,
 - Hémorragies diffuses (pétéchies).
- Enfant de cette tranche d'âge mais présentant une autre cause de fièvre.
- Enfant de cette tranche d'âge présentant un accès palustre simple déjà sous traitement.

5.5 Matériel

5.5.1 type et taille de l'échantillon

Il s'agit d'un échantillonnage non systématique et non probabiliste. La taille est déterminée par une méthode statistique de l'OMS basée sur la proportion attendue d'échecs thérapeutique avec seuil de confiance de 95% et précision de 5%. Dans ce protocole le taux d'échecs étant défini à moins de 15%, la taille minimale est de 50 patients.

5.5.2 matériel pour examen clinique

Pour l'examen clinique de nos patients nous nous sommes servis d'un stéthoscope, d'un otoscope, des abaisses langue, d'un pèse-bébé, d'un pèse personne et d'une table de consultation ; tout ceci dans un bureau afin d'assurer l'intimité de la consultation.

5.5.3 matériel de laboratoire

La réalisation des prélèvements a nécessité de microlancettes, des lames du coton et de l'alcool pour l'asepsie et un portoir pour rassembler les lames.

Le May Grunwald et le Giemsa, ont servi pour la coloration. Un microscope optique et l'huile à immersion ont été utilisés pour la lecture.

5.5.2 matériel pour analyse statistique

- Nous nous sommes servis d'un micro ordinateur contenant le logiciel épi info 2000 version 1.1.2

- *5.5.3 Autre*

- **Clearance éthique :**

La clearance éthique pour cette étude a été obtenue du comité d'éthique de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, de l'Université de Yaoundé 1.

- **Consentement éclairé du parent/tuteur :**

Le but et le déroulement de l'étude ont été expliqués aux parents/tuteurs avant l'inclusion de chaque enfant, pour leur consentement.

- **Confidentialité :**

Des efforts ont été fournis pour maintenir confidentielle toute information recueillie.

- **Bénéfice pour la communauté :**

- 1) Chaque enfant inclus dans l'étude a été suivi gratuitement.
- 2) Les familles des enfants inclus dans l'étude ont été exposées à l'information, l'éducation et la communication (IEC) sur les problèmes de santé publique actuels (paludisme VIH/SIDA,...).
- 3) Tout autre consultation médicale au cours de l'étude a été effectuée gratuitement.

5.6 Procédure

Tous les enfants amenés en consultation étaient examinés minutieusement après interrogatoire. Lors de l'interrogatoire les informations tels que l'âge, la résidence, le(s) motif(s) de consultation les antécédents étaient relevés. L'examen clinique permettait de relever toute autre cause de fièvre et signes cliniques notés.

Au terme de cette consultation, seuls les enfants remplissant les critères de l'OMS de l'accès palustre ont été retenus : fièvre ou histoire de fièvre sans autre cause évident. Devant ce diagnostic présomptif les parents ou tuteurs étaient mis au courant des modalités de l'étude pour un consentement éclairé. L'enfant était alors mis sous l'un des protocoles suivants :

	Protocole monothérapie	Protocole polythérapie
J1	Amodiaquine 15 mg/Kg/J	Amodiaquine 15 mg/Kg/J

		+ sulfadoxine 500 mg/Pyriméthamine 25 mg 1/5 cp/10 kg
J2 et J3	Amodiaquine 10 mg/Kg/J	Amodiaquine 10 mg/kg/J

Les prélèvements sanguins étaient réalisés sur la pulpe d'un doigt. La première goutte était éliminée car généralement plus riche en microfilaires qu'en *Plasmodium* et fixée par l'alcool.. Deux gouttes étaient par la suite prélevées, une grosse et une petite, pour la goutte épaisse et le frottis respectivement (annexe).

Les prélèvements ainsi réalisés étaient acheminés au laboratoire pour coloration et lecture. La température et l'utilisation de la fiche de suivi (annexe) étaient ensuite expliqués au(x) parent(s) ; la fiche leur était remise.

Au laboratoire les frottis étaient fixés au May-grunwald puis les lames étaient colorées au Giemsa. Elles ont été lues après mise au point puis immersion à l'objectif 100X.. La parasitémie a été évaluée par la formule :

$$P = N \times 6000 / 200$$

Avec P=parasitémie (nombre de parasites par micro litre de sang)

N/200=nombre de parasites pour 200 globules blancs

6000=nombre moyen de globules blancs

Les résultats étaient reportés sur une fiche de suivi de laboratoire (annexe) puis portés avec les informations cliniques sur la fiche de recrutement.(annexe)

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Epi Info 2000 version 1.1.2.

5. 7 Critères d'évaluation

- *L'échec thérapeutique précoce* :
 - Aggravation ou paludisme grave à J1, J2 ou J3 avec une parasitémie
 - Parasitémie à J3 avec température $> 37,5^{\circ}\text{C}$
 - Parasitémie à J2 $>$ parasitémie à J1
 - Parasitémie à J3 $>$ 25 % de la parasitémie à J1.
- *L'échec thérapeutique tardif (ETT)* :
 - ***ETT clinique*** : Présence d'une parasitémie entre J3 et J14 et une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en dehors de tout critère d'échec thérapeutique précoce.
 - ***ETT parasitologique*** : Présence d'une parasitémie à J14 avec une température axillaire $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ sans critère d'échec thérapeutique précoce ni d'ETT clinique.
- Réponse clinique et parasitologique adéquate : absence de tous les critères précédemment cités.

3 RESULTATS

Les résultats obtenus sont les suivants:

4-1 Profil des enfants examinés.

Nous avons retenu 120 patients et 207 GE faites. Seuls 54 ont été retenus les 66 autres éliminés à cause de l'apparition dès J₂ de co infections surtout respiratoires. Trente de nos patients étaient sous AQ et 24 sous AQ-SP soit respectivement 55,6% et 44,4% (tableau 1).

Nous avons 23 sujets étaient de sexe féminin (42,6%) et 31 de sexe masculin (57,4%) (Tableau 2). Leur poids variait entre 7,86 et 35 Kg avec une moyenne de 14,92 Kg (tableau 3).

Sexe	TRAITEMENT		
	AQ	AQ-SP	TOTAL
F	11	12	23
Row %	47,83%	52,17%	100,00%
Col %	36,67%	50,00%	42,59%
M	19	12	31
Row %	61,29%	38,71%	100,00%
Col %	63,33%	50,00%	57,41%
Total	30	24	54
Row %	55,56%	44,44%	100,00%
Col %	100,00%	100,00%	100,00%

Tableau I. Répartition de la population en fonction du sexe.

La tranche d'âge la plus représentée dans notre population d'étude était celle de moins de 5 ans : 79,6%. Parmi ces patients de moins de 5 ans, 44,4% étaient sous AQ contre 35,2% sous AQ-SP (figure 1). Tous les sujets de plus de 5 ans représentaient 20,4% (9,3% sous AQ-SP et 11,1% sous AQ).

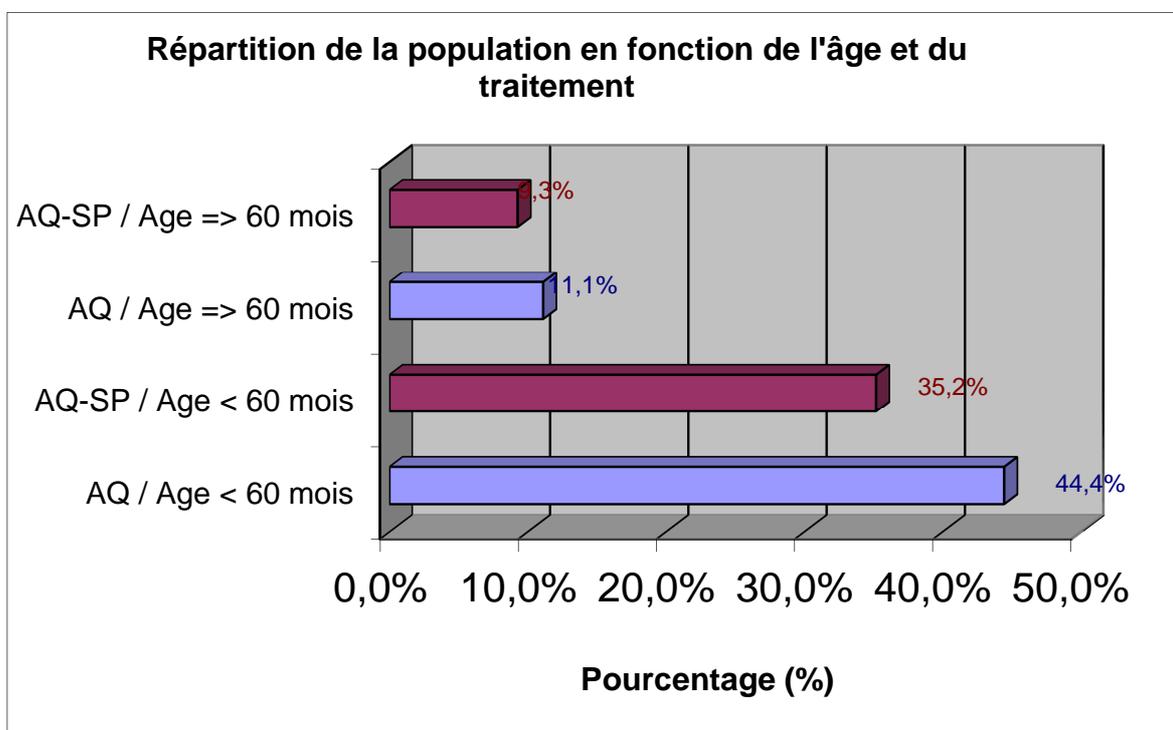


Figure 1. Répartition de la population en fonction de l'âge et du traitement

Le poids variat de 7,6 à 35 kg.(Tableau II).

	nombre de sujets	moyenne(en Kg) \pm dév. stand	Minimum	25%	Médiane	75%	Maximum	Mode
AQ	30	15,25 \pm 6,23	7,86	10,5	14,5	18	35	10
AQ-SP	24	14,50 \pm 5,26	9,51	10,5	12	18	29	11
Total	54	\pm 14,92 5,78	7,86	10,5	12,5	18	35	11

Kruskal-Wallis H (équivalent au Chi carré) =	0,0932
Dégré de liberté =	1
P value =	0,7602

Tableau II. Répartition des poids en fonction du Traitement

Nos patients venaient surtout des quartiers Biyem Assi (37,5%), Nsimeyong 2 (Damas) et Mendong(12,5% pour ces derniers).(tableau IV).

Résidence	Fréquence	Pourcentage
Biyem Assi	18	37,50%
Damas	6	12,50%
Mendong	6	12,50%
Nsimeyong	5	10,40%
Etoug- Ebé	3	6,30%
Soa	2	4,20%
Efoulan	1	2,10%
Emia	1	2,10%
Madagascar	1	2,10%
Mballa2	1	2,10%
Ngoa-Ekelle	1	2,10%
Nkoldongo	1	2,10%
Nkomkana	1	2,10%
Omnisport	1	2,10%
Total	48	100,00%

Tableau III. Répartition des différentes résidences.

La fièvre était le principal motif de consultation (63,1%) et le principal signe clinique (72,9%) (figures 6 et 7). La pâleur représentait 10,2% des signes cliniques.

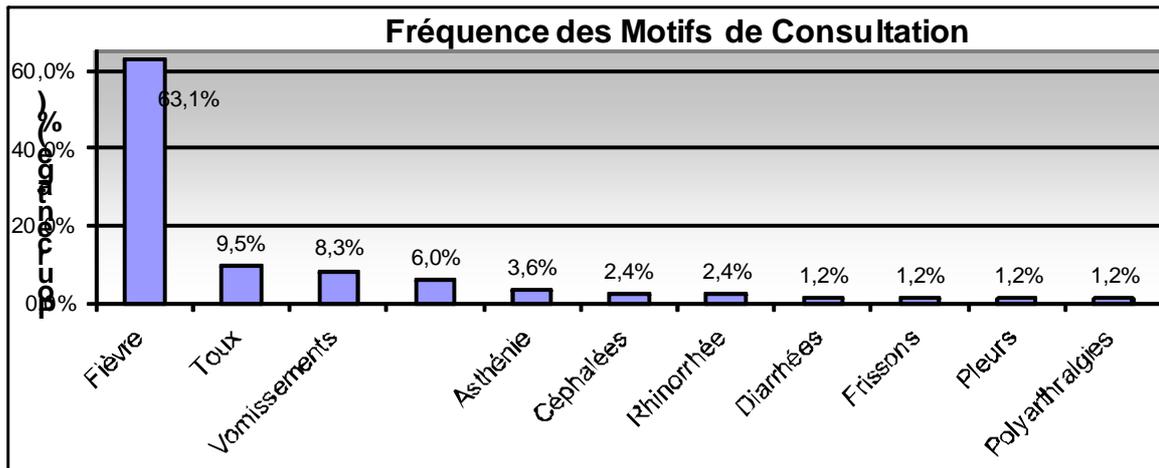


Figure 2. Fréquences des motifs de consultation

4.2 Analyse comparative des 2 protocoles

Des 54 patients retenus, 30 ont été mis sous AQ (56,6%) et 24 sous AQ-SP

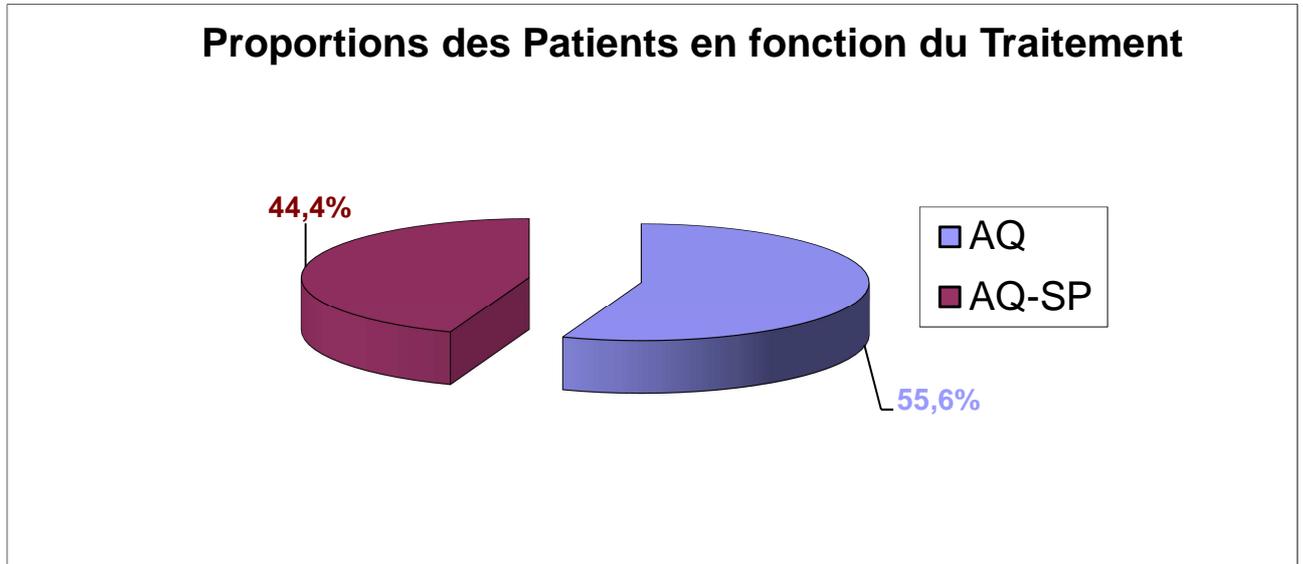


Figure 4 Répartition des patients en fonction du traitement

Sur 54 patients, on a noté 20,7% de perdus de vue (PDV) et ce chiffre est allé croissant jusqu'à J14.

Température

L'évolution de la température a été marquée par la défervescence dès J₂ pour la majorité des cas et sous les deux protocoles. Il n'y a aucune différence entre les deux protocoles au regard de l'évolution de la température avec p compris entre 0,22 et 1,41 (> 005) (Figure 6 et Tableau IV)

On a noté une baisse significative de la parasitémie moyenne dès J₃. A J₁, les minimales étaient à 40/ μ L et 100/ μ L respectivement pour les enfants sous AQ et AQ-SP et les maximales à 57000/ μ L et 12390/ μ L pour AQ et AQ-SP. Cette différence a été le fait du hasard (Figure 7)

11 enfants (20,37%) ont été perdus de vue entre J₁ et J₃. Le nombre de patients vus est allé décroissant jusqu'à J₁₄ (tableau 10_A)

Sous AQ, la RTA a été de **68%** soit un taux d'échecs de **32%** (significativement >15%) contre 94,4% pour AQ-SP (taux d'échecs <15%). Le taux d'échecs rencontré avec AQ se repartit en 28% d'ETP et 4% d'ETTC. On n'a pas observé dans notre population d'ETTP (Figure 8).

⋮

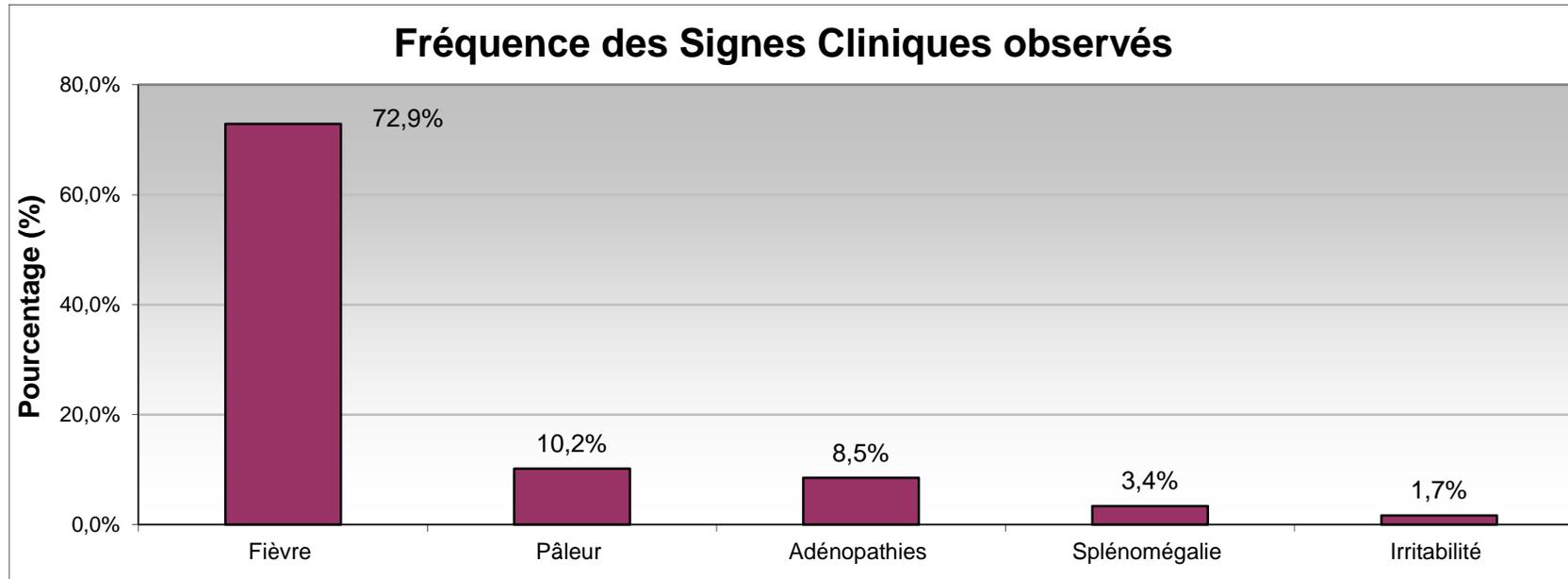


Figure 5 Fréquence des signes cliniques observés

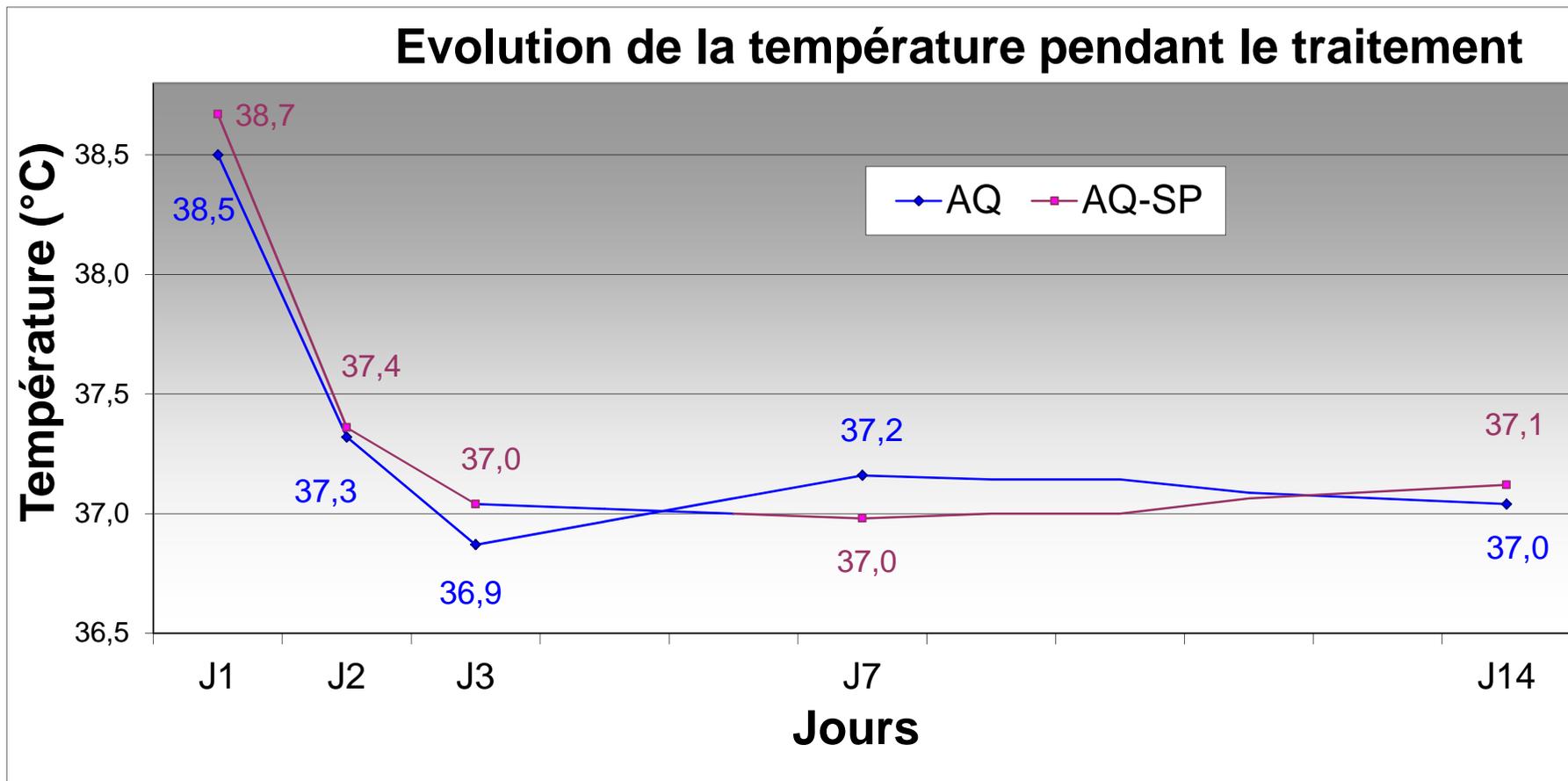


Figure 6. Evolution de la température au cours du traitement.

Température en C	TRAITEMENT						P	Chi carré
	AQ			AQ-SP				
	min	moy	max	min	moy	max		
TempératureJ1 (n=54)	37,1	38,5 ±□28,0 (n=30)	40,5	37,3	38,67 ±□08,0 (n=24)	40,5	0,53	0,38
TempératureJ2 (n=40)	36,5	37,32 ±□16,0 (n=23)	38,5	36,5	37,36 ±□55,0 (n=17)	39	0,64	0,22
TempératureJ3 (n=39)	36,5	36,87 ±□33,0 (n=23)	37,5	36,5	37,04 ±□35,0 (n=16)	38,7	0,4	0,72
TempératureJ7 (n=29)	36,2	37,16 ±□85,0 (n=17)	38,5	36,2	36,98 ±□13,0 (n=12)	37,3	0,62	0,25
TempératureJ14 (n=19)	36,5	37,04 ±□62,0 (n=13)	37,5	37	37,12 ±□91,0 (n=6)	37,5	0,23	1,41

Tableau 8. Températures moyennes en cours d'évolution.

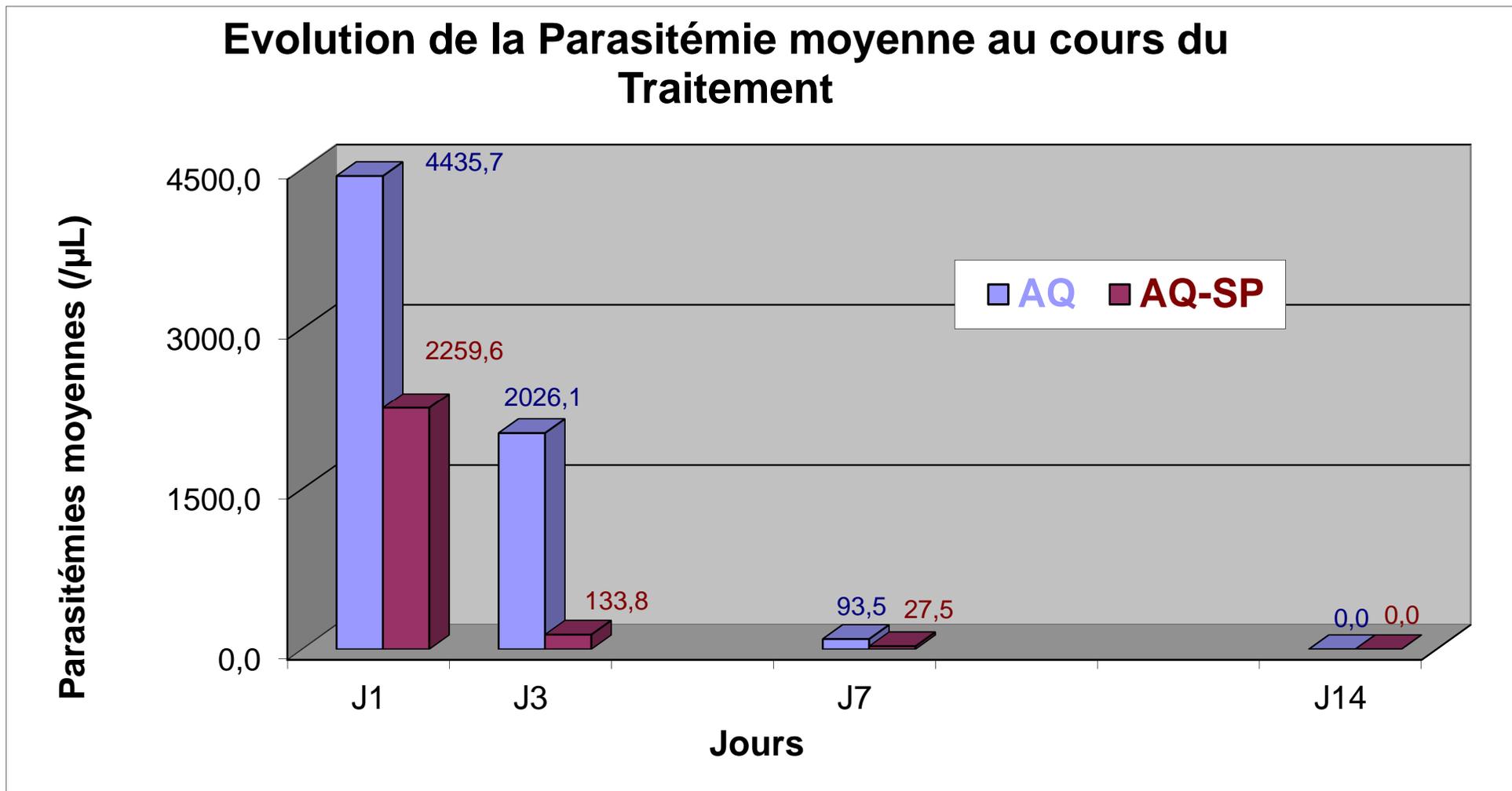


Figure 7. Evolution de la parasitémie au cours du traitement

	TRAITEMENT			p-	Chi carré
	AQ	AQ-SP	TOTAL		
RTA	68,0%	94,4%	34	0,085	2,97
ETP	28,0%	5,6%	8	0,14	2,16
ETTC	4,0%	0,0%	1	--	--
ETTP	0,0%	0,0%	0	--	--
PV	16.7%	25.0%	11		

Tableau 9. Réponses thérapeutiques en fonction des protocoles.

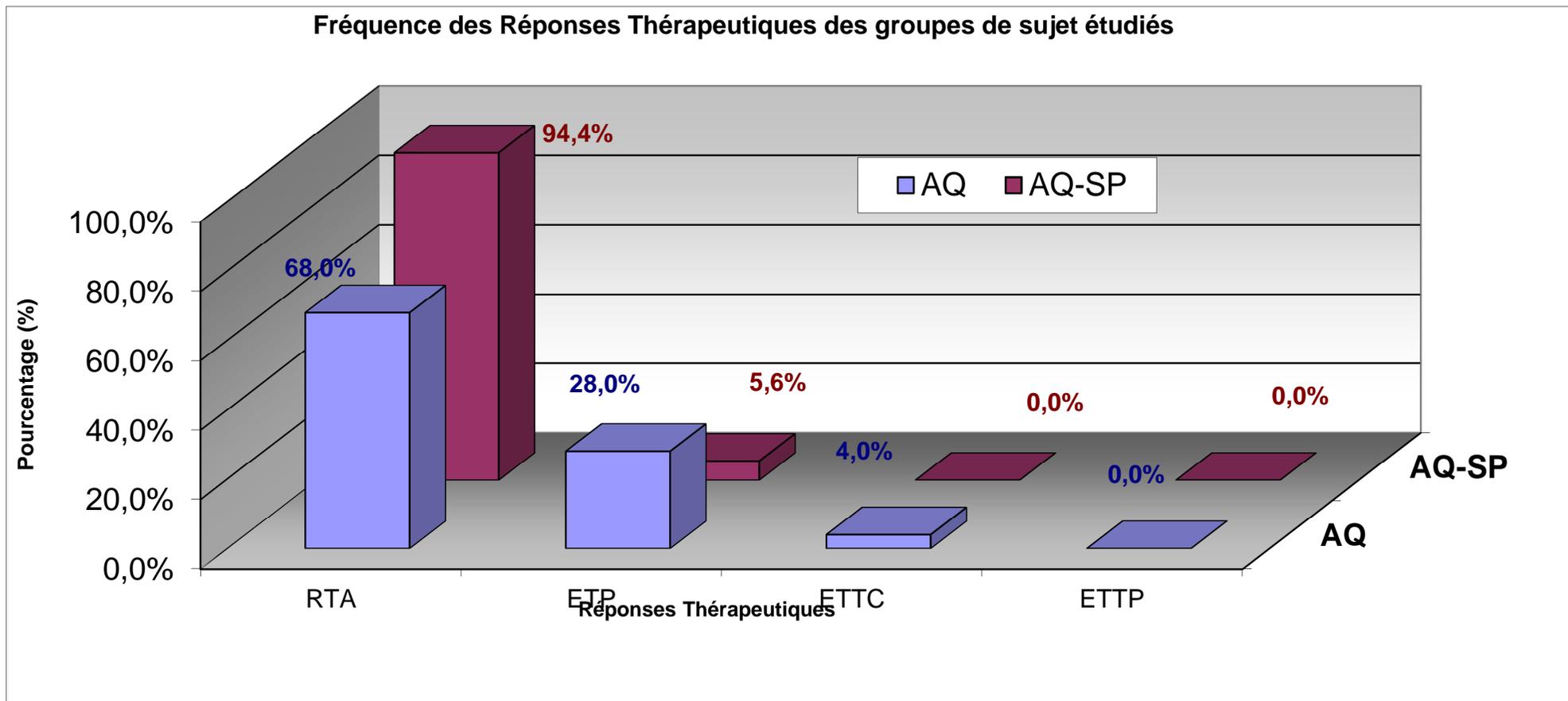


Figure 8. Réponses thérapeutiques de la population à chaque protocole.

L'effet indésirable le plus rencontré a été l'asthénie dans 33,62 % des cas (24,6 % sous AQ et 9,02 avec AQ-SP). Dans 3,6 % de cas nous avons les douleurs abdominales. Dans les limites de notre échantillon nous n'avons pas rencontré de syndrome de Lyell, ni de nausée, ni de prurit. (Tableau 7). Le coût du comprimé de AQ est de 1 F CFA et celui de SP 67 F CFA en générique au CHU.

Coût moyen de traitement des enfants sous AQ (CAQ)

CAQ = (Nombre de comprimés utilisés/30) x prix d'un comprimé. Soit 57 F CFA par personne.

Coût moyen de traitement des enfants sous AQ-SP, CAQ-SP= [(Nombre total de comprimés d'AQ/24) x prix du comprimé d'AQ] + [(Nombre total de comprimés de SP/24) x prix du comprimé de SP]. Soit 119,6 F CFA par personne. A été de 100%.42 L

Coût moyen de la prise en charge efficace

Il s'agit du coût moyen du traitement auquel on ajoute le coût moyen du traitement par la quinine des échecs thérapeutiques. Le prix du comprimé de Quinine est 37 F CFA (au CHU).

Pour AQ: CAQ + (Nombre total de comprimés de quinine utilisés pour le groupe AQ/30 x prix du comprimé de quinine). Soit 135 F CFA par personne pour AQ.

Pour AQ-SP: CAQ..SP+ (Nombre total de comprimés de quinine utilisés pour le groupe AQ-SP/24 x prix du comprimé de quinine).

Soit 138,6 F CFA par personne pour AQ-SP.

La différence entre le coût moyen efficace et le coût moyen du traitement est de 18 F CFA pour AQ et 19.6 F CFA pour AQ-SP.

6. DISCUSSION

6. 1 cadre de l'étude

Pour la réalisation de notre étude, nous avons eu besoin de l'assistance de nos encadreurs. Ce qui a motivé le choix de deux hôpitaux quasi voisins: le CHU et l'hôpital de Biyem-Assi. L'utilisation d'un laboratoire de référence était primordiale pour la fiabilité de nos résultats.

L'idéal aurait été de délimiter une zone où toutes les résidences sont connues et accessibles permettant un suivi rigoureux à domicile (site sentinelle). Ceci aurait limité le nombre de perdus de vue. Mais nos moyens financiers ne nous le permettaient pas.

4. 2 Méthodologie

Nous avons choisi d'appliquer le protocole OMS de test in vivo, de l'efficacité thérapeutique d'antimalariques. L'essai randomisé en simple aveugle a limité le biais de sélection. Le principal écart à ce protocole a été l'inclusion de patients avec les parasitémiennes inférieures à 2000/p.L, mais cliniquement parlantes. Ces parasitémiennes basses peuvent s'expliquer par une diminution de l'immunité en milieu urbain à cause des traitements itératifs antipaludéens et une transmission moins intensive du paludisme (21). La pollution urbaine rend le milieu impropre au développement d'*Anopheles* sp au profit de *Culex* sp. Le choix de la méthode d'évaluation de la parasitémie a été motivé par les limites financières, ne nous permettant de faire gratuitement des hémogrammes complets à chaque enfant.

4. 3 Résultats

4. 3. 1 Profil des sujets

Taille de l'échantillon

Notre échantillon réduit s'explique par le fait que peu d'enfants sont amenés en consultation pour un paludisme simple. En effet, 60 à 80 % des accès palustres non compliqués sont pris en charge à domicile (5, 10). De plus 55 % de nos patients ont été éliminés après apparition d'une autre cause de fièvre, et/ou l'observation au microscope de formes altérées de *Plasmodium* sp. faisant soupçonner une prise antérieure d'antipaludiques. Ces enfants étaient éliminés à cause de l'impossibilité pour nous de faire des dosages urinaires d'antipaludiques (limites financières).

Taux de participation

Près de 37 % de perdus de vue (PV) ont été enregistrés et le nombre de patients vus étaient décroissant en fonction des rendez-vous. Ceci s'explique par le fait que les parents ou les tuteurs ne comprenaient pas toujours l'intérêt d'amener leurs enfants plusieurs fois à l'hôpital alors même qu'ils n'étaient plus malades. Cela était contraignant pour eux et l'argument des études a été fréquemment avancé pour les enfants scolarisés: il ne fallait pas que l'enfant manque quatre jours de classe. Ces pertes auraient été évitées si les prélèvements étaient faits à domicile. Cela n'a pas été fait à cause des limites financières.

4. 3. 2 Analyse comparative de deux protocoles

Réponse clinique:

Température

- Les températures minimales de J1 (37°C) s'expliquent par la prise quelques heures avant la consultation de Paracétamol par l'enfant. L'histoire de fièvre et l'absence d'autre cause de fièvre nous a semblé suffisant pour le recrutement clinique. La clearance thermique a été en moyenne 24 heures (J2) pour les deux groupes. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par SOTJLA et al. en 2001 (37). En effet leurs résultats donnaient une clearance de 27,6 heures pour AQ et 28,4 heures pour AQ - SP avec $p = 0,51$. Avec SP seule, ils ont obtenu une clearance de 48 heures. Ce soulagement rapide des patients s'explique par l'effet anti inflammatoire des amino-4-quinoléines. Cela expliquerait également qu'il n'y ait pas de différence entre nos deux groupes au point de vue clearance thermique.

Parasitémie

Dans notre étude, le taux de réduction de la parasitémie est de 54,3% pour AQ et 94,1 % AQ— SP; le taux de guérison de 68 % pour AQ et 94,4 % pour AQ-SP. Soit un taux d'échec à l'AQ supérieur à 15 %. Ces résultats sont différents de ceux obtenus par SOULA et Al en 2001. Ils ont obtenu 3,3 % d'échecs avec AQ et 0 % (37) avec AQ —SP. OLIVIER G et AL (23) en 1999 obtiennent 0 % d'échecs avec AQ dans un groupe d'enfants de 0 à 5 ans et RTNGWALD et al (30) obtiennent 4,9 % d'échecs avec AQ en 1997 dans un groupe âgé de 5 à 9 ans (pour ces 2 derniers auteurs, l'association n'avait pas été étudiée).

Dans les études sus-citées, les taux d'échecs inférieurs à 15 % montrent une sensibilité de Plasmodium sp. à ces protocoles. Contrairement à notre étude où le taux d'échec à l'AQ supérieur à 15 % montre une diminution de la

sensibilité de *Plasmodium falciparum* à cet antipaludique et pourrait être le reflet d'une apparition de résistance à l'amodiaquine à Yaoundé.

Coût :

Le coût de AQ-SP est presque le double du coût de AQ par dose. BLOLAND et al (5,6) trouvent que le coût de la polythérapie (par SP et chloroquine) est 35 fois le prix de monothérapie (chloroquine) en Afrique de l'Est. Mais le coût moyen efficace de l'association AQ-SP et le coût moyen efficace de la monothérapie sont quasi identiques. Ces coûts sont inférieurs au coût des nouveaux médicaments antipaludiques dérivés de l'artémisinine (2100 à 4500F CFA). Il est également inférieur au coût du traitement d'un accès palustre compliqué (26000 à 36000 F CFA) (11). Bien que le coût moyen du traitement par AQ soit nettement inférieur au coût moyen du traitement par l'association, le coût de la prise en charge efficace sous AQ, en considérant les échecs thérapeutiques, est comparable à celui de AQ-SP. Ce qui indique qu'au point de vue santé publique, un changement de politique de prise en charge orientée vers l'utilisation de la combinaison thérapeutique ici étudiée, reviendrait pratiquement au même prix que l'utilisation de la monothérapie par AQ.

Effets indésirables
Ils sont demeurés mineurs pour les deux groupes de sujets.

Observance

Elle a été de 100 % dans notre étude mais on ne saurait prédire ce qu'elle aurait été si les parents avaient dû acheter eux même les médicaments.

CONCLUSION ET REOMMANDATIONS

Nous pouvons conclure au terme de notre étude que l'association AQ SP est plus efficace en termes de clearance parasitaire que l'AQ en monothérapie. Le coût moyen du traitement combiné est le double du coût moyen de la monothérapie mais le coût efficace de la prise en charge (pour AQ-SP) est presque identique à celui de la monothérapie. Ainsi, à coût égal, le temps de guérison est plus court, le risque de survenue d'accès palustre grave et le risque de survenue de résistance est moindre avec la combinaison étudiée qu'avec la monothérapie à l'AQ. Ces coûts demeurent inférieurs à celui des autres alternatives thérapeutiques.

Nous pouvons donc donner les recommandations suivantes:

- que les études plus élargies à d'autres régions du pays soient faites pour évaluer l'efficacité réelle de l'association AQ-SP.
- si ces résultats se confirmaient, on pourrait alors recommander que la combinaison étudiée soit préférée aux monothérapies dans le traitement de l'accès palustre simple au Cameroun.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Ann O' Fel.** Parasitologie mycologie (5ème ed) Gouan et Roques. Paris : La madeleine, 1992 : 255-77

2. **Assimadi JK,** Gbadoe AD, et al. Paludisme sévère de l'enfant au Togo. Arch Pédiart, 1998; 1310- 15.

3. **Basco CK,** Eldin de Pecoulas P, Wilson CM. et aL Point mutations in the dihydrofolate reductase-thymidilase synthetase gene and pyrimethamine and cycloguanil resistance in Plasmodium falciparum. Mol Biochem parasitol 1995; 69: 135-3.

4. **Boland PB** et al. Chioroquine in Africa. critical assessment and recommendation for monitoring and evaluating chloroquine therapy efficacy in sub-Saharan Africa. Tropical Medecine and International Health; 1998, 3: 543 —52.

5. **Boland PB,** Ettling M, Meek S. Traitements antipaludiques associés en Afrique faut-il y croire? Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé, Recueil d'articles 2001, 4: 134 -44.

6. **Bloland PB**, Lackritz EM, Kazembe PN et al. Beyond chloroquine: for drug resistance for evaluating malaria therapy and efficacy in Africa. *J. Inf. Dis.* 1993; 67: 932—7
7. **Camas C**, et Savel J. Biologie de Plasmodium. Encyclopédie des maladies infectieuses. 8-507 —A — 10, 1997, 7p
8. **Denis M**, Gentilini M. Le paludisme. fléau mondial. *La revue du Praticien* 1998; 48 :240- 57.
9. **Dinis DV**, Shapira A. Comparative study of the efficacy and side-effects of two therapeutic regimens against chloroquine — resistant falciparum malaria in Maputo, Mozambique. *Bull. Soc. Path. Ex.* 1990;83:521- 28.
10. **Faster SD**. Politique des prix, distribution et usage des antipaludéens. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé*, 1991, 69(Š): 3349 -63. .1 4.
11. **Forlack A**. The management of severe malaria in children aged 6 to 59 months in tivo District hospitals in Cameroon. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de sciences biomédicales, Yaoundé-1, 2001.
12. **Foumane V**, Soula G, Um Mbock A et al. Evaluation de l'efficacité de la chloroquine chez les enfants âgés de 6 mois à 9 ans dans le traitement du paludisme à Plasmodium falciparum non compliqué, district de nylon Douala, Cameroun. Dec 1999, document technique OCEAC. 1080.

13. **Gendré D**, Badoual J, Lagardère B et al. Traitement de l'accès l'enfant Arch. Fr Pédiatr. 1991 ; 48 : 727-35.
14. **Gentillini M** ; Bernard D; Bernard L et al. Médecine tropicale. 5 ed. Flammarion, 1993. Pais (828)90— 122.
15. **Imbert P**, Banerjee A. Paludisme de l'enfant. Encycl Med Chir (Elsevier Paris), Pédiatrie 4-320-A-20, Maladies Infectieuses 8-507-A- 30,2002, 24p.
16. **Kremsner PG**, Luty AJF, Graninger W. Combination chemotherapy for Plasmodium falciparum malaria. Parasitology today. 1997; 13:167-8.
17. **Mac Intosh HM**, Greenwood BM. Chloroquine or amodiaquine combined, with sulphadoxine-pyrimethamine as a treatment for uncomplicated malaria. A systematic review. Annals Trop Med and Parasitol 1998; 93 (3): 265 — 70.
18. **Malvy D**, Djossou F, Receveur MC et al Plasmodies. traitement, prévention. Encycl Med chir (Elsevier Paris) Maladies infectieuses, 8-507-A-25,17p
19. **Malvy D**, Djossou F, Thiebaut R et al. Plasmodies — Malaria, formes cliniques diagnostic. Enry Med Chir (Elsevier Paris), Maladies infectieuses. 8-507—A —20 —2000, 16p.
20. **McCombie SC**. Treatment seeking for malaria: a review of recent research. Social Science and Medecine, 1996, 43. 933 - 45.

21. Ministère de la santé publique du Cameroun. Plan national de lutte contre le paludisme. Novembre 2001.

22. **Ndounga M**, Olivier G, Youmba JC et al Evaluation de l'efficacité de la sulfadoxine — pyriméthamine chez les enfants âgés de 6mois à 5ans dans le traitement du paludisme à Plasmodium falciparum non compliqué. Yaoundé, Cameroun. Décembre 1999, document technique OCEAC no 1081.

23. **Olivier G**, Ndounga M, Soula G, et al. Evaluation de l'efficacité de l'amodiaquine chez les enfants âgés de 6 mois à 5ans dans le traitement de paludisme à Plasmodium falciparum non compliqué, Yaoundé, Cameroun. Avril 1999, document technique OCEAC n° 1065.

24. **Organisation Mondiale de la Santé**. Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Rapport d'une consultation technique de l'OMS. Avril 2001.

25. **Organisation Mondiale de la Santé**. La situation du paludisme dans le monde en 1993. Partie 1: Population exposée. Relevé épidémiologique hebdomadaire, ,1990, 71: 7 —22

26. **Parzy C**, Rogier A, Keudjian A, et al. Recherche sur le paludisme à l'JMTSSA —LEPFJARO. Med. Trop. 2001, 61: 11- 14.

27. **Picot S**. Méthodes d'étude de la chimiorésistance de Plasmodium falciparum aux quinoleines. Trop. Med. 2001 ; 61(1)15-20.

28. **Price RN** et al. Artésunate/Mefloquine treatment of multi-drug resistant falciparum malaria. Transactions of royal society of tropical medicine and

hygiene, 1997, 91(5):574-577.

29. **Ringwald P**, Keudjian A, Same Ekobo A et al. Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en milieu urbain à Yaoundé, Cameroun. Part I. Surveillance in vitro et in vivo de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine entre 1994 et 1999 à Yaoundé, Cameroun. Trop. Med. Int. Health 2000; 5(9): 612-19.

30. **Ringwald P**, Kedjian A, Same Ekobo A et al. Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en milieu urbain à Yaoundé. Cameroun Part II. Trop Med Int Health 2000 ;5(9) 620-27

31. **Rogier C**, Commenges D, Trape J.F. Evidence for an age —dependent pyrogenic threshold of *Plasmodium falciparum* parasitemia in highly endemic populations. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1996; 54: 613 —19.

32. **Rogier C**, Henry M-C, Spiegel A. Diagnostic des accès palustres en zone d'endémie: Bases théoriques et implications pratiques Med. Trop. 2001 ; 61: 27-46.

33. **Rogier C**, Tall A, Diagne N et al. *Plasmodium falciparum* clinical malaria: lessons from longitudinal studies in Senegal. Parasitologia 1999, 41:255 —59.

34. **Same-Ekobo A**. Etat et expérience dans la mise en oeuvre du programme accéléré de lutte contre le paludisme au Cameroun. Réunion de consensus, de planification pour l'évaluation des besoins et le développement de stratégies de l'initiative «Faire reculer le paludisme en Afrique », Yaoundé, 26-29/avril

1999.

35. **Shakoor O**, Taylor RB, Behrens RH. Assessment of the incidence of substandard drugs in developing countries. *Trop Med Int Health*, 1997, 2: 839- 45.

36. **Snow Rw** et al. Evaluation de la mortalité et des incapacités dues au paludisme dans les populations africaines, femmes enceintes exceptées. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé, Recueil d'articles*, 2000,- 2:64-80

37. **Soula G**, Foumane V, Ndounga M, et al. Efficacité thérapeutique et tolérance des antipaludiques de 1ère ligne (amodiaquine et sulfadoxin et pvrimeéthamine) dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué de l'enfant, au Sud-Cameroun (HEVECAM) avril 2001 document technique OCEAC 1109

38. **Tatou GJ**. Formes cliniques et évolution du paludisme sévère chez l'enfant au Centre mère-enfant de la Fondation Chantal Biya; Thèse de Doctorat en médecine Faculté de médecine et des Sciences Biomédicales, Yaoundé-1, 2001.

39. **Trape JF**, Rogier C, Konate L et al. The Dielmo project: a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanism of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal. *Am.J:Trop. Med. Hyg.* 1994; 51: 123 - 37.

40. **White NJ**. Preventing antimalarial drug resistance through nations. *Drug Resistance Updates* 1998, 1:3-9.

41. **World Health Organisation**. Monitoring antimalarial drug resistance. report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland, Dec 2001.