

Depuis, le Ministère de la santé béninois s'efforce d'instaurer un réseau de surveillance avec l'aide de l'OCCGE et du laboratoire de parasitologie de la Faculté des sciences de la santé.

Ainsi en 1987, une évaluation de la sensibilité *in vivo* et *in vitro* faite à Cotonou, par l'équipe de l'OCCGE du centre Muraz a donné des taux de prévalence respectifs de 52 % et 58 % pour les niveaux de résistance de type R I et R II. Ces taux étaient par contre de 5 % dans le département du Zou situé environ à 200 km de Cotonou. [11] ; [18]

En outre, de l'étude de l'épidémiologie de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* il ressort que, dans toutes les régions affectées, l'apparition de la chimiorésistance est inéluctablement suivie de sa propagation.

En Afrique et en zone intertropicale, la situation est particulièrement grave car le paludisme constitue la première cause de mortalité et de morbidité surtout chez les enfants et les femmes enceintes. [23]

En ce qui concerne l'éradication du paludisme, nous sommes bien loin de l'optimisme affiché au siècle dernier. L'inquiétude est revenue : car non seulement la maladie n'est pas maîtrisée, mais elle tend à reconquérir les territoires d'où elle avait été chassée.

Avec l'apparition de la résistance du parasite aux médicaments antipaludiques et la résistance du moustique aux insecticides, le paludisme pose de nouveaux défis en matière de prise en charge et de contrôle.

Deux stratégies de lutte sont mises en œuvre au Bénin par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) à savoir :

1. La prise en charge correcte des cas de Paludisme.
2. La prévention comportant :
 - La chimioprophylaxie systématique des femmes enceintes
 - La promotion de l'utilisation de moustiquaires imprégnées
 - L'information, l'éducation et la communication (IEC) [27]

Devant le résultat mitigé de toutes ces stratégies mises en œuvre pour lutter contre le Paludisme, il nous paraît opportun dans le cadre de notre étude, d'évaluer la prise en charge de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* afin de mieux circonscrire les causes d'échec thérapeutique.

Ce qui pourrait contribuer à l'élaboration d'un consensus quant aux nouvelles stratégies de lutte antipaludique au niveau national. Pour atteindre ce but, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

Objectif général

Evaluer, la qualité de la prise en charge de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques, par le personnel de santé.

Objectifs spécifiques

- Apprécier la perception de la résistance du plasmodium par le personnel de santé.
- Apprécier la connaissance des facteurs et comportements favorisant

la résistance par le personnel de santé.

- Décrire la prise en charge des cas de paludisme chimiorésistants par le personnel de santé.
- Identifier les pratiques du personnel de santé susceptibles de favoriser l'émergence de la résistance.
- Déterminer comment le personnel de santé participe à la prévention du phénomène de résistance du plasmodium aux antipaludiques.

1. GENERALITES

1.1.LE PALUDISME

1.1.1. DEFINITION DU PALUDISME

Le paludisme est une érythrocytopathie due à l'action pathogène d'un hématozoaire du genre plasmodium, transmis par un moustique-vecteur, l'anophèle femelle. [1]

1.1.2. HISTORIQUE

Le paludisme a sans doute accompagné l'homme au cours de son expansion à la surface de la terre, de l'Equateur aux cercles arctiques et l'on peut, sans risque de se tromper, dire qu'aucune maladie n'a fait plus de victimes que lui.

Le paludisme était largement décrit, il y a bien longtemps, dans les livres Hippocratiques.

Dès l'antiquité, les égyptiens remarquent la corrélation entre épidémies de fièvre et perturbation météorologiques entraînant pluies et inondations. En 1600 avant J.C sont décrites sur des papyrus, l'association frisson, fièvre et splénomégalie. Ainsi que des mesures à prendre pour éviter l'entrée dans les maisons de " vapeurs provoquant des fièvres" et la concordance entre les crues du Nil et l'apparition des fièvres intermittentes.

Au II^{ème} siècle avant J.C., les grecs et les Romains ont relevé une corrélation étiologique entre les fièvres intermittentes et la proximité de marécages.

Le terme italien de "mal aria" traduit bien la liaison faite entre les fièvres et les miasmes véhiculés dans l'air.

Le terme francophone de Paludisme, introduit par L'AVERAN en 1893, traduit la liaison "fièvre-marais" (palud = marais)

En 323 avant J.C au retour de sa campagne vers les Indes, Alexandre Le Grand meurt à Babylone des suites d'une fièvre rémittente et d'un coma qui l'emporte en 10 jours.

Le paludisme a frappé français et anglais lors des campagnes coloniales au XIX^{ème} siècle. Il atteint également au XX^{ème} siècle, les soldats lors des guerres du Pacifique et de Corée, d'Indochine et du Vietnam. [19] ; [20]

Dans l'histoire du paludisme, la première date importante, est sans nul doute 1630, lorsqu'en Equateur, un aristocrate Espagnol fut guéri de la malaria par l'absorption d'une décoction d'écorce de quinquina ; une drogue qui était connue depuis longtemps par les péruviens.

L'isolement de l'alcaloïde actif, en 1820, par les pharmaciens PELLETIER et CAVENTOU permet l'utilisation en thérapeutique d'un produit pur, la quinine. Cela représentera un nouveau progrès car rendant le médicament bien plus maniable et infiniment plus actif.

Il faudra attendre 60 ans, jusqu'en 1880, pour que Alphonse L'AVERAN identifie l'agent responsable du paludisme, le plasmodium.

En 1899, GRASSI, BASTIANELLI et BIGNAMI décrivirent chez *Anopheles claviger* le cycle complet de développement de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae* grâce à une substitution involontaire de moustique de Culex à Anophèle.

En 1922, STEPHENS isole la quatrième espèce plasmodiale parasite de l'homme : *Plasmodium ovale*.

En 1948, SHORTT et GARNHAM mettent en évidence l'existence de formes exoérythrocytaires tissulaires dans le foie.

Sur le plan thérapeutique, c'est peu de temps avant la seconde guerre mondiale que les chimistes allemands réalisèrent la synthèse des amino-4-quinoléines, mais la découverte de leurs propriétés antimalariques se fit plus tardivement.

Elle fut surtout le fruit du travail acharné des américains aiguillonnés par la nécessité de la campagne du Pacifique.

Le traitement du paludisme par les dérivés de synthèse, la chimioprophylaxie, les débuts de la lutte anti-anophélienne par les insecticides (organochlorés, DDT, HCH) datent des derniers mois de la guerre contre le Japon.

On se prit alors à croire que l'éradication du paludisme dans les zones chaudes allait être définitivement acquise comme elle l'est déjà dans les régions tempérées. [15]

En 1960 cependant, les premiers cas de chimiorésistance du *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines furent annoncés en Amérique latine, puis dans le sud-est asiatique. Et ce phénomène de chimiorésistance ne cessa de s'étendre, justifiant la mise au point de nouveaux antipaludiques et la recherche obstinée d'un vaccin, dont les premiers essais, certes sans grand succès, furent réalisés en 1983. [14]

En 1998, il y eut le lancement de l'initiative "Roll Back Malaria" ou initiative "Faire reculer le Paludisme" qui est un vaste mouvement de lutte contre le paludisme lancé par l'OMS en partenariat avec la Banque Mondiale, l'ONU, le PNUD, l'UNICEF afin de réduire de moitié la morbidité et la mortalité due à cette affection d'ici 2010 et pour que d'ici à l'an 2030, le paludisme ne soit plus un problème de santé publique. [32]

1.2. EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie du paludisme comporte l'étude de quatre éléments dont la réunion simultanée est indispensable au développement de la maladie :

- la présence d'hommes porteurs dans leur sang périphérique de gamétocytes du plasmodium ;
- l'existence d'une population d'Anophèles vecteurs ;
- la présence d'hommes réceptifs au plasmodium ;
- les conditions écologiques favorables pour l'anophèle et le plasmodium.

1.2.1. LES AGENTS PATHOGENES

1.2.1.1. CLASSIFICATION

Les plasmodiums sont des protozoaires appartenant au règne des protistes, au phylum des Apicomplexa, à la classe des *Haemosporida*, à la famille des *Plasmodidæ*, au genre *Plasmodium*.

Quatre espèces parasitent l'homme exclusivement :

- ***Plasmodium malariae* Laveran 1881**
- ***Plasmodium vivax* Grassi et Felletti 1890**
- ***Plasmodium ovale* Stephen 1922**
- *Plasmodium falciparum* Welch 1897

Seule cette dernière espèce détermine des formes encéphaliques et est donc responsable de l'immense majorité des cas de paludisme mortel. [30]

1.2.1.2. CYCLE EVOLUTIF ET BIOLOGIE DES PLASMODIUM

Deux hôtes successifs sont nécessaires à l'accomplissement du cycle : l'homme, hôte intermédiaire et le moustique du genre anophèles, hôte définitif et vecteur.

1.2.1.2.1. CYCLE CHEZ L'HOMME

Le cycle chez l'homme comporte deux étapes qui sont toutes les deux des multiplications asexuées ou schizogonies. La première se déroule dans les hépatocytes ou schizogonie exo- érythrocytaire et la seconde dans les hématies ou schizogonie érythrocytaire.

- **Schizogonie exo-érythrocytaire** : le plasmodium est inoculé à l'hôte par l'anophèle femelle sous forme de sporozoïtes fusiformes et mobiles. Le sporozoïte gagne le foie en quelques minutes et pénètre dans un hépatocyte. Il s'y transforme en trophozoïte qui grossit et dont le noyau se divise de nombreuses fois pour donner un schizonte. A maturité, chaque noyau s'individualise avec un peu de cytoplasme du parasite pour donner plusieurs milliers de mérozoïtes ou cryptozoïtes. L'hépatocyte parasité éclate et les mérozoïtes libérés pénètrent dans la circulation des capillaires le jouxtant. Chacun va pénétrer dans une hématie.

La durée du cycle de reproduction asexuée dans l'hépatocyte est variable suivant les espèces. Le processus de reproduction se déclenche immédiatement dans tous les hépatocytes parasités pour les espèces *Plasmodium malariae* et *Plasmodium falciparum*.

Ce processus peut être retardé dans certains hépatocytes qui restent en attente (d'où leur nom d'hypnozoïtes) entre 1 à 18 mois, pour les espèces *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*.

- **Schizogonie érythrocytaire** : dans chaque hématie envahie par un mérozoïte va se dérouler un cycle de reproduction asexuée. Le jeune parasite prend alors la forme en bague de chaton et devient un trophozoïte qui se nourrit de la substance même du globule rouge. Il grandit et devient un schizonte dans le cytoplasme duquel s'accumule l'hémozoïne, pigment palustre.

A maturité, son noyau se divise et s'entoure d'une masse de cytoplasme, donnant ainsi les mérozoïtes.

L'hématie parasitée éclate, les mérozoïtes sont libérés et le pigment se déverse dans le sang. C'est alors que se déclenche l'accès palustre. Chaque mérozoïte pénètre dans une nouvelle hématie et le cycle recommence. Le cycle endoérythrocytaire dure 48 heures sauf pour *Plasmodium malariae* chez qui il dure 72 heures.

Après plusieurs cycles asexués schizogoniques, certains trophozoïtes érythrocytaires se différencient en éléments à potentiel sexué, les gamétocytes mâles et femelles uninuclés, qui font alors du sujet un réservoir de parasite. Ce sont ces gamétocytes qui seront prélevés par l'anophèle lors d'un repas sanguin pour une poursuite du cycle.

1.2.1.2.2. CYCLE CHEZ L'ANOPHELE

En prenant son repas sanguin sur un sujet infesté, le moustique absorbe les différents stades du parasite. Les éléments asexués, trophozoïtes et schizontes, sont digérés. Seuls les gamétocytes poursuivront leur développement en subissant quelques modifications.

Le gamétocyte femelle s'arrondit et devient un gamète femelle. Le gamétocyte mâle divise son noyau et subit le phénomène de l'ex flagellation, donnant naissance à une dizaine d'éléments allongés et mobiles qui sont des gamètes mâles.

La fécondation donne naissance à l'ookinète, œuf mobile qui traverse la paroi de l'estomac du moustique, formant alors à l'extérieur de sa face externe, l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. L'éclatement de l'oocyste mûr libère les sporozoïtes qui gagnent avec prédilection les glandes salivaires du moustique.

La durée du cycle sporogonique est variable, 10 – 40 jours, et est en fonction de facteurs tels que la température ou l'espèce plasmodiale.

Le moustique devient alors infectieux et le cycle plasmodial ne se poursuivra qu'après une nouvelle piqûre infectante chez un sujet réceptif.[5] ; [25] ; [17]

1.2.1.3. CARACTERES SPECIFIQUES DES PLASMODIUM

Les quatre espèces plasmodiales parasites de l'homme diffèrent par :

- leur aspect microscopique
- leurs caractères biologiques

1.2.1.3.1. *Plasmodium falciparum*

Cette espèce est la plus redoutable puisque responsable de l'accès pernicieux potentiellement mortel. Sa répartition géographique est liée à la température. Sa limite étant l'isotherme 18°C.

L'incubation ou phase exo érythrocytaire dure une à deux semaines, elle se caractérise par l'absence d'hypnozoïtes et donc de reviviscence schizogonique. L'étape érythrocytaire est de 48 h. Il est responsable de la fièvre tierce maligne. Sa longévité n'excède pas 2 mois.

1.2.1.3.2. *Plasmodium malariae*

Sa longévité est de 10 à 20 ans et l'incubation est d'environ 3 semaines. Il provoque une fièvre quarte apparaissant toutes les 72 heures.

1.2.1.3.3. *Plasmodium vivax*

Son incubation est de 2- 3 semaines et la persistance des formes hépatiques dépasse rarement 2 ans. Il provoque une fièvre tierce toutes les 48 heures.

1.2.1.3.4. *Plasmodium ovale*

Très proche de *Plasmodium vivax*. Son incubation est en moyenne de 2 semaines. Ce parasite déclenche une fièvre tierce bénigne.

1.2.2. LES VECTEURS ET LA TRANSMISSION

1.2.2.1. LES VECTEURS

La malaria est une maladie transmissible dont le vecteur est un culicidé femelle appartenant au genre Anophèles, à la sous-famille des Anophelinae. Sur 400 espèces d'anophèles répandues dans le monde, seulement une soixantaine sont des vecteurs du paludisme.

La longévité varie avec l'espèce, mais aussi avec la température et le degré hygrométrique.

Les mâles se nourrissent de sécrétions sucrées des plantes. Les femelles seules sont hématophages, mais ce repas de sang n'est pas indispensable à leur survie. Il ne joue un rôle que dans le développement des ovaires et la viabilité des œufs. La reproduction des anophèles exige du sang, de l'eau et de la chaleur. La femelle fécondée ne peut pondre qu'après un repas sanguin sur l'homme ou sur l'animal. Les anophèles sont nocturnes et piquent toute la nuit.

En Afrique les deux principales espèces vectrices sont *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus*.

Les conditions requises pour qu'une anophèle soit considérée comme vecteur potentiel du paludisme sont :

- la comptabilité génétique vecteur / parasite
- une longévité égale, au moins au cycle extrinsèque du parasite.
- L'anthropophilie. [7]

1.2.2.2. LA TRANSMISSION

La transmission est essentiellement assurée par la piqûre d'une anophèle infectée. Cependant la transmission congénitale et parfois la transfusion sanguine de sang parasité sont également possibles.

Cette transmission par voie vectorielle, suivant les zones, sera continue toute l'année et entraînera précocement un état immun, ou alors elle sera saisonnière ou intermittente, auquel cas il n'y a pas d'installation d'un état immun.

1.2.3. LA RESISTANCE INNEE ET L' IMMUNITE DE L'HÔTE

1.2.3.1. LA RESISTANCE INNEE

Il s'agit d'un état réfractaire d'origine héréditaire et non immunologique, lié à une propriété inhérente à l'homme. Les principaux facteurs sont intra- érythrocytaires, donc d'origine génétique. Ils concernent :

- la présence d'hémoglobine S (sicklémie ou drépanocytose)
- la présence d'hémoglobine F (protège le nouveau né pendant les premières semaines de la vie).

- La thalassémie chez l'adulte
- Le déficit en G6 P D.
- Certaines circonstances entraînent également une relative protection vis à vis du paludisme :
- Un régime exclusivement lacté déficient en acide para-amino-benzoïque
- Malnutrition protéique.

1.2.3.2. L'IMMUNITE DE L'HÔTE

Il n'y a pas d'immunité naturelle vis à vis du paludisme.

Il existe cependant un état d'immunité acquise relative ou de « prémunition »

Cette immunité ne s'établit que lentement dans les conditions naturelles, et cela nécessite des infections à répétition. Il faut des années pour qu'elle se développe (2 à 5 ans), sans pour autant être absolue, car la parasitémie peut persister même en l'absence de maladie clinique.

Cette immunité est labile puisqu'elle disparaît quelques mois (12 à 24 mois) après que le sujet a quitté la zone d'endémie. [10]

1.2.4. LES INDICATEURS EPIDEMIOLOGIQUES

Pour mesurer l'endémicité palustre, les épidémiologistes disposent d'un certain nombre d'indices. Les uns sont relatifs à l'anophèle et les autres à l'homme.

1.2.4.1. LES INDICES RELATIFS À L'ANOPHELE

- L'indice sporozoïtique : pourcentage d'anophèles porteuses de sporozoïtes dans leur glandes salivaires. (Ce sont les véritables transmetteurs de la maladie humaine)
- L'indice oocystique : pourcentage d'anophèles porteuses d'oocystes.

1.2.4.2. LES INDICES RELATIFS A L'HOMME

- L'indice plasmodique : pourcentage d'humains porteurs de trophozoïtes sanguins.
- L'indice gamétocyte : pourcentage d'humains porteurs de gamétocytes. Ce sont les véritables réservoirs de virus.
- L'indice splénique : pourcentage d'enfants entre 2 et 9 ans présentant une splénomégalie.

La splénomégalie de l'enfant en zone d'endémie est le signe de réinfestations successives entraînant un paludisme viscéral évolutif dont l'un des signes est la splénomégalie.

Cet indice permet le classement en zones :

- Hypo - endémie = $0 \leq IS \leq 19 \%$
- Méso - endémie = $50 \leq IS \leq 49 \%$
- Hyper - endémie = $50 \leq IS \leq 75 \%$
- Holo - endémie = $IS > 75 \%$

1.2.5.1. LES FACIES EPIDEMIOLOGIQUES

L'hétérogénéité du paludisme a très tôt imposé la nécessité d'une classification des zones où sévit la maladie. Un faciès épidémiologique occupe une aire géographique caractérisée par son climat et sa végétation, le nombre, la gravité et la saisonnalité des manifestations pathologiques, l'intensité et la saisonnalité de la transmission.

Ainsi, dans l'immense foyer de paludisme qu'est l'Afrique, CARNEVALE et collaborateurs (1990) ont reconnu cinq (5) strates ou faciès.

1.2.5.2. LE FACIES EQUATORIAL

Il s'agit des régions forestières d'Afrique tropicale. Le volume des précipitations y permet une transmission pérenne, avec comme conséquence une installation rapide de la prémunition. Les adultes y sont donc peu touchés.

1.2.5.3. LE FACIES TROPICAL

Il concerne les savanes humides. La saison des pluies (800-1500 mm) dure 4- 8 mois pendant lesquels se produit l'essentiel de la transmission. La prémunition ne devient solide qu'au delà de 10 ans.

1.2.5.4. LE FACIES SAHELIEN

La pluviométrie est très inconstante d'une année à l'autre ; le caractère instable du paludisme s'accroît, entraînant une prémunition faible. Les enfants (jusqu'à 12 ans) sont très touchés et les adultes ne sont pas épargnés.

1.2.5.5. LE FACIES URBAIN ET SUBURBAIN

La transmission y est réduite car les gîtes larvaires pour l'anophèle sont peu

nombreux. Elle est cependant plus importante en zone péri urbaine.

1.2.5.6. AUTRES FACIES

Il s'agit des lagunaires et montagnardes. [34]

1.3. CLINIQUE

Les manifestations cliniques de la malaria sont diverses dans leur expression et leur gravité car dépendant à la fois du parasite et de l'état du sujet infecté.

1.3.1. LE PALUDISME DE PRIMO- INVASION

Il s'agit là d'un paludisme qui se déclare chez un sujet originaire d'une zone non impaludée, séjournant pour la première fois de sa vie en zone d'endémie et non soumis à une chimioprophylaxie efficace. Cet accès de primo-invasion comporte plusieurs phases :

- **Une phase d'incubation** qui dure en moyenne 2 à 3 semaines. Elle correspond à la schizogonie intra - hépatique et au passage des premiers contingents de mérozoïtes dans le sang. Elle est cliniquement muette.

- **Une phase d'invasion** qu'il importe de bien savoir reconnaître pour qu'il n'y ait aucun retard au diagnostic. Elle est dominée par la fièvre qui monte rapidement à 39 ou 40°C et qui constitue le signe d'alarme. Cette fièvre est progressivement croissante, continue en plateau ou à grande oscillation irrégulière avec des pics à 39-40°C, associée à des céphalées, à des troubles digestifs à type de nausées, de diarrhées, de vomissements, d'anorexie,

donnant un tableau de "l'embarras gastrique fébrile". Les céphalées sont souvent vives et s'accompagnent volontiers d'algies musculaires et articulaires diffuses. Bientôt, la symptomatologie se complète et, en particulier chez l'enfant, devient inquiétante.

Un bouquet d'herpès labial apparaît, l'intolérance gastrique s'accroît, les urines sont rares et foncées, la tension artérielle abaissée. Le foie est parfois congestif et augmente de volume. Quant à la splénomégalie, elle est absente à ce stade.

- **Evolution** : Sous traitement spécifique, cette primo- invasion palustre va guérir parfaitement et définitivement en quelques jours.

En revanche, spontanément, la fièvre va persister avec des rémissions et des recrudescences pendant 1 à 2 semaines. Elle peut devenir intermittente, survenant tous les 2 ou 3 jours et une splénomégalie apparaît alors.

Le risque de passage à l'accès pernicieux, s'il s'agit de *Plasmodium falciparum*, est permanent. Pour les autres espèces, une guérison spontanée est possible, mais des accès de reviviscence ultérieurs, des mois plus tard, ne sont pas exclus. Quoiqu'il en soit, ce premier épisode laisse le malade asthénique, amaigri et fragilisé pour plusieurs mois.[9] ; [13] ; [17]

1.3.2. L'ACCES INTERMITTENT PALUSTRE

Le diagnostic est ici facilement posé car le tableau clinique est stéréotypé. C'est la période d'état et elle correspond à un accès de reviviscence schizogonique. Cet accès est beaucoup plus aisément identifiable que l'accès de primo - invasion, et se

caractérise par la succession de 3 phases - frissons, chaleur, sueurs - et leur répétition selon un rythme régulier.

Les prodromes sont toujours les mêmes pour le malade. Le sujet se plaint de fatigue, de sensation de froid, de malaise mal défini, de migraines ou de nausées. Puis souvent en fin de journée ou en pleine nuit, débute brutalement l'accès proprement dit. [9] ; [13] ; [17]

1.3.2.1. LE STADE DE FRISSON

Le malade ressent une sensation de froid intense, il se blottit sous plusieurs couvertures quelque soit la température antérieure. Il est agité de frissons violents généralisés.

Il peut présenter des vomissements bilieux. Sa température commence à monter à 39°, la tension artérielle baisse et la rate devient turgescente. Le stade va durer 1 à 2 heures.

1.3.2.2. LE STADE DE CHALEUR

Il est caractérisé par une augmentation rapide de la température à 40°C et parfois même plus tandis que les frissons cessent. On note une tachycardie en rapport avec l'augmentation de la température.

La face du malade se congestionne, sa respiration devient haletante ; sa peau est sèche, brûlante et il rejette toutes les couvertures et ne supporte même pas un drap léger. Peu à peu, les vomissements s'espacent puis cessent, la rate reste palpable mais diminue de volume. Ces phénomènes vont durer 2 à 4 heures ou davantage.

1.3.2.3. LE STADE DE SUEUR

Cette crise terminant l'accès survient brusquement. Le malade est recouvert de sueurs abondantes. Rapidement, la courbe thermique s'effondre, la tension artérielle remonte, le pouls ralentit. Le patient est asthénique, mais euphorique, il sombre enfin dans le sommeil qui dissipera ses derniers malaises.

Cependant, après un ou deux jours entiers d'apyrexie en fonction de l'espèce plasmodiale, l'accès va se reproduire dans tous ses éléments. En l'absence de traitement ou lorsque celui-ci est mal conduit, le tableau clinique évolue vers les formes graves et notamment le neuro-paludisme ou paludisme pernicieux, si l'agent pathogène est *Plasmodium falciparum*.

1.3.3. LES FORMES GRAVES

1.3.3.1. LE PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF

Il est localisé aux zones de forte endémicité où les sujets mal prémunis, se soumettant à des chimioprophylaxies fantaisistes, sont quotidiennement infectés par le *Plasmodium*. La maladie va alors prendre une allure subaiguë ou chronique et pratiquement tous les viscères sont concernés. La symptomatologie associe une anémie avec pâleur, à une asthénie, un amaigrissement et une dyspnée.

On note également une tachycardie et une splénomégalie. La splénomégalie, constante chez l'enfant, est volumineuse et sensible. Les urines sont très colorées et la bilirubinémie est globalement élevée. L'hémogramme, confirme l'importance de l'anémie et révèle, en plus, une leuco-neutropénie, une thrombopénie et une vitesse de sédimentation augmentée.

L'évolution est presque toujours sévère, d'autant plus que la fièvre bilieuse hémoglobinurique et l'accès pernicieux guettent ces patients fragiles.

Lorsqu'il échappe à ces évolutions brutales, le malade s'achemine vers un état de déchéance organique progressive qui va aboutir à la cachexie, surtout chez l'enfant où l'on observe un retard staturo-pondéral parfois considérable : c'est la " cachexie palustre " des anglo-saxons qui sous traitement antipaludique connaîtra une guérison lente, mais spectaculaire.

1.3.3.2 LA FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE

Elle n'est due qu'au seul *Plasmodium falciparum*. C'est une complication qui se rencontrait chez les européens expatriés, pendant longtemps, en zone tropicale, volontiers intempérant et soumis à une prise intempestive de quinine.

Devenue rare depuis l'apparition de la chloroquine, la fièvre bilieuse hémoglobinurique est de nos jours de plus en plus fréquemment décrite surtout dans les zones de fortes chloroquinorésistances où l'utilisation de quinine connaît un regain d'intérêt.

Il s'agit d'un syndrome d'apparition brutale, survenant à la suite d'un refroidissement, d'une intense émotion, d'un traumatisme, mais avec presque toujours l'absorption de quinine peu de temps avant.

Le début est brutal avec lombalgies, pâleur, fièvre, oligurie avec urines rouge-porto, témoignant de l'hémolyse intravasculaire massive et confirmée par l'anémie,

l'insuffisance rénale et l'hémoglobininurie. On s'achemine ainsi vers l'anurie par tubulopathie qui aboutira au coma mortel. Le pronostic est fortement lié à la reprise ou non du fonctionnement rénal, et donc à la précocité à la qualité du traitement réanimatoire.

1.3.3.3 L'ACCES PERNICIEUX

C'est la seule urgence parasitologique. Il constitue le grand drame du paludisme et reste responsable, en dépit des progrès thérapeutiques, d'un grand nombre de décès. Au sens strict, il se définit par l'existence de signes neurologiques aigus réalisant une encéphalopathie aiguë fébrile au cours d'un paludisme à *Plasmodium falciparum* : On l'appelle encore neuropaludisme. Cette évolution gravissime du paludisme se rencontre surtout dans les primo- inoculations chez les sujets non immuns, enfants (de 6 mois à 6 ans) ou adultes récemment soumis à l'infection palustre. La symptomatologie associe, en particulier chez l'enfant, la fièvre, les convulsions et les troubles de la conscience. Le début est plus souvent brutal que progressif.

L'aggravation des signes neurologiques se fait de l'obnubilation vers le coma carus. Ce coma est généralement calme, mais entrecoupé de crises convulsives. Cette souffrance cellulaire est due à la schizogonie érythrocytaire qui se passe dans les organes profonds.

En effet, les capillaires viscéraux sont encombrés par des hématies ayant perdu leur plasticité et qui ont tendance à adhérer les unes aux autres. La résultante la plus dangereuse est l'anorexie et ce sont les cellules nerveuses qui supportent le moins bien et le moins longtemps cette privation d'oxygène. A la phase d'état, la fièvre, quasi constante, atteint 39 - 40°C, voire 41°C dans certains cas.

Parmi les signes neurologiques, nous notons les troubles de la conscience (de l'obnubilation au coma profond), les convulsions, des paralysies fugaces, abolition des réflexes ostéo-tendineux. Les signes méningés, qui imposent une ponction lombaire, sont aussi fréquents.

- On note également :
- une anémie grave ($Hb < 6g/dl$) ;
- des signes de défaillance hépatique ;
- une splénomégalie parfois, qui constitue un signe de bon pronostic ;
- des signes d'insuffisance rénale ;
- un Œdème pulmonaire ;
- un Collapsus circulatoire
- des signes d'hémorragies diffuses parfois
- une hypoglycémie, qui est beaucoup plus fréquente.

Au total, le neuropaludisme réalise une double urgence diagnostique et thérapeutique.

Son évolution dépend de la rapidité et de la qualité du traitement. L'évolution spontanée est toujours mortelle. Mais, même traité sans trop de retard, la mortalité reste élevée (10 –30%) et les séquelles neurologiques sont possibles, surtout chez l'enfant.

1.3.4. LE PALUDISME DE LA FEMME ENCEINTE

C'est une forme importante surtout en zone d'endémie. En effet, la grossesse entraîne une diminution des défenses immunitaires, augmentant ainsi la fréquence et la gravité des accès palustres.

Par contre, l'influence du paludisme sur la grossesse est plus difficile à apprécier. L'hypoglycémie est particulièrement à craindre sous perfusion de quinine. Le paludisme aggrave l'anémie gravidique si fréquente chez les primigestes à la fin du deuxième trimestre de grossesse. L'hyperthermie de l'accès palustre peut déclencher le travail prématurément. La séparation des globules rouges parasités au niveau du placenta entraîne une placentite responsable d'un faible poids de naissance. Le passage transplacentaire du plasmodium provoque souvent un paludisme congénital-infestation, mais le paludisme congénital maladie reste rare. [9] ; [13] ; [17]

1.4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1.4.1. LE DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE OU DIAGNOSTIC DIRECT

1.4.1.1. LE FROTTIS SANGUIN ET LA GOUTTE EPAISSE

Sur ces techniques, repose actuellement le diagnostic courant de certitude du paludisme. La recherche et la mise en évidence du parasite s'effectuent sur un prélèvement de sang capillaire ou veineux réalisé de préférence avant toute prise d'antipaludique et coloré au May-Grunwald-Giemsa (MGG).

Il s'agit de recueillir une à deux gouttes de sang sur la lame par piqûre à l'aide d'un vaccinostyle au bout du doigt, au lobule de l'oreille ou alors au talon chez les enfants, bien sûr après désinfection.

1.4.1.1.1. LA GOTTE EPAISSE (GE)

Les éléments sont ici concentrés sur une surface beaucoup plus petite que dans le frottis, ce qui accélère la recherche. La GE n'est pas indiquée dans le diagnostic d'espèce, mais elle permet de détecter des parasitémies très faibles, de l'ordre de 10-20 parasites / μ l de sang.

1.4.1.1.2 LE FROTTIS SANGUIN

Il est indispensable pour le diagnostic d'espèce, dont on sait qu'il peut avoir d'importantes répercussions sur le traitement. La sensibilité est moindre par rapport à la GE et la technique exige une observation microscopique très longue en cas de faibles parasitémies.

1.4.1.2. LE Q.B.C (Quantitative Buffy Coat)

C'est une technique basée sur la centrifugation différentielle et la propriété des éléments nucléaires de fixer l'acridine-orange. Le Q B C malaria test est une technique de coloration à l'acridine orange, après centrifugation en tubes à hématocrite. La lecture se fait à la lumière ultraviolette. La technique est rapide, facile mais onéreuse par rapport au frottis et à la goutte épaisse.

1.4.1.3 LA PCR (Polymerase Chain reaction)

C'est une technique d'amplification de l'ADN parasitaire, passant par une dénaturation, une extension et une amplification du matériel génétique. La PCR détecte un plasmodium dans 10 μ l de sang. C'est une méthode compliquée, chère, mais extrêmement sensible et spécifique.

D'autres techniques sont encore utilisées :

- **La recherche d'antigènes circulant** en utilisant une technique immunologique et des anticorps monoclonaux *anti-Plasmodium falciparum* (technique ELISA).
- **Le Parasight F** ou recherche d'un antigène spécifique de *Plasmodium falciparum* par utilisation d'un anticorps spécifique absorbé sur bandelette. La méthode est facile, sensible, spécifique mais chère.

Ces trois dernières techniques présentent un intérêt diagnostique limité en zone d'endémie.

1.4.2. LE DIAGNOSTIC INDIRECT OU DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

La présence de *Plasmodium* dans l'organisme d'un sujet est à l'origine de la synthèse d'anticorps dirigés contre ce parasite. Cette sérologie possède des indications précises :

- en cas de fièvre d'origine indéterminée ;
- dans les centres de transfusion sanguine en zone d'endémie ;
- dans les études épidémiologiques ;
- en cas de prise d'antipaludiques préalable à la démarche diagnostique.

Les techniques utilisées sont : l'IFI sur étalement de sang ou culture in vitro de *Plasmodium falciparum* ; l'hémagglutination, l'ELISA...

[9] ; [13] ; [17] ; [34]

1.5. TRAITEMENT

1.5.1. LES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

Les antipaludiques peuvent être classés en schizontocides et en gamétocytocides. Les schizontocides sont actifs sur le cycle endo érythrocytaire. On peut distinguer d'après leur mode d'action :

- **Les schizontocides** sanguin électifs qui tuent le parasite dans l'hématie ou plasmodicides (quinine, méfloquine, chloroquine, amodiaquine, halofantrine, qinghaosu et dérivés) ;
- **Les antimétabolites** d'action lente qui inhibent la croissance du parasite en bloquant la division de son noyau et qui sont plasmodistatiques.
- **Les gamétocytocides** actifs sur les gamétocytes et parfois sur les parasites intra hépatiques (Primaquine[®], quinocide[®]).

1.5.1.1. LES SCHIZONTOCIDES

1.5.1.1.1 LES ALCALOÏDES DE LA QUININE

1.5.1.1.1.1. LA QUININE

Elle demeure, parmi les quatre principaux alcaloïdes extraits de l'écorce du quinquina, l'antipaludique majeur. La quinine est utilisée sous forme de sels basiques sulfate, disulfate, chlorhydrate, formiate.

Elle est présentée sous forme de comprimés (chlorhydrate ou sulfate ou QUINIMAX[®]) et sous forme soluble (formiate ou QUINIFORME[®]), en ampoules pour perfusion intraveineuse lente et, plus accessoirement, pour injection intramusculaire (IM). La quinine affecte l'ADN du parasite.

Les doses généralement préconisées sont de 25mg /kg / 24h de quinine basée, réparties en 3 administrations de 8 mg /kg; pendant 5 à 7 jours.

Aux doses thérapeutiques, les incidents, surtout d'ordre sensoriel, ne sont pas rares : Hypoacousie, bourdonnements d'oreilles, vertiges, troubles de l'accommodation, amaurose. Ces signes sont plus ou moins rapidement réversibles, avec l'arrêt du traitement.

La quinine est le médicament de choix lorsqu'il faut frapper vite et fort. Son action rapide fait d'elle l'antipaludique qu'il faut administrer en cas d'urgence, par voie intraveineuse, en particulier dans les accès pernicioeux à *Plasmodium falciparum*.

1.5.1.1.2 LES AMINO-4-QUINOLEÏNE

Les premières amino-4-quinoléïnes furent synthétisées en Allemagne juste avant la deuxième guerre mondiale. Aujourd'hui encore, ce sont les antimalariques les plus utilisés. Elles arrêtent la réplication de l'ADN du parasite en bloquant la polymérase. Deux d'entre elles présentent un intérêt médical significatif : la chloroquine et l'amodiaquine.

1.5.1.1.2.1 LA CHLOROQUINE

La chloroquine, sous forme de sulfate (NIVAQUINE®) ou de phosphate (RESOCHIN®, ARALEN®) se présente en comprimés blancs d'un goût amer dosés à 100, 150 et 300 mg.

Elle existe également sous forme suspension à 5mg / ml, de suppositoires, ainsi qu'en ampoules injectables.

Les doses curatives généralement préconisées sont de 25 mg / kg réparties sur 3 jours à raison de 10 mg / kg les deux premiers jours et de 5 mg / kg le troisième jour par voie orale.

En, prophylaxie, chez la femme enceinte, elle s'administre à la dose de 5 mg / kg / semaine.

Aux doses thérapeutiques, les troubles sont rares : nausées, vomissements, troubles de l'accommodation et manifestations allergiques à type de prurit parfois insupportable.

La chloroquine est habituellement bien tolérée aux doses usuelles. Elle n'est ni tératogène, ni embryotoxique et peut être administrée sans crainte chez la femme enceinte.

Cependant et rarement chez les sujets sensibles ce médicament peut déclencher des crises de porphyries intermittentes aiguë et de psoriasis. Les risques de rétinopathies ne s'observent que dans les prises prolongées, à fortes doses.

Néanmoins, son efficacité est remise en question ces dernières années à cause de la progression du nombre de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes.

1.5.1.1.2.2. L'AMODIAQUINE

Elle est présentée sous forme de chlorhydrate (FLAVOQUINE[®], CAMOQUIN[®]) en comprimés et suspension buvable. Les doses préconisées sont comparables à celles de la chloroquine. En plus des effets indésirables de la chloroquine, l'amodiaquine peut être responsable dans le cas d'un régime prophylactique d'hépatite grave et de toxicité hématologique à type d'agranulocytose.

1.5.1.1.3. LES ARYL AMINO-ALCOOL

Ce groupe renferme des composés récents identifiés au cours des années 1970. Deux sont déjà disponibles sur le marché :

La méfloquine et l'halofantrine ; des schizontocides généralement efficaces sur les souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistantes.

1.5.1.1.3.1. LA MEFLOQUINE

Elle est spécialisée sous les noms de LARIAM[®] et MEPHAQUIN[®] et est utilisable per os. La méfloquine est administrée aussi bien en traitement curatif qu'en chimioprophylaxie.

La tolérance est satisfaisante, malgré quelques effets indésirables à types de nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.

Au plan neurologique, il convient de citer comme effet adverses, des vertiges , une vision trouble et des anomalies de la coordination. Des troubles psychiques à type d'hallucination, de crises convulsives et de psychoses ont été rapportés et sont, en général, fonction de la dose.

1.5.1.1.3.2. L'HALOFANTRINE

Commercialisé sous le nom de HALFAN[®], il s'agit d'un phénanthrène méthanol utilisé sous forme de chlorhydrate liposoluble, en comprimé à 250mg et en suspension buvable (100 mg /5ml). Elle est administrée à raison de 8 mg / kg / 24 h en 3 prises espacées de 6 heures.

Au plan des effets indésirables, une cardiotoxicité se traduisant par un allongement de l'espace Q-T de l'électrocardiogramme a été rapporté. Des arythmies ventriculaires, parfois mortelles ont été observées à forte dose chez des sujets ayant des antécédents cardiaques.

Les douleurs abdominales, les diarrhées et prurit ou éruptions cutanées sont moins graves. L'augmentation des enzymes hépatiques est transitoire.

1.5.1.1.4.LE QUINGHAOSU

Le Quinghaosu ou Artémisinine, extraite en Chine d'une plante appelée qinghao (*Artemisia annua*, L), ainsi que certains de ses dérivés hémi synthétiques, sont actifs vis à vis des souches chloroquino-résistantes. La faible solubilité de l'Artémisinine dans l'eau, les huiles et la fugacité de son action ont entraîné la nécessité de la mise au point de dérivés liposolubles et hydrosolubles tels que :

- Ester succino-sodique d'artémisinine ou Atésunate (PLASMOTRIM[®], ARSUMAX[®]) hydrosoluble, utilisable en IV, mais également per os.
- Méthyl ether d'artémisinine ou artémether (PALUTHER[®]) liposoluble, utilisable en IM en solution dans l'huile d'arachide.

1.5.1.1.5. LES ANTIFOLIQUES ET LES ANTIFOLINIQUES

1.5.1.1.5.1.LES ANTIFOLIQUES

Ils inhibent la déhydroptéroate synthétase. Il comprennent les sulfamides et sulfones et sont généralement associés à la Pyrimethamine pour une potentialisation de leur action. On y trouve comme molécule la sulfadoxine.

1.5.1.1.5.2. LES ANTIFOLINIQUES

Ils agissent en inhibant l'hydrofolate réductase, empêchant ainsi la transformation de l'acide folique en acide folinique. Ce groupe comporte des molécules telles que :

- Le Proguanil : d'une bonne tolérance, il est préconisé dans la prévention et est utilisé seul (PALUDRINE[®]) ou en association avec la chloroquine (SAVARINE[®]).
- La Pyrimethamine : elle est contre indiquée chez la femme enceinte. Elle est peu utilisée aujourd'hui du fait de la prévalence élevée de la résistance qu'elle entraîne. Son utilisation se conçoit plus en curatif et en association avec d'autres produits, comme dans :
 - le FANSIDAR[®] : Pyrimethamine + Sulfadoxine
 - le MALOPRIM[®] : Pyrimethamine + Diamino-Diphenyl-Sulfone
 - le FANSIMEF[®] : Pyrimethamine + Sulfadoxine + Méfloquine

1.5.1.1.5. LES ANTIBIOTIQUES

1.5.1.1.5.1. LES CYCLINES

Schizonticides actifs sur les souches chloroquino résistantes, elles sont souvent associées à la quinine et sont contre indiquées chez les enfants de moins de 8 ans et chez la femme enceinte.

1.5.1.1.5.2. LES MACROLIDES

Utilisés en association avec les amino-4-quinoleines dans les cas de résistance.

1.5.1.1.5.3. LES FLUOROQUINOLONES

Ils sont également utilisés, mais ont comme inconvénient majeur leur toxicité sur le cartilage de conjugaison chez le jeune enfant.

1.5.1.2.LES GAMETOCYTOCIDES

Ce sont les amino-8-quinoleines : Primaquine[®], Quinocide[®], Pamaquine[®]. Ils agissent en inhibant la synthèse de l'ADN des gamétocytes présents dans le sang. Ils permettent aussi la prévention des rechutes lors des affections à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*, par action sur les hypnozoïtes hépatiques.

Actuellement, à part la Primaquine disponible dans certains pays, ces produits sont abandonnés car trop toxiques.

1.5.2. LES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

Nous n'évoquerons ici que les schémas thérapeutiques les plus employés en monothérapie d'après les données de références produites par l'O.M.S.

- Chloroquine ou Amodiaquine : 25mg de base / kg, répartis sur 3 jours (10 ; 10 ; 5mg / kg)
- Fansidar (Sulfadoxine + Pyrimethamine) 1 comprimé / 20kg (3 comprimés pour l'adulte) en dose unique.
- Quinine : 25mg de base / kg / jour, en 3 administrations toutes les 8 heures), pendant 5- 7 jours.
- Méfloquine : dose unique d'environ 20mg / kg donnée en 2 prises espacées de 8 heures (2x2 comprimés de 250 mg chez l'adulte)
- Halofantrine : dose totale de 25 mg / kg per os, répartie sur 18 heures (3 administrations de 8 mg / kg, toutes les 6 heures, soit 3x500 mg chez l'adulte).
- Artéméter (ampoule de 1 ml à 80mg pour IM)
- premier jour (dose de charge) : 3,2mg / kg en IM
 - deuxième au septième jour : une injection de 1,6 mg / kg / jour en IM.
- Artésunate[®] (comprimés 50 mg) per os
 - premier jour : 5 mg / kg
 - deuxième au septième jour : 2,5 mg / kg / jour [3] ; [33] ; [38] ; [39]

1.6. CHIMIORESISTANCE DE *PLASMODIUM FALCIPARUM*

1.6.1. DEFINITION – GENERALITES

1.6.1.1. DEFINITION

La résistance à un antipaludique, est l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre et éventuellement à se reproduire, en présence d'un médicament utilisé à des concentrations qui normalement détruisent les parasites de la même espèce ou en empêchent la multiplication.

Cette résistance peut être relative (cédant à des doses de médicament plus élevées qui sont cependant tolérées par l'hôte) ou complète (supportant les doses maximales tolérées par l'hôte). In vivo l'antipaludique devra être totalement absorbé et en outre, dans le cas des prodrogues, métabolisé.

1.6.1.2. NATURE DE LA CHIMIORESISTANCE

La génétique de la chimiorésistance de ces plasmodiums a été étudiée. Il en résulte que la résistance aux inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (pyriméthamine et proguanil) et aux amino-4-quinoléines est due à une mutation spontanée de gènes nucléaires. Les gènes pharmacorésistants sont donc très stables en l'absence de la pression d'antipaludique ; une fois établis au stade intra érythrocytaire asexué, ils persistent à tous les autres stades du cycle évolutif de ces plasmodiums.

Ils sont transmis à la descendance selon les lois de Mendel, au cours de la reproduction sexuée chez l'anophèle vecteur. Des phénomènes d'hybridation

peuvent survenir au cours de cette reproduction lorsque les gamétocytes absorbés par l'anophèle sont génétiquement différents.

Ainsi, les sporozoïtes qui en résultent peuvent être génétiquement différents des parasites qui ont infesté l'anophèle. En effet, tous les stades évolutifs de ces plasmodiums sont haploïdes (n chromosomes), à l'exception du zygote qui est diploïde ($2n$ chromosomes).

1.6.1.3. APPARITION DE LA CHIMIORESISTANCE

L'apparition de la chimiorésistance de *P. falciparum* nécessite l'intervention de trois principaux facteurs : le parasite, l'antipaludique et l'hôte humain. Des études génétiques effectuées sur des isolats de *P. falciparum* (formes asexuées sanguines) de différentes origines géographiques ont montré que l'infestation par *P. falciparum* chez l'homme est généralement mixte, composée de parasites génétiquement distincts. En particulier, ces parasites présentent une grande hétérogénéité dans la réponse à un antipaludique donné ; des parasites sensibles coexistant avec des parasites résistants à des degrés différents.

Ainsi, l'utilisation de faibles doses d'antipaludiques (doses prophylactiques ou infra thérapeutiques lors d'automédications notamment), va sélectionner, chez le malade, des parasites asexués résistants."

"La rapidité de cette sélection est directement proportionnelle à la pression médicamenteuse, au nombre de parasites exposés, au taux de mutation chez les parasites... ". Elle augmente également avec la longueur de la demi-vie de l'antipaludique utilisé. D'autre part, l'apparition de la résistance peut être due à

l'existence d'une résistance croisée entre des antipaludiques présentant une parenté structurale ou un mécanisme d'action semblable.

En zone d'endémie palustre, cette sélection va être suivie ou non de l'apparition de la résistance de *Plasmodium falciparum* à l'antipaludique.

Cela dépendant de l'état de l'immunité antipalustre du sujet vis-à-vis de cette espèce. Chez les sujets prémunis, la résistance passe inaperçue ; car les mécanismes immunitaires de l'hôte complètent l'effet de l'antipaludique, intensifiant son action sur la disparition des parasites résistants. Cela avait été démontré *in vitro* par Carlin et collaborateurs avec la chloroquine et la méfloquine sur des isolats de *Plasmodium falciparum* en provenance du Soudan : Le sérum de malades infestés par *Plasmodium falciparum* ou celui d'adultes immuns, retarde le développement des parasites en présence ou en l'absence d'antipaludique et l'effet de ces facteurs humoraux et celui de la drogue sont additifs.

Ainsi donc, c'est essentiellement chez les sujets non immuns (sujets neufs arrivant en zone d'endémie et sujets non encore vivants en zone d'endémie) que la résistance à l'antipaludique va se manifester en premier lieu. On peut mentionner à cet effet les premiers cas de quininorésistance en Amérique et de chloroquino-résistance en Afrique, qui avaient été observés chez des européens y ayant séjourné.

1.6.1.4. PROPAGATION DE LA CHIMIORESISTANCE

L'apparition de la résistance de *P. falciparum* à un antipaludique dans une zone endémique donnée est inéluctablement suivie par sa propagation (augmentation de sa fréquence et du niveau de résidence), si aucune mesure de lutte n'est entreprise. Cette propagation est en effet avant tout liée à des facteurs biologiques, au cycle évolutif du parasite, aux fondements génétiques de la chimiorésistance des

plasmodiums des Rongeurs et à l'aptitude des gènes chimiorésistants à se recombiner, qui ont été extrapolés à *P. falciparum*.

Mais la rapidité de cette propagation est liée à d'autres facteurs d'ordre essentiellement épidémiologique, qui sont intimement liés.

Ils sont relatifs à l'hôte humain, à l'anophèle vecteur et à la manière d'utilisation des antipaludiques. L'un des pires facteurs est la pression médicamenteuse que nous avons déjà mentionnée. Les autres principaux facteurs sont les suivants :

1.6.1.4.1. LA PRESENCE D'UNE POPULATION NON IMMUNE OU FAIBLEMENT IMMUNE

C'est la population à haut risque pour la morbidité et la mortalité liées au paludisme, donc le groupe cible pour le traitement et la prophylaxie de cette maladie. C'est donc principalement sur elle que va s'exercer la pression sélective d'antipaludique (chloroquine notamment).

Cette dernière va conduire à des cas de paludisme à *P. falciparum* chimiorésistants, avec ou sans accès, mais toujours avec l'apparition de gamétocytes porteurs de gènes chimiorésistants, source de contamination des anophèles vecteurs.

La composition de cette population varie avec le niveau de l'endémie palustre. Dans les zones de forte transmission où l'immunité de prémunition s'acquiert très tôt, elle est représentée par les nourrissons et les jeunes enfants. En zone de faible transmission où l'immunité s'acquiert très lentement, ou pas du tout, elle est plus importante, concernant en outre les grands enfants et même les adultes.

1.6.1.4.2. LA DENSITE ANOPHELIENNE VECTRICE

La transmission des parasites chimiorésistants dans la population humaine étant assurée par les anophèles, la propagation de la résistance va augmenter avec la fréquence des contacts homme-anophèles.

C'est ainsi qu'en Afrique Centrale, " région où la transmission du paludisme est la plus intense du monde", une prévalence élevée de chloroquinorésistance avait été observée l'année même de son apparition. Les anophèles interviennent en plus dans l'augmentation du niveau de chloroquinorésistance.

Lors de la transmission par l'anophèle de parasites génétiquement différents, avec des gènes chloroquinorésistants, il peut arriver, grâce au phénomène d'hybridation, que plusieurs de ces gènes se retrouvent chez le même parasite, lui conférant ainsi un degré de résistance élevé. Ils interviennent également dans l'apparition de polychimiorésistance, toujours par le phénomène d'hybridation.

1.6.1.4.3. L'AVANTAGE BIOLOGIQUE DES SOUCHES CHLOROQUINORESISTANTES SUR LES SOUCHES CHLOROQUINOSENSIBLES

Cela a été démontré dans le cycle érythrocytaire pour les souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum* en culture.

D'autre part, une fois devenues chloroquinorésistantes, les plasmodies, si elles sont de nouveau exposées à la chloroquine peuvent provoquer des infestations plus fortes

chez le moustique. Ce qui augmenterait la capacité vectorielle, donc la propagation de la résistance, même en zone de faible transmission du paludisme.

Pour Wernsdorfer cependant, il semble que cette transmission sélective des parasites résistants soit plutôt due au fait que les parasites sensibles ont disparu sous l'effet de l'antipaludique.

1.6.1.4.4. LES MOUVEMENTS DES POPULATIONS VERS LES ZONES D'ENDEMIIE PALUSTRE

Ils jouent un important rôle dans la propagation géographique de la chimiorésistance de *P. falciparum*. Cette propagation se fait selon deux modalités :

- **Le déplacement de porteurs de gamétocytes** avec des gènes chimiorésistants dans une telle zone, en période de transmission du paludisme, va permettre l'apparition de la résistance dans la population autochtone non immune.
- **La migration d'une population non immune dans une zone de haute endémie palustre** où circulent des parasites résistants, va permettre l'apparition de la résistance au sein de cette population. [6] ; [11] ; [12]

1.6.2. LES MECANISMES DE LA CHIMORESISTANCE

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène :

- **FITCH** avance l'hypothèse faisant intervenir la ferriprotoporphyrine comme récepteur des schizonticides. En effet, l'action des schizonticides est liée à la forte concentration des composés ferriprotoporphyriniques dans les hématies parasitées et à leur interaction avec les produits de dégradation de l'hémoglobine (Ferriprotoporphyrine IX). Ces composés empêcheraient ainsi la transformation de la ferriprotoporphyrine IX en hémozoïne, d'où la lyse du parasite. En cas de résistance, les concentrations de chloroquine dans l'hématie parasitée sont fortement diminuées, d'où une moindre affinité pour la ferriprotoporphyrine IX.

- **Pour WARHURST** les mécanismes de résistances envisageables sont :

- une modification du gradient de pH par arrêt de l'activité de la pompe à proton ou par changement de perméabilité des membranes.
- une modification quantitative ou qualitative de la perméase dans les membranes plasmatiques et vacuolaires.

- **GINSBURG**, quant à lui, avance l'hypothèse selon laquelle la résistance pourrait être acquise par une modification des phospholipides influant sur la perméabilité membranaire aux bases protonées, facilitant ainsi la fuite des schizonticides.

- A ce niveau, cette hypothèse rejoint celle de **KROGSTAD** relative à l'afflux des amino-4-quinoléïnes et des amino-alcools.

1.6.3. LES FACTEURS FAVORISANTS LA CHIMIORESISTANCE

Plusieurs facteurs ont été incriminés dans l'apparition et la diffusion de la chimiorésistance du plasmodium aux antipaludiques. Parmi ces facteurs, nous pouvons citer, entre autre :

- **la pression médicamenteuse**, accentuée par une automédication avec l'utilisation de doses infra-thérapeutiques, mais également la présence sur le marché de produits sous dosés ;
- **l'existence ou l'apparition d'un bon vecteur dans la zone impaludée** ;
- **les mouvements des populations humaines et anophéliennes**;
- **le niveau de transmission**. [18] ;[21] ; [22]

1.6.4. LES METHODES D'ETUDE DE LA CHIMIOSENSIBILITE DE *PLASMODIUM FALCIPARUM*

L'étude de la chimiosensibilité de *P. falciparum* chez l'homme, qui concerne principalement les schizontocides sanguins à l'heure actuelle, peut être effectuée par des méthodes in vivo et in vitro.

1.6.4.1. LES METHODES IN VIVO

Elles permettent d'apprécier directement la valeur des différents schémas thérapeutiques dans le traitement de l'accès palustre. Le principe repose sur la mesure du temps de défervescence et de disparition de la parasitémie par des contrôles réguliers pendant 14 jours, et à rechercher une éventuelle réapparition de celle-ci par contrôle hebdomadaire pendant 28 jours, après administration d'une dose thérapeutique standard exprimée en mg / kg de poids corporel.

La prise antérieure d'antipaludique n'est plus un critère d'exclusion.

La posologie de la chloroquine est de 25 mg / kg répartie sur 3 jours :

- 10 mg / kg le 1^{er} jour
- 10 mg / kg le 2^{ème} jour
- 5 mg / kg le 3^{ème} jour

1.6.4.2. LES METHODES IN VITRO

Les méthodes in vitro permettent en principe une détermination objective de la sensibilité de *P. falciparum* à tous les schizontocides sanguins agissant directement. Elles sont en effet peu ou pas influencées par l'immunité contrairement aux méthodes in vivo.

En zone d'endémie, elles permettent donc de détecter la chimiorésistance de *P. falciparum* à son émergence. On distingue les anciennes et les nouvelles méthodes.

1.6.4.2.1. LES ANCIENNES METHODES

Ce sont des macro méthodes qui utilisent du glucose comme milieu d'incubation. Le sang total prélevé chez le sujet présentant des trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* est additionné de glucose à la concentration finale de 5‰ puis incubé en présence de concentrations croissantes de l'antipaludique à tester, comparativement à un témoin sans antipaludique.

Deux macro tests ont été décrits :

- LE MACRO TEST DE RIECKMANN

Première technique à être utilisée sur le terrain, ce test est une modification de la technique décrite par Bass et Johns. Elle emploie 1 ml de sang défibriné par concentration. L'incubation est faite à l'étuve à 38°5-40° C pendant 24 heures.

Les schizontes sont comptés sur les gouttes épaisses comparativement à 100 parasites asexués.

- **LE MACRO TEST OMS**

C'est le macro test de Rieckmann standardisé pour tester la chloroquine et la méfloquine. Il a été largement utilisé.

Il emploie des flacons prédosés en antipaludiques. L'incubation est faite à 38°5 C pendant 24 à 28 heures.

Ces macro méthodes ont l'inconvénient d'utiliser une quantité importante de sang. Il faut au moins 10 ml de sang par antipaludique pour tester une souche. En outre le sang doit contenir une prédominance de trophozoïtes âgés de *P. falciparum*.

En effet seules ces formes sont capables d'évoluer en schizontes à trois noyaux ou plus en 24 heures d'incubation. C'est pourquoi ces méthodes ont été remplacées par de nouvelles.

1.6.4.2.2. LES NOUVELLES METHODES

Elles sont basées sur le principe de la culture continue de *Plasmodium falciparum* (formes érythrocytaires) qui a été mise au point par Trager et Jensen et par Haynes et collaborateurs (1976).

Brièvement, cette culture est réalisée dans un milieu liquide synthétique (RPMI tamponné) qui est enrichi en sérum humain non immun (10% environ). On distingue des méthodes microscopiques ou isotopiques :

1.6.4.2.2.1. LES METHODES MICROSCOPIQUES

On distingue deux types : les méthodes à court terme et à long terme

- **Les méthodes à court terme**

Elles évaluent l'effet inhibiteur de différentes concentrations de l'antipaludique sur la maturation des trophozoïtes en schizontes, comme dans les macro méthodes.

- **Le Micro test**

C'est une méthode standardisée qui utilise des plaques pré dosées avec l'antipaludique (96 puits) et du sang capillaire hépariné. Chaque puits reçoit 50 µl de la suspension globulaire parasitée à 5% d' hémocrite dans le milieu RPMI. Après une incubation de 24 à 26 heures à 37°C, les schizontes sont comptés sur gouttes épaisses colorées au Giemsa en regard de 200 parasites asexués.

- **Le micro test O.M.S**

C'est le micro test qui a été standardisé. Il utilise des plaques pré-dosées qui sont actuellement commercialisées (chloroquine, amodiaquine, quinine, méfloquine et association sulfadoxine- pyriméthamine).

- **Le semi- micro test microscopique**

Il utilise des plaques pré-dosées en antipaludique de 24 puits et des globules rouges parasités lavés en suspension dans le milieu RPMI additionné de 10% de sérum en vue d'un hémocrite à 5 %. Chaque puits reçoit 700µl de suspension globulaire. Après 24 ou 48 heures d'incubation, les schizontes sont comptés en regard de 100 ou 200 parasites asexués. Cette méthode a l'avantage de s'appliquer aux souches formées aussi bien de trophozoïtes âgés que jeunes.

- **Les méthodes à long terme**

Ces méthodes sont surtout indiquées pour les antibiotiques à action lente tels que les macrolides et les cyclines et pour les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase. Ces

derniers n'empêchent en effet pas la maturation des trophozoïtes en schizontes, mais empêchent la réinvasion des hématies par les mérozoïtes.

De nombreuses méthodes de 48 heures ont été décrites pour la chloroquine et la pyriméthamine. Il existe également des méthodes de 72 heures.

1.6.4.2.2.1.1. LES METHODES ISOTOPIQUES

Elles mesurent l'effet inhibiteur de concentrations croissantes d'antipaludique, sur l'incorporation par les parasites d'un précurseur métabolique radio-marqué, comparativement à un témoin.

C'est généralement l'hypoxantine tritiée (3 H-hypoxantine) qui est utilisée. Ces méthodes sont plus sensibles que les méthodes microscopiques et sont en outre plus reproductibles. Mais elles se limitent à des laboratoires spécialisés car nécessitant un compteur isotopique.

Les tests peuvent cependant être faits sur le terrain jusqu'au stade de disques séchés qui sont ensuite transportés à un laboratoire central pour le comptage de la radioactivité. [37] ; [41] ; [42] ; [43]

1.6.5. LA SITUATION ACTUELLE DE LA CHIMIORESISTANCE DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN AFRIQUE

1.6.5.1. LA CHLOROQUINO-RESISTANCE

1.6.5.1.1. L'AFRIQUE DE L'EST

Les premiers cas africains de chloroquinorésistance, tous de niveau RI tardif, ont été observés sur la côte Est du continent chez des touristes qui y avaient contracté le

paludisme : un cas au Kenya à la fin de 1977 et trois cas en Tanzanie dont l'un a été confirmé *in vitro*.

Cette résistance a été ultérieurement constatée *in vivo* et *in vitro* chez des sujets non immuns sous prophylaxie bien dosée à la chloroquine, en provenance du Kenya et de Tanzanie, puis chez des autochtones en provenance de Tanzanie.

Après s'être propagée avec des niveaux de résistance RII et RIII en Tanzanie et au Kenya, la chloroquinorésistance a gagné le Zaïre puis l'Angola et la Namibie. Madagascar et les Iles Comores étaient également concernés par la résistance de *Plasmodium falciparum* à cet antipaludique.

1.6.5.1.2. L'AFRIQUE CENTRALE

C'est en 1985 que la résistance *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine est apparue en Afrique centrale. Des enquêtes réalisées auparavant avec cet antipaludique n'avaient enregistré en 1983 qu'une baisse de sensibilité au Gabon et l'isolement en 1985 de quelques souches chloroquino-résistantes. Dès 1985, " la résistance *in vivo* revêtait une forme épidémique avec des niveaux d'emblée élevés".

C'est ainsi qu'en France, la même année, huit cas de chloroquinorésistance tous confirmés *in vitro* avaient été observés chez des voyageurs non immuns : quatre (RII et RIII) en provenance du Congo et du Gabon et quatre du Gabon dont deux neuropaludismes avec un décès. D'autre part, la résistance à la chloroquine a été observée en 1985-1986 à des taux de prévalence élevés *in vivo* et *in vitro* dans plusieurs pays d'Afrique centrale dans les grandes villes. C'était le cas au Cameroun en zone forestière, à Kribi et Limbe, au Gabon, au Congo à Brazzaville et au Zaïre à Kinshasa.

1.6.5.1.3. L'AFRIQUE DE L'OUEST

Auparavant lors d'enquêtes effectuées entre 1980 et 1986 dans divers autres pays d'Afrique de l'Ouest, la chloroquine s'était révélée très active sur *P. falciparum in vivo* au Nigéria. Il en était de même *in vitro* au Libéria à Yekepa et au Sénégal.

Cette résistance s'est par la suite propagée au Bénin et dans les pays limitrophes mais de façon hétérogène. C'est ainsi qu'en 1987, des taux de prévalence (*in vitro* et /ou *in vivo*) et un niveau de résistance élevé (RII) sont enregistrés dans la ville de Cotonou.

Ces taux étaient par contre faibles à Zou ville située à environ 200 km de Cotonou, à Sokode, ville intérieure du Togo et au Nigéria, et modérés en Côte d'Ivoire à Abidjan en 1988.

Concernant l'Afrique de l'Ouest sahélienne, la chloroquine y était encore active sur *P. falciparum* jusqu'en 1987-1988. Aucun cas de résistance n'avait été constaté *in vivo* et *in vitro* au Niger à Niamey, au Mali à Bamako et au Sénégal à Thiès. Seule une souche résistante avait été isolée à Ouagadougou (Burkina Faso) tandis que la réponse *in vivo* à la chloroquine était sensible.

1.6.5.2. LES FACTEURS D'APPARITION ET D'EXTENSION DE CHLOROQUINORESISTANCE EN AFRIQUE

Par rapport à l'Asie et à l'Amérique, la chloroquinorésistance est apparue tardivement en Afrique. Cela probablement à cause de la faible pression de chloroquine exercée sur le parasite dans ce continent durant les années 1960.

En effet *Plasmodium falciparum* y est l'espèce dominante et la transmission du paludisme y est intense, intéressant aussi bien les zones urbaines que les zones rurales ; il semble qu'en Afrique tropicale un sujet subit entre 200 et 300, parfois 1 000 piqûres infestantes anophéliennes par an dans certaines zones.

En outre, la pression de chloroquine avait été maintenue dans les années 1980 par le biais de la prophylaxie et du traitement présomptif du paludisme.

Il avait été fait état de l'utilisation de plus de 3 milliards de comprimés par an à partir de 1981, soit 60% de la consommation mondiale selon l'O.M.S.

1.6.5.3. L'AMODIAQUINE

Elle agit principalement par l'intermédiaire de son premier métabolite actif la monodéséthyl amodiaquine. C'est ainsi qu'une résistance croisée entre l'amodiaquine et la chloroquine avait été observée *in vitro* avec des isollements de *P. falciparum* provenant de singe *Aotus*, mais non avec des souches en culture continue.

L'efficacité thérapeutique de la dose standard d'amodiaquine (25 mg / kg / 3j) avait été observée en zone de chloroquinorésistance modérée ou notable. C'était le cas à Madagascar où aucun cas de recrudescence n'avait été enregistré; il en était de même au Kenya à Malindi où seul un cas de résistance sur 21 tests effectués et deux cas sur 26 tests avaient été enregistrés, respectivement par Spencer et collaborateurs et Watkins et collaborateurs. Cependant, des échecs ont été enregistrés avec la dose

standard d'amodiaquine à Zanzibar et au Cameroun à Edéa où 56% (sur 15 sujets) étaient porteurs de trophozoïtes à J7.

1.6.5.4. LA QUININE

Les premiers cas de résistance de *Plasmodium falciparum* à la quinine avaient été observés au début de ce siècle au Brésil et en Bolivie chez des expatriés européens.

Par la suite, des cas sporadiques de quininorésistance, rarement prouvés cependant, avaient été signalés dans divers pays jusqu'à ce que les antipaludiques de synthèse aient supplanté la quinine.

En Afrique actuellement, l'efficacité thérapeutique de la quinine semble généralement conservée même en zone de chloroquinorésistance. Aucun cas de recrudescence n'a été observé au Malawi et en Gambie chez respectivement 25 et 21 sujets traités. Un seul cas de paludisme sur 160 étudiés a été suspect de quininorésistance au Congo en 1989. Les huit cas de recrudescence rapportés en 1986 à Kinshasa en milieu hospitalier sont probablement dus à des doses de quinine insuffisantes (20mg / kgp pendant 5 jours).

1.6.5.5. LA MEFLOQUINE

Les essais cliniques de la méfloquine effectués dans trois continents chez des centaines de sujets atteints d'accès palustre avaient montré qu'elle était très active sur presque toutes les infections à *P. falciparum* chloroquinorésistantes comme chloroquinosensibles. Ce qui avait été confirmé en 1985-1986 à la frontière

birmano-thaïlandaise avec 98% de succès thérapeutique sur 5 192 sujets testés et ultérieurement au Nigéria.

Les doses curatives de méfloquine avait été également utilisées avec succès chez des voyageurs en provenance d'Afrique de l'Ouest et centrale, et lors d'une étude effectuée en 1990 à Dakar.

La même constatation a été faite dans certains pays d'Afrique de l'Ouest, au Libéria et au Sénégal à Thiès, puis en Afrique centrale au Cameroun à Limbe, et au Congo.

Il est à noter cependant qu'en 1987 des études de chimiosensibilité in vitro ont mis en évidence au Bénin une méfloquino-résistance faible et cela spontanément sans qu'aucun argument n'autorise l'évocation d'une quelconque pression médicamenteuse.[37]

1.7. LA LUTTE ANTIPALUDIQUE

A l'image de toute action de santé publique, la lutte antipaludique commence par la collecte des données de base sur l'épidémiologie de la maladie, la biologie de l'agent pathogène, la contamination et l'écologie des vecteurs, le profil socio-économique des populations cibles. Le tout devant aboutir à l'élaboration d'un programme de lutte.

1.7.1. L'EVALUATION DE L'ENDEMICITE PALUSTRE

Il s'agit d'identifier et de caractériser le paludisme dans une zone bien définie. Ce travail repose sur la réalisation d'une enquête paludologique à caractère multidisciplinaire. Cette évaluation porte sur cinq composantes :

- L'écologie de la zone d'étude
- Le niveau et les modalités de transmission
- Le degré de l'endémicité du paludisme
- La morbidité et la mortalité due au paludisme
- Le niveau de sensibilité des souches plasmodiales vis à vis des antipaludiques.

1.7.2. LES MOYENS DE LUTTE ET STRATEGIES

Nous avons ici des actions curatives, basées sur la chimiothérapie des malades et des actions préventives basées sur la chimioprophylaxie et ou sur la lutte antivectorielle :

- La chimiothérapie des malades est le premier maillon de lutte antipaludique. Elle constitue souvent dans certaines zones, la seule méthode d'intervention.
- La chimioprophylaxie est aujourd'hui réservée aux seules groupes à risques : enfants, sujets non immuns effectuant un séjour en zone impaludée et les femmes enceintes.
- La lutte contre les vecteurs est actuellement la seule méthode de prévention collective. Elle se matérialise par des travaux d'assainissement, par la mise en place de grillages métalliques aux portes et fenêtres des maisons, l'utilisation de moustiquaires imprégnées, d'agents répulsifs, d'insecticides.

1.7.2.1. LA CHIMIOPROPHYLAXIE

La chimioprophylaxie antipalustre a pour but de prévenir le paludisme chez un sujet apparemment sain. Il est donc inacceptable que soit proposé un médicament susceptible d'effets indésirables sévères ou potentiellement mortels même de fréquence très faible.

Certains antipaludiques ne doivent plus être utilisés en prophylaxie en raison de leur effet toxique ce sont :

- L'amodiaquine (Flavoquine®, Camoquin®) à cause du risque d'agranulocytose et d'hépatite.
- La quinine à cause de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Actuellement quatre médicaments peuvent être utilisés en prophylaxie avec chacun leurs avantages et inconvénients isolement ou en association ; ce sont :

- La chloroquine
- Le proguanil
- L'association proguanil-chloroquine
- La méfloquine

INDICATIONS

- INDICATIONS SELON LE NIVEAU DE RESISTANCE LOCAL

- Zone sans résistance (Pays du groupe I)
Chloroquine 1,5 mg / kg / jour Adulte 100 mg / jour
- Zone à résistance rare ou isolée (Pays du groupe II)
Chloroquine 1,5 mg / kg / jour Adulte 100 mg / jour
Ou Proguanil 3 mg / kg / Jour Adulte 200 mg / jour
- Zone à résistance fréquente et à multirésistance (Pays groupe III)
Méfloquine 4 mg / kg / semaine Adulte 200 mg / semaine

- INDICATIONS SELON LA DUREE DU SEJOUR

Concernant les sujets autochtones ; la chimioprophylaxie suppressive n'est effectuée selon les recommandations de l'OMS que chez la femme enceinte. Tous les autres sujets useront du traitement présomptif. Pour les séjours de 3 mois à 6 mois, la conduite à tenir dépend des différents cas. Pour des séjours de plus de 6 mois, la chimioprophylaxie suppressive doit être abandonnée au profit du traitement des fièvres.

1.7.2.2 LA LUTTE ANTIVECTORIELLE

Elle utilise surtout des insecticides surtout répulsifs, la lutte biologique (poissons larvivores, l'aménagement de l'environnement (suppression des gîtes larvaires), les méthodes génétiques, les moyens mécaniques d'isolement (moustiquaires et grillages protecteurs) et surtout les moustiquaires imprégnées de répulsifs qui sont bien efficaces.

Pour être efficace, cette lutte doit être sous-tendue par une connaissance exacte de l'écologie des différents vecteurs concernés.

1.7.2.3. LES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

L'objectif principal d'un traitement antipaludique est de raccourcir la maladie et de prévenir les cas sévères de paludisme, et les décès. C'est pourquoi il est impératif d'administrer un traitement spécifique par antipaludique.

Ce traitement doit être effectué sous surveillance et les patients, ainsi que leur famille, doivent comprendre la nécessité de suivre le traitement prescrit et de participer activement au processus de rétablissement. Tout paludisme simple peut devenir une maladie grave s'il n'est pas correctement traité.

1.7. 2.3.1 LE TRAITEMENT DE L'ACCES SIMPLE

1.7.2.3.1.1 LE PROTOCOLE THEORIQUE

- ACCES SIMPLE SANS VOMISSEMENT

En cas d'accès simple sans vomissement, on prescrit habituellement soit de la chloroquine à la dose de 600 mg le premier jour, puis 300 mg 6 heures plus tard et de 300 mg les jours suivants jusqu'au 6^{ème} jour ; soit de la quinine base à la dose de 25 mg / kg / jour pendant au moins 5 jours.

- ACCES SIMPLE AVEC VOMISSEMENT

En cas d'accès simple avec vomissement, le traitement se fait à base de perfusion de quinine 20 mg / kg / jour pendant 3 jours par voie intra veineuse dans du sérum glucosé 5 ou 10 % puis le relais est pris avec la quinine ou de la chloroquine per os pendant 4 à 5 jours.

1.7.2.3.1.2. LE PROTOCOLE DU PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDIME

Définition du paludisme au Bénin : " Un patient présentant une fièvre accompagnée de céphalées et de malaises (anorexie, diarrhée et vomissement) sans autres causes patentes. "

Le médicament antipaludique de première intention à utiliser est la chloroquine.

Il sera administré per os à la dose de 25 mg / kg répartis en 3 jours :

- 10 mg / kg le 1^{er} jour
- 10 mg / kg le 2^{ème} jour
- 5 mg / kg le 3^{ème} jour

Le médicament antipaludique de deuxième intention en cas d'échec thérapeutique est le fansidar[®] et le médicament de troisième intention en cas d'échec thérapeutique est la quinine.

1.7.2.3.2. LE PROTOCOLE DE L'OMS

- EN L'ABSENCE DE CHLOROQUINORESISTANCE

Le médicament de choix pour le traitement du paludisme est la chloroquine à la dose de 25 mg / kg en 3 jours. Les patients doivent recevoir une 1^{ère} dose de 10 mg / kg, puis 10 mg / kg au bout de 24 heures et de 5 mg / kg au bout de 48 heures.

- EN CAS DE CHLOROQUINORESISTANCE

Il faut avoir recours au médicament de deuxième intention ; la sulfadoxine-pyriméthamine. [36] ; [40]

1.7.3. LA VACCINATION

Vu la propagation inquiétante des résistances de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques et celle des moustiques vecteurs aux insecticides, la mise au point de vaccin efficace constitue la seule alternative pour le contrôle de l'endémie palustre. Cependant, la tâche n'est pas aisée. En effet, le model plasmodial illustre bien la complexité du problème inhérent à la nature même du parasite.

Les mécanismes d'échappement s'avèrent plus subtils, la restriction génétique est venue entraver quelques résultats positifs. Enfin les multiples stades évolutifs du cycle parasitaire constitue autant de cibles potentiels pour un vaccin.

Ainsi, de tous les travaux entrepris à ce jour, seul le vaccin du Colombien MANUEL ELKIN PATARROYO, le SPF 66, préparé à partir de peptides synthétiques correspondant à des antigènes du stades érythrocytaire, a prouvé une certaine efficacité sur l'Homme (25% de protection en moyenne en zone hyperendémique). [26]

2.CADRE ET METHODE D'ETUDE

2.1. LE CADRE D'ETUDE

2.1.1. LES DONNEES GEOGRAPHIQUES

2.1.1.1. LA LOCALISATION

Situé en Afrique de l'Ouest, le Bénin a une superficie de 114763 Km². Il est limité au Nord par le Niger sur 120 Km et le Burkina-Faso sur 270 Km, au Sud par l'Océan Atlantique sur 125 Km, à l'Est par le Nigeria sur 750 Km et à l'Ouest par le Togo sur 620 Km.

Le pays compte douze départements que sont : l'Alibori, l'Atacora, l'Atlantique, le Borgou, les Collines, le Couffo, la Donga, le Littoral, le Mono, l'Ouémé, le Plateau et le Zou.

Le département du Littoral, cadre de l'étude, couvre l'aire géographique du chef lieu de la commune de Cotonou soit 79 km². Il est limité au Nord par la commune de So-ava (lac Nokoué), au Sud par l'océan Atlantique, à l'Est par la commune de Sèmè-kpodji (Ouémé) et à l'Ouest par la commune d'Abomey-calavi (Atlantique).

2.1.1.2. LE CLIMAT ET LA VEGETATION

On distingue trois principales zones climatiques réparties comme suit :

- Au Sud, un climat subéquatorial avec deux saisons pluvieuses (Avril-Juin et Septembre-Octobre) et deux saisons sèches (Juillet-Aout et Novembre-Mars).

- Au Centre, une zone climatique de type Soudano-guinéen caractérisée par un climat tropical semi-humide.
- Au Nord, un climat tropical humide avec une saison pluvieuse (Mai-Octobre).

Le département du Littoral est dominé par le climat de type subéquatorial avec :

- Deux saisons pluvieuses d'Avril à Juillet et de mi-Septembre à fin Octobre.
- Deux saisons sèches allant de Novembre à Mars et de Juillet à mi-Septembre.

Dans cette zone, la pluviométrie varie de 700 à 1200 mm et la température de 20° à 34°C. Le couvert végétal assez touffu est parsemé de quelques forêts.

2.1.1.3. LA DEMOGRAPHIE

La population béninoise qui comptait 4915555 habitants au 2^{ème} recensement de 1992, est estimée à 6169084 habitants en 2001. Cette population est inégalement répartie entre les départements du nord et ceux du sud. En effet, les quatre départements du nord (Alibori, Atacora, Borgou, et Donga) sur les douze que compte l'ensemble du pays, couvrent 75 % du territoire national, mais abritent environ 30 % de la population.

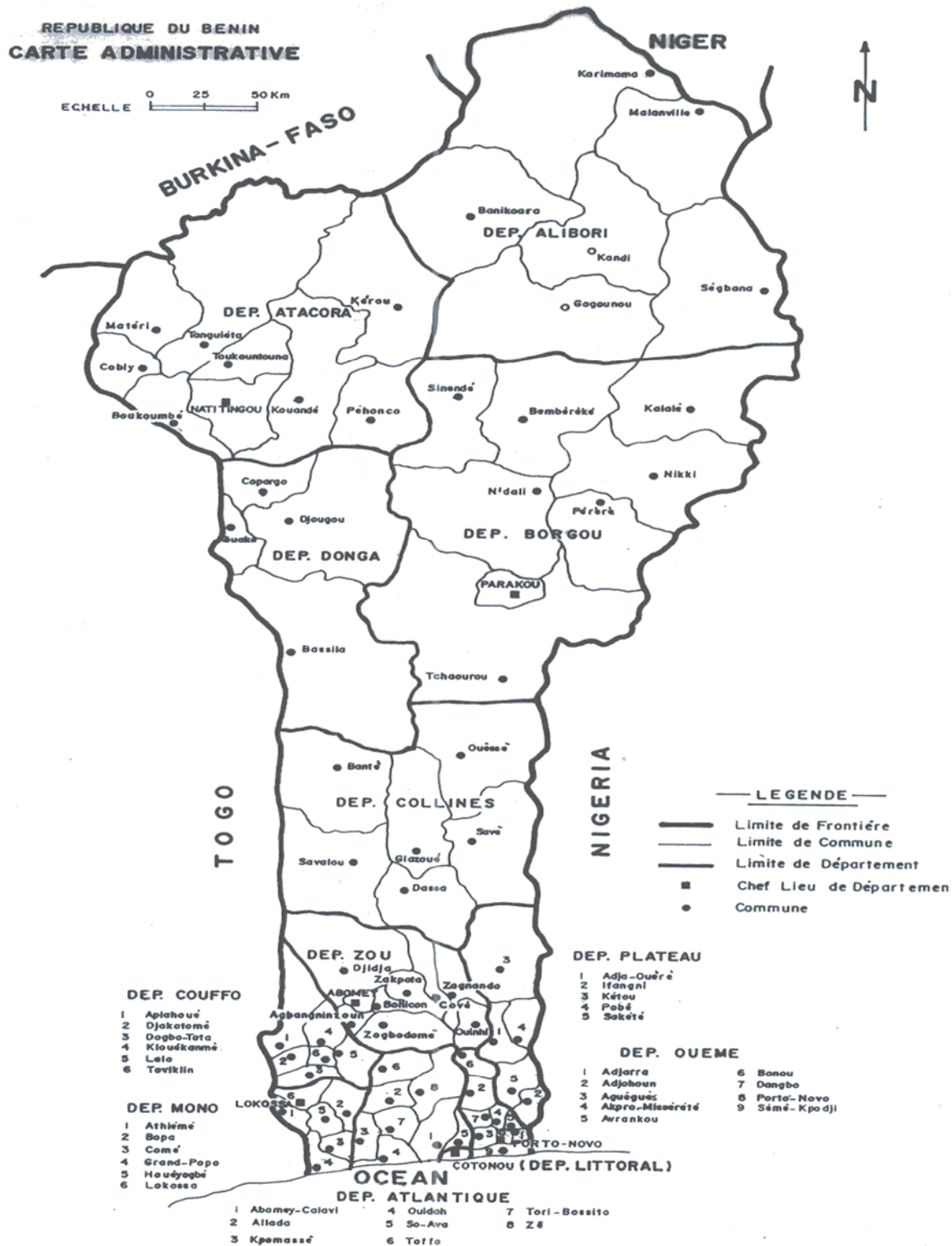
Le département du Littoral totalise au recensement de 2001, une population exclusivement urbaine de 706428 habitants avec une densité de 6795 hab / km². La population est jeune avec une croissance très rapide estimée à 3,96 % .

2.1.1.4 . LES CARACTERISTIQUES SOCIO-CULTURELLES

Le Bénin, dont la moitié de la population a moins de 20 ans, est une nation composée d'une vingtaine de groupes socio-culturels.

Les Adja venus de l'Ouest occupent la région Sud jusqu'à la latitude d'Abomey ; les yoruba et les Bariba originaires du Nigéria occupent le Centre et le Nord-est et les Somba, le Nord-Ouest. [28] ; [29]

La répartition des groupes socio-culturels selon la parenté linguistique du Littoral est la suivante : 19 % d'Adja ; 62,6 % de Fon ; 0,6 % de Bariba ; 1,1 % de Dindi ; 0,7 % de Yom-lokpa ; 0,1 % de Peulh ; 0,3 % de Otamari ; 11 % de Yorouba ; 4,5 % d'autres groupes. On dénombre 10,7 % de Musulmans, 63,8 % de Catholiques, 4,8 % de Protestants et 20,7 % de religions traditionnelles et autres.



CARTE ADMINISTRATIVE DU BENIN Sources : INSAE Novembre 2002

2.1.2. LES DONNEES SOCIO-SANITAIRES

2.1.2.1 LE SYSTEME SANITAIRE

Le système sanitaire du BENIN a une structure pyramidale qui tient compte du découpage administratif. Il comprend trois différents niveaux que sont (voir tableau I) :

- Le niveau central ou national
- Le niveau intermédiaire ou départemental
- Le niveau périphérique.

Tableau I : Système national de santé 2000

Niveaux		Structures	Institutions hospitalières et socio-sanitaires	Spécialités
Central		Ministère de la Santé Publique (MSP)	- Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU) - Centre National de Pneumophtisiologie - Centre National de psychiatrie	- Médecine - Pédiatrie - Chirurgie - Gynéco-obstétrique - Radiologie - Laboratoire - ORL, Ophtalmologie - Autres spécialités
Intermédiaire ou départemental		Direction Départementale de la Santé Publique (DDSP)	Centre Hospitalier Départemental (CHD)	- Médecine - Pédiatrie - Chirurgie - Gynéco-obstétrique - Radiologie - Laboratoire - ORL, Ophtalmologie - Autres spécialités
Périphérique	Chef-lieu de sous-préfecture ou de circonscription urbaine	- Bureau de zone (BZ) - Centre de Santé de Sous-Préfecture ou de Circonscription Urbaine (CSSP/CSCU)	- Hôpital de Zone (HZ) - Centre de Santé de Sous-Préfecture ou de Circonscription Urbaine (CSSP/CSCU)	- Médecine générale - Chirurgie d'urgence - Gynéco-obstétrique - Radiologie - Laboratoire - Pharmacie
	Chef lieu de commune	Complexe Communal de Santé (CCS)	Complexe Communal de Santé (CCS)	- Dispensaire - Maternité - Pharmacie ou dépôt pharmaceutique
	Village ou quartier de ville	Unité Villageoise de Santé (UVS)	Unité Villageoise de Santé (UVS)	- Soins - Accouchements - Caisse de Pharmacie

Source : « Statistiques sanitaires, année 2000 », Ministère de la Santé Publique, novembre 2001.

2.1.2.2. LES INFRASTRUCTURES SANITAIRES

Les infrastructures sanitaires du Bénin comprennent :

- 671 formations sanitaires dans le secteur public et 631 formation dans le secteur privé, soit un total de 1302 formations sanitaires. Le ratio habitant / formation sanitaire est de 4738.
- 6684 lits d'hospitalisation sont recensés dans le secteur public, soit un ratio de 927 habitants pour un lit.
- Le département du Littoral dispose :
 - d'un CNHU
 - d'un Hôpital psychiatrique
 - de six CSCU
 - de quatre CCS
 - de deux maternités publiques
 - de quatre dispensaires
 - de quatre centres médico-sociaux
 - de deux infirmeries

A ce groupe s'ajoute les structures de soins privées représentés par :

- soixante cinq cabinets médicaux
- soixante dix cliniques
- soixante cinq cliniques d'accouchements

2.1.2.3. LE PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

Selon les statistiques du SNIGS (Système National d'Information et de Gestion Sanitaire) 2002, les dix principales maladies au sein de la population générale reçue en consultation, par ordre décroissant, sont les suivants :

TABLEAU II : CLASSIFICATION DES DIX PRINCIPALES MALADIES

N°	PRINCIPALES MALADIES	POURCENTAGE
1	Paludisme	36
2	Infections respiratoires aiguës	15,4
3	Affections gastro-intestinales	9,2
4	Diarrhées	6,5
5	Traumatismes	6,1
6	Anémies	4,2
7	Affections dermatologiques	3,6
8	Affections urogénitaleS (hors IST)	2,1
9	Affections cardiovasculaires	1,7
10	Affections ostéo-articulaires	1,5

Sources : « Statistiques sanitaires, année 2002 », Ministère de la santé publique, novembre 2001

Les dix principales maladies chez les enfants de moins de 5 ans reçus en consultation par ordre décroissant sont les suivants :

**TABEAU III : CLASSIFICATION DES DIX PRINCIPALES MALADIES
CHEZ LES ENFANTS**

N°	PRINCIPALES MALADIES	POURCENTAGE
1	Paludisme	40
2	Infections respiratoires aiguës	21
3	Affections gastro-intestinales	8,7
4	Diarrhées	8,7
5	Anémies	7
6	Affections dermatologiques	3,6
7	Traumatismes	2,2
8	Malnutrition	1,4
9	Conjonctivites	0,9
10	Autres affections oculaires	0,3

Sources : « Statistiques sanitaires, année 2002 », Ministère de la santé publique, novembre 2001

Il en ressort que le Bénin est un pays d'endémie palustre avec deux profils épidémiologiques basés essentiellement sur des données écolo-climatiques. L'espèce plasmodiale la plus dominante est *Plasmodium falciparum*.

Cinq espèces d'anopheles interviennent dans la transmission du paludisme :

- *Anopheles gambiae s.s*
- *Anopheles arabiensis*
- *Anopheles melas*
- *Anopheles funestus*
- *Anopheles nili*

Le complexe *Anopheles gambiae* est présent sur toute l'étendue du territoire national.

L'incidence moyenne du paludisme en 2002 est de 118 pour 1000 habitants. Cette incidence est nettement plus élevée chez les enfants où elle atteint 459 pour 1000 enfants de moins d'un an et 218 pour 1000 enfants de 1 à 4 ans. La létalité moyenne est de 0,07 % pour le paludisme simple et de 2,1 % pour le neuro-paludisme.

2.1.2.4. LA SITUATION DU PALUDISME AU BENIN

Parmi les six maladies prioritaires dans le pays (Paludisme, Rougeole, Tétanos, Poliomyélite aiguë, Coqueluche, Tuberculose pulmonaire), le paludisme vient en tête avec une incidence moyenne de 78,2 pour 1000, en 1993. Les enfants en dessous de 5 ans sont les plus touchés par l'infection à *Plasmodium falciparum* : 248 pour 1000 chez les enfants de moins d'un an et de 111,2 pour 1000 chez les enfants de 1 à 4 ans puis à 62,5 pour 1000 au delà de 5 ans. Cette incidence, bien que sous estimée, prouve l'importance de l'affection, avec la réserve que son diagnostic est essentiellement basé sur les symptômes cliniques.

En 1993, 7271 cas de neuropaludisme ont été déclarés avec une incidence tous âges de 1,4 pour 1000 et ces chiffres sont en progression. Ce sont surtout les enfants en dessous de 5 ans qui sont victimes de ce type de complication avec un taux de 7,7 pour 1000 chez les enfants en dessous de 1 an, de 3 pour 1000 entre 1 et 4 ans et 0,7 pour 1000 au-dessus de 5 ans.

2.2. LES METHODES D'ETUDES

2.2.1. LE TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude transversale descriptive qui évalue la prise en charge des cas de paludisme face à la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques dans le département du Littoral.

2.2.2. LA POPULATION D'ETUDE

Notre étude a porté sur les agents de santé des secteurs de soins publics et privés qui consultent dans le département du Littoral pour des affections générales, mais aussi pour des cas de paludisme. Elle nous a permis d'évaluer l'attitude du personnel de santé face à cette pandémie.

2.2.3. L'ECHANTILLONNAGE

Notre échantillon est constitué par les agents de santé. Mais, nous avons recensé les formations sanitaires et les avons stratifiées en fonction des niveaux de soins de manière à constituer des strates homogènes. L'échantillon est alors obtenu par procédé aléatoire, c'est-à-dire par tirage au sort des deux tiers des formations sanitaires constituant des strates homogènes.

Dans cette étude, une formation sanitaire sera définie comme une unité dispensant des soins et prenant en charge des cas de paludisme. Ainsi, lorsqu'il s'agit d'un centre de santé, c'est l'ensemble du centre qui est pris en compte alors que dans un hôpital, seuls les services de médecine générale, de pédiatrie et de maternités sont concernés.

2.2.4. LES TECHNIQUES D'INVESTIGATIONS

L'enquête, qui est un questionnaire à passer, a été conduite dans deux types de formations sanitaires publiques et privées. Deux procédures ont été utilisées dans la collecte des données :

- **Un entretien avec les prescripteurs** a été réalisé avec un questionnaire préalablement testé auprès du personnel médical du CHDO (centre hospitalier du département de l'ouémé) de Porto-novo, capitale administrative du Bénin. Il a permis de recueillir des données relatives aux connaissances du phénomène de résistance et à l'attitude du personnel de santé face à ce phénomène (thérapeutique et préventive).
- **-L'examen de la conduite thérapeutique de trois cas de consultation de paludisme** (registre) a permis d'effectuer un contrôle de validité le jour de l'enquête. Ce contrôle a permis de confronter les réponses recueillies à la pratique au quotidien du personnel de santé.

2.2.5. LA COLLECTE DES DONNEES

2.2.5.1. LE MATERIEL DE COLLECTE

Les données ont été collectées et consignées sur des fiches de dépouillement élaborées pour la circonstance et appelées questionnaires.

2.2.5.2. LA SOURCE DES DONNEES

Ce sont :

- Le programme national de lutte contre le paludisme
- Les registres des centres de santé du département du Littoral
- La bibliothèque de la Faculté des Sciences de la Santé

2.2.5.3. LES TECHNIQUES DE COLLECTE

- L'interview des agents de santé
- La consultation des registres de consultation des agents de santé interviewés

2.2.6. DEROULEMENT DE L'ENQUÊTE

2.2.6.1. PREPARATION DE L'ENQUÊTE

Elle se subdivise en deux étapes principales :

- l'obtention de l'autorisation auprès du Chef de l'unité d'étude et de recherche de Parasitologie-Mycologie.
- la réalisation d'une pré-enquête dans 6 centres de santé du département de l'Ouémé suivi de la correction et de l'adaptation du questionnaire aux réalités du terrain.

2.2.6.2. MISE EN OEUVRE DE L'ENQUÊTE

L'enquête a duré en moyenne une dizaine de jours. Elle a été conduite simultanément par des enquêteurs dans les centres de santé publics et privés du département du Littoral.

Les enquêteurs ont été formés et informés des objectifs de l'enquête avant le début de l'étude.

2.2.6.3. LA METHODE DE TRAITEMENT ET D'ANALYSE DES DONNEES

Nous avons réalisé un traitement informatisé des données collectées à l'aide de 2 logiciels. Les différentes étapes suivies pour l'analyse sont :

- la confection d'un masque de saisie et la saisie des questionnaires réalisés sous un fichier de type REC de la version 6.04 d'EPI INFO,
- l'analyse des données en univarié et stratifié,
- la réalisation des figures sur logiciel EXCEL 2000.

2.2.6.4. LES DIFFICULTES ET LES CONTRAINTES

Les contraintes rencontrées concernent :

- la localisation des centres de santé tirés au sort.
- l'obtention de l'échantillon, compte tenu de la mobilité des agents de santé surtout des formations sanitaires privées.
- la disponibilité des agents de santé à cause du nombre de patients à consulter.

3. RESULTATS ET ANALYSES

3.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

La population de notre étude est constituée essentiellement d'agents de santé des formations sanitaires privées et publiques recevant en consultations des cas de paludisme.

3.1.1. EFFECTIF DES AGENTS DE SANTE SELON LE TYPE DE FONCTION

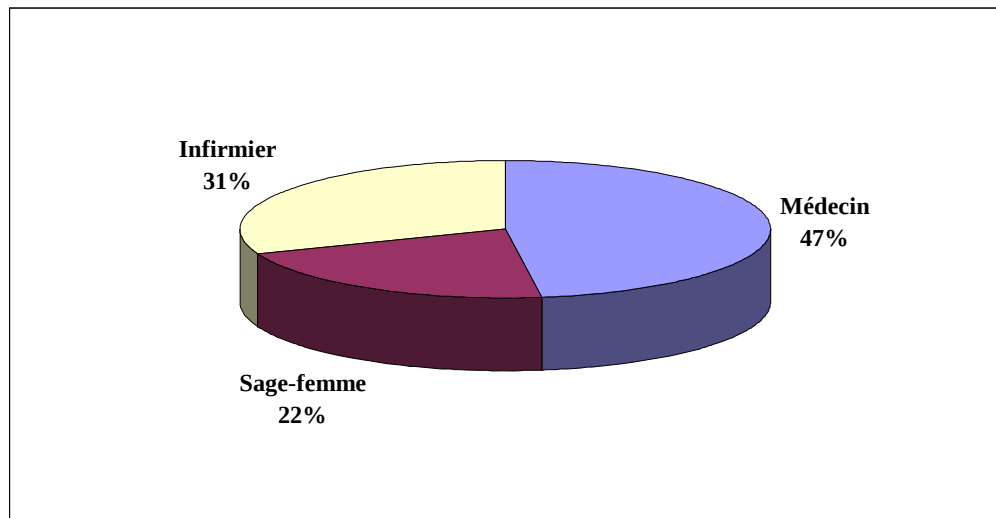


FIGURE N° 1 : Effectif des agents de santé par type de fonction

Les différentes catégories d'agents de santé sont représentées dans notre échantillon à raison de 47 % de médecins, 22 % de sage-femme et de 31 % d'infirmiers.

3.1.2. REPARTITION DES FORMATIONS SANITAIRES SELON LA NATURE

Tableau IV : Répartition des formations sanitaires selon le type

Nature de la formation	Nombre	%
Publique	24	18%
Privée	106	82%
Total	130	100%

Ils appartiennent aux deux types de formations sanitaires habituellement rencontrées dans le département du littoral, soient 18 % des formations sanitaires publiques et 82 % des formations privées.

3.2. PERCEPTION DU PHENOMENE DE RESISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES

3.2.1. REPARTITION DES AGENTS DE SANTE SELON QU'ILS RECOIVENT OU NON DES CAS DE PALUDISME RESISTANT

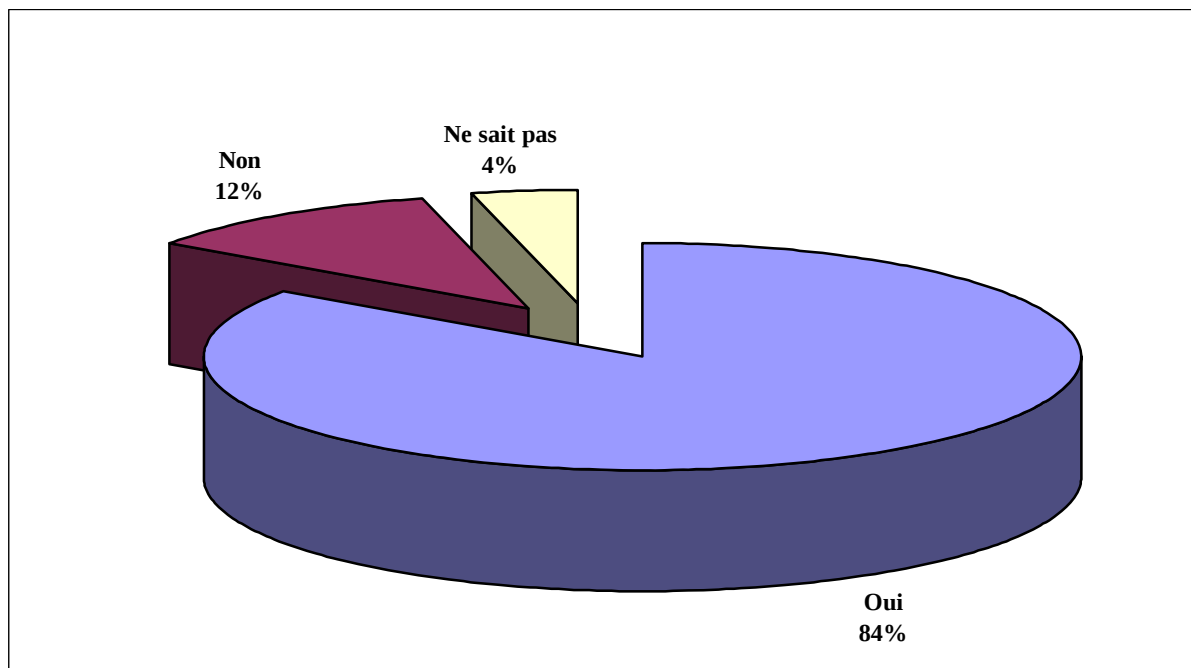


FIGURE N° 2 : Répartition du personnel de santé selon qu'il reçoit ou non des cas de paludisme

A la question de savoir si parmi les patients reçus en consultation il y a des cas de paludisme résistants, la majorité des prescripteurs (84 %) déclarent recevoir des cas de paludisme résistant contre 12 % qui affirment ne pas en recevoir, tandis que 4 % des prescripteurs sont incapables de dire si des cas de paludisme résistant figurent parmi les patients qu'ils reçoivent en consultation.

3.2.2. NIVEAU DE CONNAISSANCE LIE A L'AGENT RESPONSABLE DU PALUDISME

Tableau V : Niveau de connaissance lié au micro organisme causant le paludisme

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Plasmodium	62	28	40	130	100%
Total	62	28	40	130	100%

3.2.3. NIVEAU DE CONNAISSANCE LIE AUX ESPECES PLASMODIALES PRESENTES AU BENIN

Tableau VI : Niveau de connaissance lié aux espèces plasmodiales présentes au Bénin

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
<i>Plasmodium falciparum</i>	62	26	40	128	98%
<i>Plasmodium ovale</i>	28	7	10	45	35%
<i>Plasmodium vivax</i>	32	9	8	49	38%
<i>Plasmodium malariae</i>	17	2	4	23	18%
Total du personnel	62	28	40	130	100%

Il est à noter que 2 des 28 sages-femmes semblent ignorer l'existence de *Plasmodium falciparum* au Bénin. En revanche, 49 agents de santé dont 32 médecins affirment l'existence au Bénin de *Plasmodium vivax*

Plasmodium malariae semble très peu connu du personnel de santé (18 %). Seul 35 % des agents de santé peuvent affirmer l'existence de Plasmodium ovale au Bénin.

3.2.4. NIVEAU DE CONNAISSANCE DES ESPECES PLASMODIALES INTERESSEES PAR LE PHENOMENE DE RESISTANCE

Tableau VII : Niveau de connaissance des espèces plasmodiales intéressées par le phénomène de chimiorésistance

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Oui	6	4	4	14	11%
Non	45	17	33	95	73%
Ne sait pas	11	7	3	21	16%
Total	62	28	40	130	100%

A la question de savoir si toutes les espèces sont intéressées par le problème de chimiorésistance, il apparaît que 27 % des agents de santé ne savent pas donner la bonne réponse. Soit 35 agents dont 17 médecins, 11 sages-femmes et 7 infirmiers.

3.2.5. NIVEAU DE CONNAISSANCE LIE AUX ESPECES
PLASMODIALES RESPONSABLES DE LA
CHIMIORESISTANCE

Tableau VIII : Niveau de connaissance lié aux espèces plasmodiales incriminées par le phénomène de chimiorésistance

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
<i>Plasmodium falciparum</i>	43	17	32	92	71%
<i>Plasmodium ovale</i>	-	-	1	1	1%
<i>Plasmodium vivax</i>	1	-	1	2	2%
<i>Plasmodium malariae</i>	-	-	1	1	1 %
Ne sait pas	18	11	5	34	25%
Total du personnel	62	28	40	130	100%

29 % des agents de santé se révèlent incapables de répondre à cette question ou ont donné une mauvaise réponse.

3.3. CONNAISSANCE DES FACTEURS ET COMPORTEMENTS FAVORISANTS LA RESISTANCE

3.3.1. NIVEAU DE CONNAISSANCE LIE AUX ESPECES PLASMODIALES RESPONSABLES DE LA RESISTANCE AU BENIN

Tableau IX : Niveau de connaissance lié aux espèces responsables de la résistance au Bénin

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
<i>Plasmodium falciparum</i>	56	25	36	117	85%
<i>Plasmodium ovale</i>	3	1	1	5	%
<i>Plasmodium vivax</i>	5	2	3	10	7%
<i>Plasmodium malariae</i>	3	-	2	5	4%
Total	67	28	42	137	100%

La connaissance des espèces intéressées par le phénomène de chimiorésistance au Bénin semble meilleur puisque *Plasmodium falciparum* est responsable de la résistance au Bénin selon 85 % des agents de santé ; tandis que de mauvaises réponses sont enregistrées dans 15 % des cas.

3.3.2.CONNAISSANCE DU PALUDISME RESISTANT AU BENIN

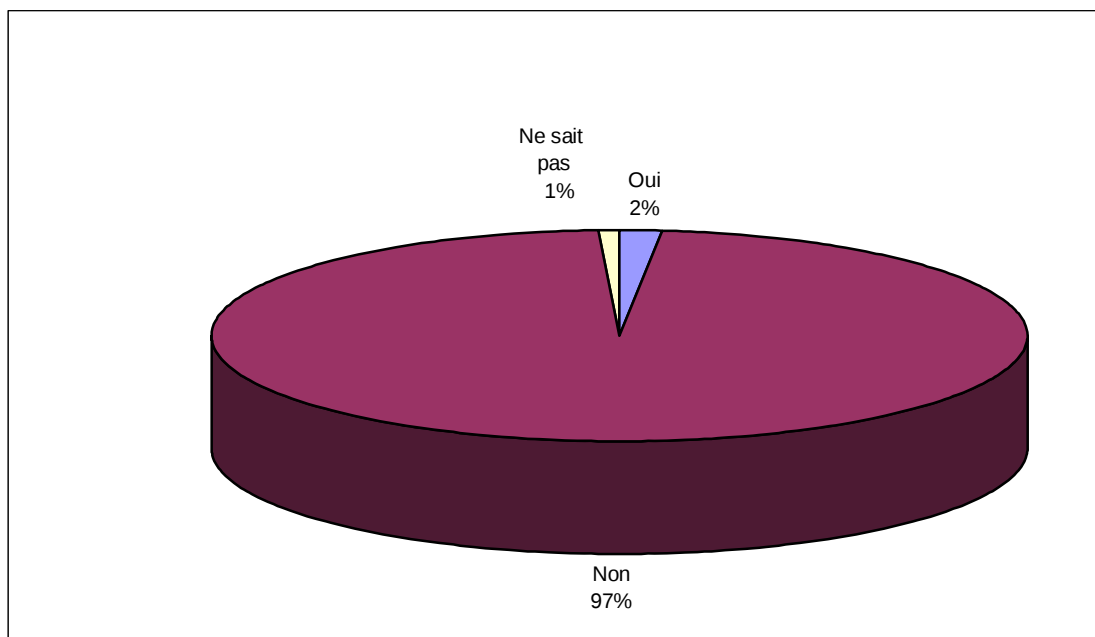
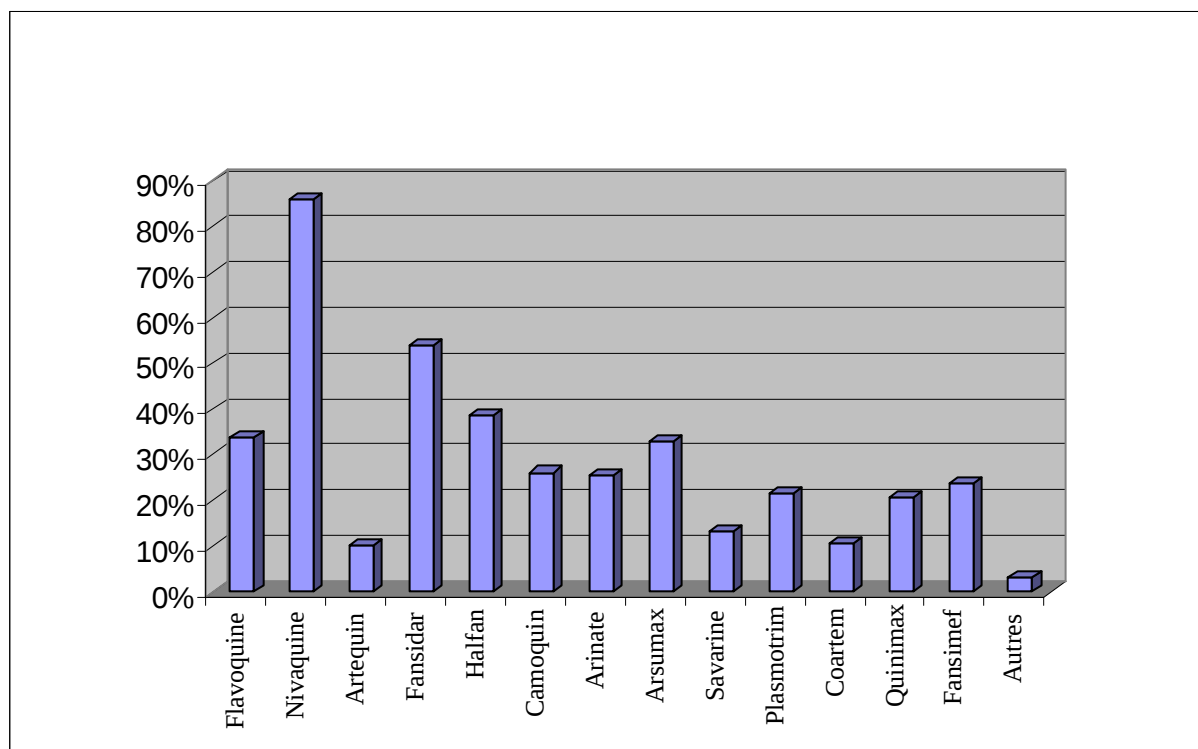


FIGURE N° 3 : Niveau de connaissance lié au phénomène de paludisme Résistant

La quasi-totalité des professionnels de santé pense à juste titre que tous les antipaludiques ne sont pas intéressés par le phénomène de chimiorésistance.

3.3.3. NIVEAU DE CONNAISSANCE LIE AUX ANTIPALUDIQUES INTERESSES PAR LA RESISTANCE



**FIGURE N° 4 : Niveau de connaissance lié aux antipaludiques intéressés par
Le phénomène de résistance**

Le phénomène de chimiorésistance intéresse d’abord la nivaquine pour 86 % des agents de santé, suivent le Fansidar[®] (52 %), l’Halfan[®] (38 %), l’Arsumax[®] (33 %), la flavoquine[®] (32 %), la Quinine[®] (19 %). Les combinaisons thérapeutiques (Fansimef[®], Coartem[®], Artéquin[®],) sont aussi citées.

3.3.4. CONNAISSANCE DE L'EVOLUTION VERS DES COMPLICATIONS D'UN PALUDISME RESISTANT

Tableau X : Niveau de connaissance lié à l'évolution vers des complications d'un paludisme résistant

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Oui	60	26	40	126	97%
Non	1	1	-	2	1,5%
Ne sait pas	1	1	-	2	1,5%
Total	62	28	40	130	100%

3 % des agents de santé ne semblent pas avoir conscience du risque évolutif d'un paludisme résistant vers des complications. Il s'agit de 2 médecins et de 2 sages-femmes.

3.3.4. CONNAISSANCE DE L'EVOLUTION VERS DES COMPLICATIONS D'UN PALUDISME RESISTANT

Tableau X : Niveau de connaissance lié à l'évolution vers des complications d'un paludisme résistant

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Oui	60	26	40	126	97%
Non	1	1	-	2	1,5%
Ne sait pas	1	1	-	2	1,5%
Total	62	28	40	130	100%

3 % des agents de santé ne semblent pas avoir conscience du risque évolutif d'un paludisme résistant vers des complications. Il s'agit de 2 médecins et de 2 sages-femmes.

3.3.5. CONNAISSANCE DES COMPLICATIONS D'UN PALUDISME

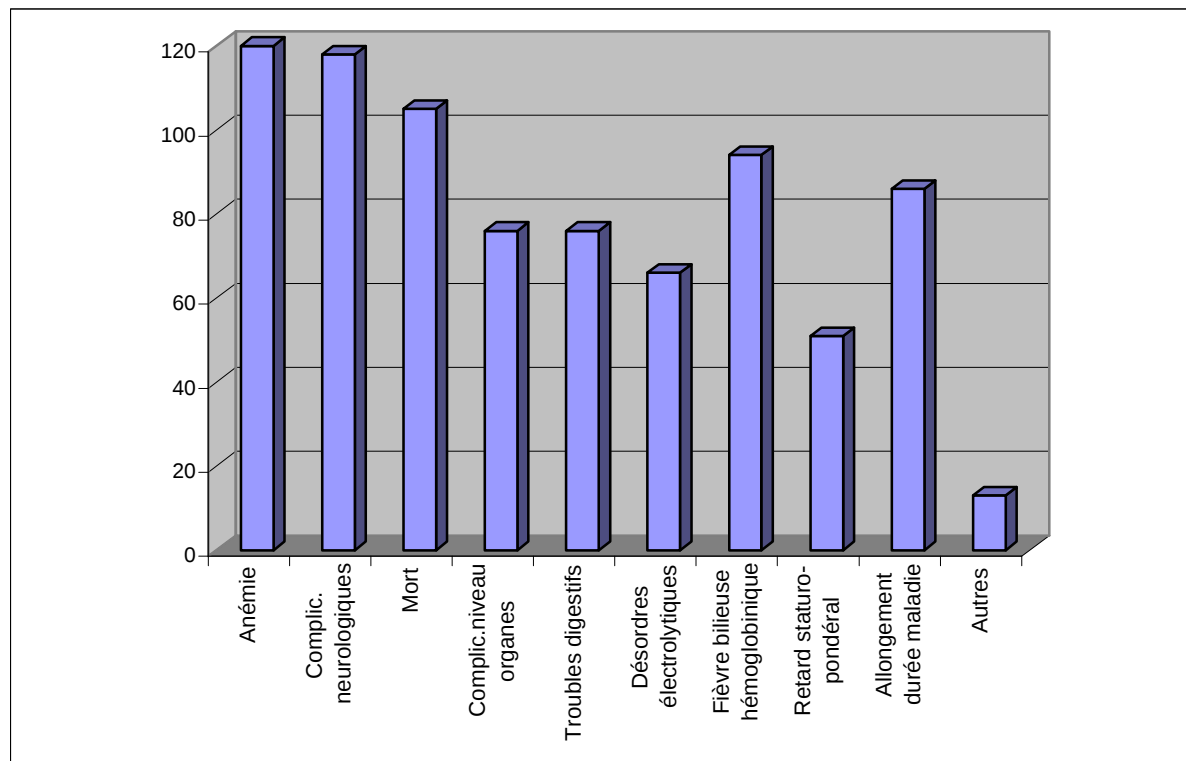


FIGURE N° 5 : Niveau de connaissance lié aux complications du paludisme résistant

Parmi les complications potentiels d'un paludisme résistant l'anémie, les complications neurologiques, la fièvre bilieuse hémoglobinurique sont bien connues des agents de santé. Le risque mortel aussi.

3.3.6. TAUX DE CHLOROQUINORESISTANCE AU BENIN

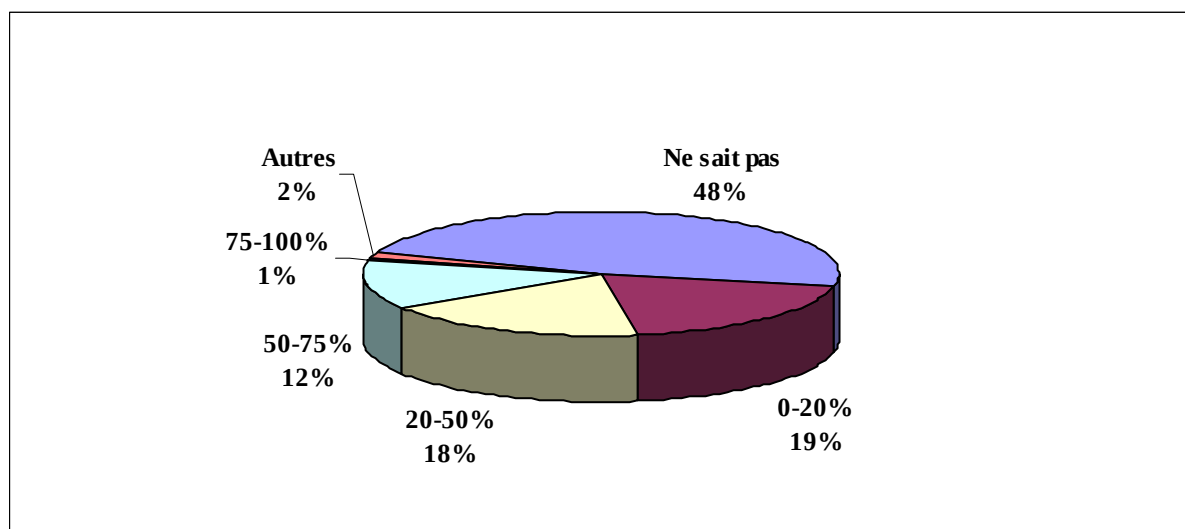


FIGURE N° 6 : Niveau de connaissance lié au taux de chloroquinorésistance

Près de la moitié des agents de santé ignorent le taux de chloroquinorésistance au Bénin, seul 15 % savent donner la bonne réponse c'est à dire 20 à 50 %.

3.3.7. NIVEAU DE CONNAISSANCE LIE A LA STABILITE OU NON DU PHENOMENE DE RESISTANCE

Tableau XI : Niveau de connaissance lié à la stabilité du phénomène de résistance au Bénin

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Oui	9	1	6	16	12%
Non	37	21	26	84	65%
Ne sait pas	16	6	8	30	23%

Nous avons constaté que si 65 % des agents de santé disent que le phénomène de résistance n'est pas stable, 35 % d'entre eux la considèrent comme phénomène stable ou avoue ne pas savoir.

3.3.8. DEPARTEMENTS INTERESSES PAR LA RESISTANCE

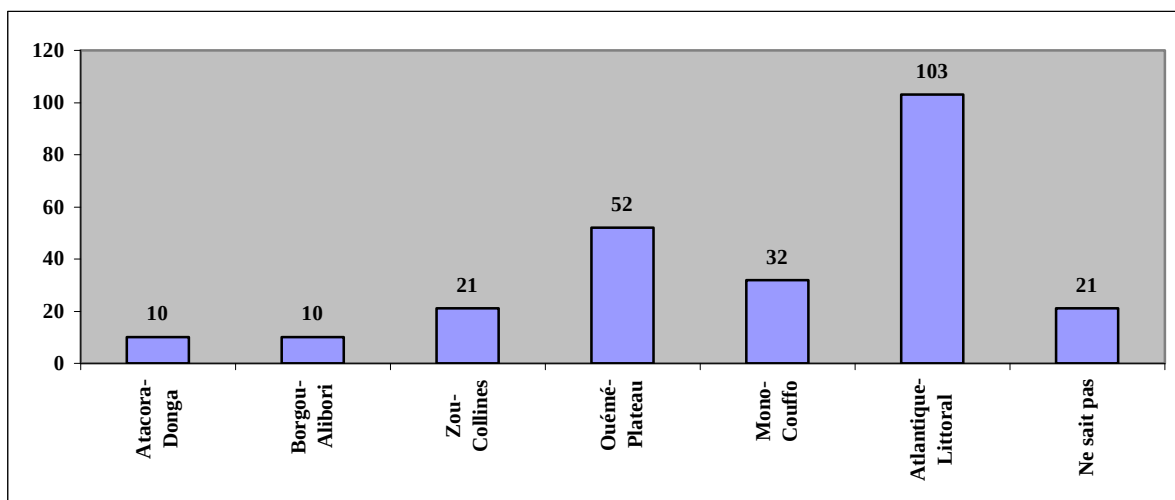


FIGURE N° 7 : Niveau de connaissance lié aux départements intéressé par le paludisme résistant

Les départements de l'Atlantique et du Littoral sont les plus cités pour le phénomène de résistance, mais 21 agents de santé sur 130 sont incapables de situer géographiquement la résistance.

3.4. PRISE EN CHARGE DES CAS DE PALUDISME RESISTANT

3.4.1. LES MEDICAMENTS PRESCRITS PAR LES AGENTS DE SANTÉ FACE AU PALUDISME SIMPLE

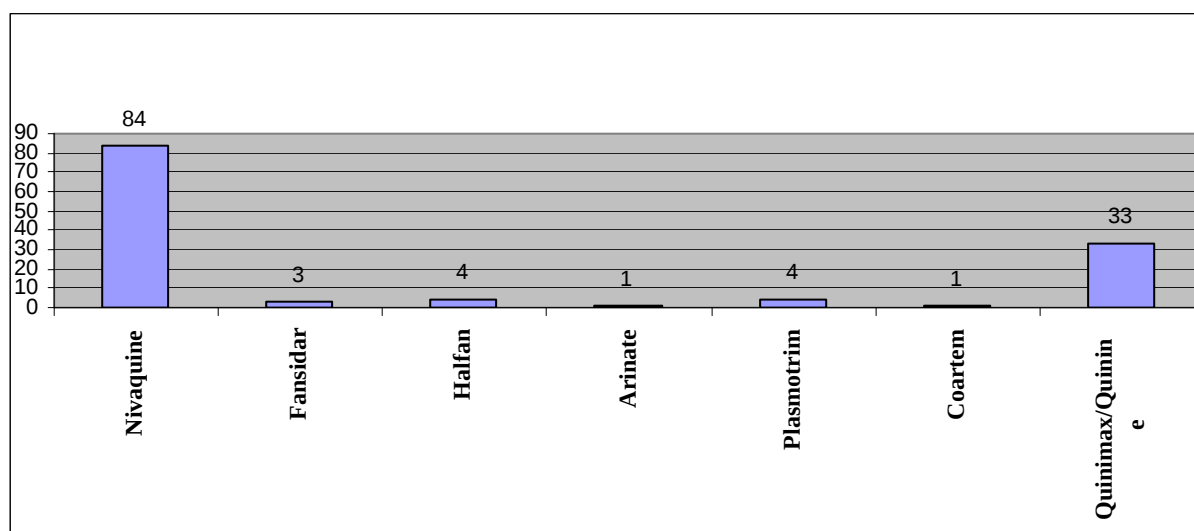


FIGURE N° 8 : Niveau de connaissance des médicaments prescrits par le Personnel de santé devant un cas de paludisme simple

La nivaquine reste l'antipaludique le plus prescrit des agents de santé mais 33 agents de santé reconnaissent qu'ils traitent un paludisme simple avec les sels de quinine.

3.4.2. ATTITUDES DES AGENTS DE SANTE FACE AU PALUDISME RESISTANT

Tableau XII : Niveau de connaissance lié aux attitudes du personnel de santé face à un paludisme résistant

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Hospitalisation	4	1	5	10	8%
Changement molécule	4	1	5	10	8%
Examen complémentaire	7	3	11	21	16%
Autres	26	11	15	52	40%
Total du personnel	62	28	40	130	100%

On note que 8% des prescripteurs changent de molécule, 8 % hospitalisent et 16 % demandent des examens complémentaires.

3.4.3. MOLECULES PROPOSEES EN CAS DE CHANGEMENT

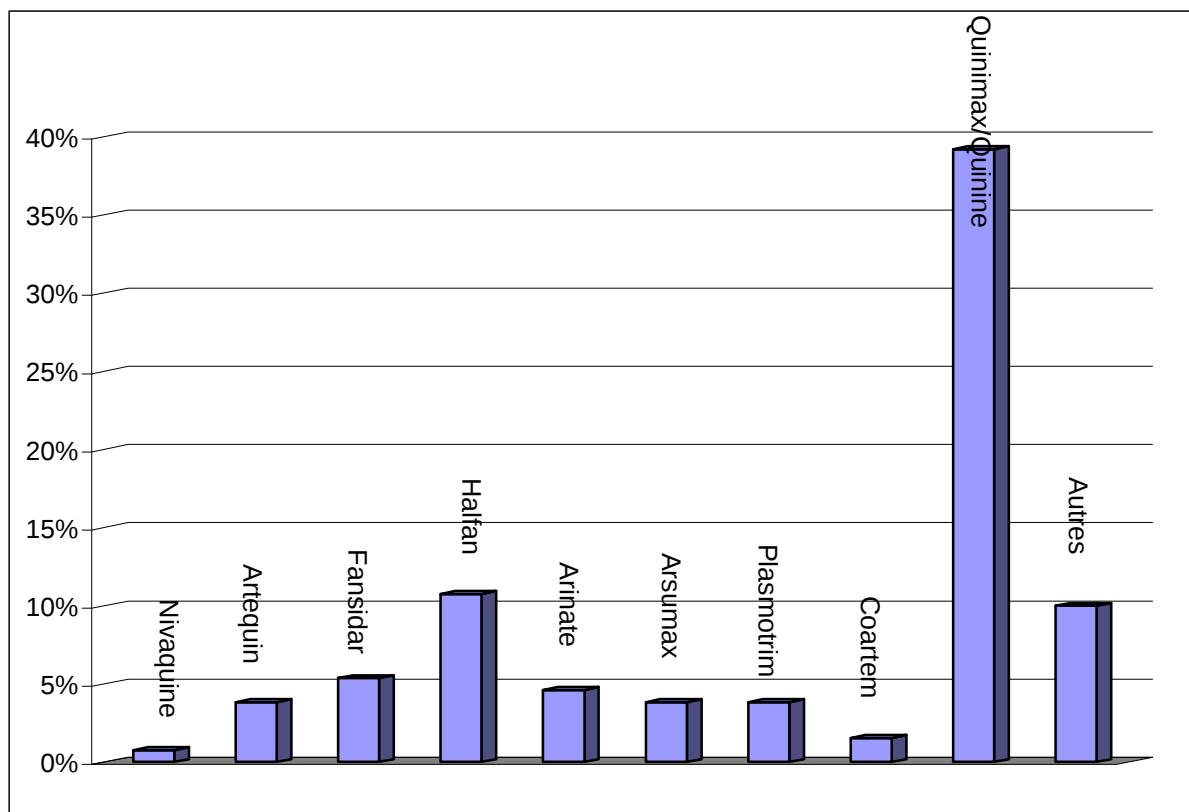


FIGURE N° 9 : Molécules proposées en cas de changement de molécule pour un cas de paludisme résistant

En cas de changement de molécule, les sels de quinine sont les plus prescrits par 39 % des agents de santé. Néanmoins, il faut noter que 15 % des agents de santé ont des réponses ininterprétables ou incohérentes.

3.4.3.1. MOLECULES PROPOSEES EN CAS DE RESISTANCE A LA NIVAQUINE

Tableau XIII : Molécules prescrits en cas de résistance à la nivaquine

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Nivaquine	-	-	1	1	1%
Fansidar	1	-	2	3	2%
Halfan	2	1	-	3	2%
Arinate	-	-	1	1	1%
Arsumax	1	-	-	1	1%
Plasmotrim	1	-	-	1	2%
Quinine	2	3	5	10	8%
Ne sait pas	1	1	-	2	2%
Pas de réponse	55	23	31	108	81%
Total du personnel	62	28	40	130	100%

En cas de résistance à la nivaquine, les sels de quinine sont les antipaludiques les plus prescrits par les agents de santé (8 %). 81 % des agents de santé n'ont pas de réponses à cette question dont 92 % de médecins.

3.4.3.2. MOLECULES PROPOSEES EN CAS DE RESISTANCE AU FANSIDAR

Tableau XIV : Molécules proposées en cas de résistance au Fansidar

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Halfan	1	-	1	2	2%
Arsumax	-	-	1	1	1%
Plasmotrim	1	-	1	2	2%
Quinine	2	-	1	3	2%
Autres	1	-	2	3	2%
Ne sait pas	1	1	-	2	2%
Pas de réponse	56	27	34	117	89%
Total du personnel	62	28	40	130	100%

En cas de résistance au Fansidar, les molécules les plus prescrits sont l'Halfan, les sels de quinine et le Plasmotrim. Il faut noter que 89 % des agents de santé ne savent pas répondre à cette question.

3.4.3.3. AUTRES MOLECULES EN CAS DE RESISTANCE

Tableau XV : Autres molécules prescrites en cas de résistance

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Nivaquine	1	-	-	1	1%
Artequin	3	-	-	3	2%
Fansidar	2	-	-	2	2%
Halfan	-	2	1	3	2%
Arinate	1	-	-	1	1%
Plasmodtrim	4	4	1	9	7%
Quinine	11	4	4	19	15%
Autres	4	4	6	14	11%
Ne sait pas	2	1	1	4	3%
Pas de réponse	34	13	27	74	55%
Total du personnel	62	28	40	130	100%

Les sels de quinine sont encore les plus prescrits en cas de résistance à d'autres antipaludiques. 74 agents de santé, soit 55 % ne savent pas donner de réponses à cette question.

3.5. LES PRATIQUES FAVORISANTS L'EMERGENCE DE LA RESISTANCE

3.5.1. ATTITUDE FACE AU PALUDISME RESISTANT

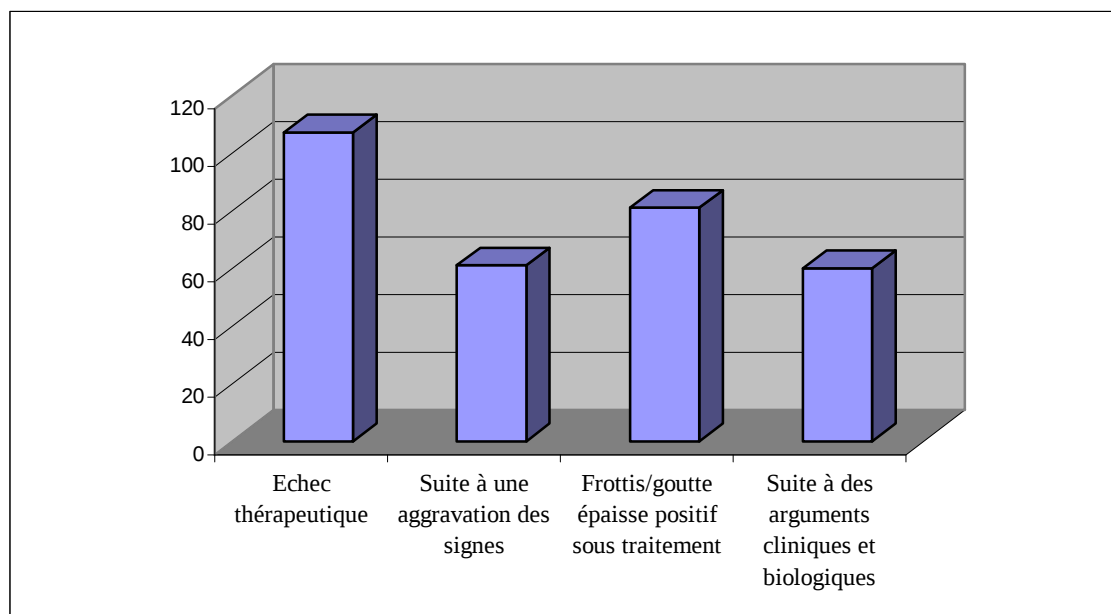


FIGURE N° 10 : Niveau de connaissance lié au diagnostic du paludisme Résistant

Le diagnostic du paludisme résistant se fait essentiellement après échec thérapeutique clinique (82 %). La confrontation des arguments cliniques et biologiques en vue du diagnostic de paludisme résistant n'intervient que dans 58 % des cas.

3.5.2. ATTITUDE DU PERSONNEL DE SANTE FACE A LA RESISTANCE

Tableau XVI : Connaissance des éléments de confirmation des cas de paludisme résistant

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Goutte épaisse	48	20	34	102	78%
Frottis sanguin	35	15	25	75	58%
Densité parasitaire	60	23	34	117	90%
Numération formule sanguine	16	9	11	36	28%
Nature du médicament	18	6	10	34	26%
Posologie	17	5	11	33	25%
Site d'action	4	4	6	14	11%
Conditions d'administration	12	4	10	26	20%
Autres	-	2	-	2	2%
Ne sait pas	-	1	-	1	1%
Total du personnel	62	28	40	130	

La goutte épaisse et le frottis sanguin avec calcul de la parasitémie sont les examens qui confirment les cas de paludisme résistant (78 %).

3.5.3. NIVEAU DE CONNAISSANCE LIE A LA SPONTANEITE DU PHENOMENE DE RESISTANCE

Tableau XVII : Niveau de connaissance lié à la spontanéité du phénomène de résistance

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Non	55	25	36	116	89%
Ne sait pas	5	-	1	6	5%
Total du personnel	62	28	40	130	100%

89 % des agents de santé affirment que le phénomène de résistance est induit par des comportements anormaux.

3.5.4. MECANISMES A L'ORIGINE DE L'APPARITION DE LA RESISTANCE

Tableau XVIII : Mécanismes à l'origine de la chimiorésistance

	Médecin	Sage-femme	Infirmier	Total	
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	%
Médicament d'origine douteuse	42	17	26	85	65%
Médicament sous doses	45	22	30	97	75%
Traitement trop court	41	19	29	89	68%
Posologie incorrecte	49	20	32	101	78%
Chimio prophylaxie adulte	20	8	19	47	36%
Chimio prophylaxie enfant	8	5	14	27	21%
Chimio prophylaxie femme enceinte	5	7	7	19	15%
Autres	5	3	1	9	7%
Total du personnel	62	28	40	130	

La posologie incorrecte est le plus à l'origine de la résistance (78 %) suivie de médicaments sous dosés (75 %) et des traitements administrés trop courts (68 %). Les médicaments d'origine douteuse sont en cause pour 65 % des agents de santé.

3.5.5. REGLES A OBSERVER POUR EVITER L'APPARITION DE LA RESISTANCE

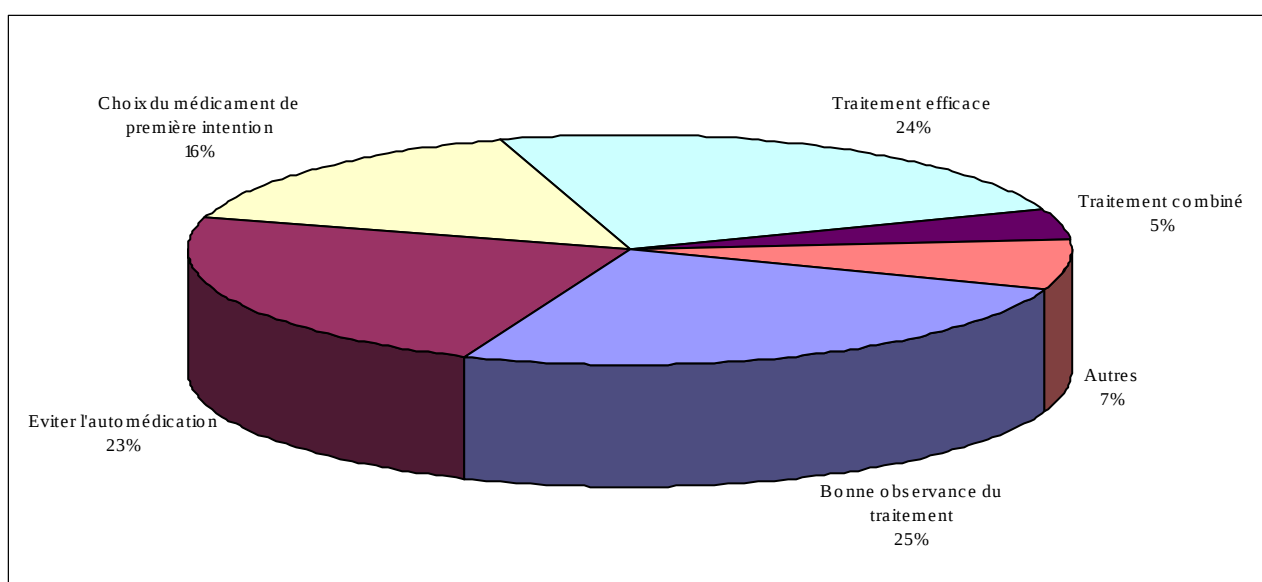


FIGURE N° 11 : Niveau de connaissance lié aux règles à observer pour éviter l'apparition de la résistance

Si on considère que le traitement efficace (24 %) et le choix du médicament de première intention (16 %) représentent le traitement conforme aux recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), on note que 40 % des agents de santé affirment que l'application de ce traitement conforme à celui du PNLP constitue la règle primordiale à observer pour éviter l'apparition du phénomène de résistance. Mais il est intéressant de noter que 23 % des agents recommandent d'éviter l'automédication alors que le PNLP préfère le traitement présomptif à domicile des fièvres.

Très peu d'agents suggèrent qu'il faut surtout prescrire des médicaments de bonne origine.

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

4.1. INTERET DE L'ENQUÊTE ET DE LA METHODOLOGIE DANS LE CONTEXTE DE LA PRISE EN CHARGE

Nous avons étudié la qualité de la prise en charge des cas de paludisme face à la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques, pour connaître le niveau de connaissance de la maladie et surtout la qualité de la prise en charge des cas de paludisme résistant par les agents de santé.

Cette étude a connu des limites par la nature des données collectées au niveau des registres de consultation. Ainsi, la majorité des informations recueillies n'a pu être comparée à la conduite réelle des prescripteurs selon notre étude. Dans certaines structures, l'information est inexistante et même si elle est disponible ailleurs, elle est le plus souvent inexploitable parce que inexplicite. Par contre, la présence des enquêteurs au cours des consultations permet d'avoir un meilleur aperçu de la pratique des professionnels de santé face à la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques.

4.2. DES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DE NOTRE ECHANTILLON

La population d'étude est constituée essentiellement des agents de santé des formations sanitaires publiques et privées du département du Littoral, qui reçoivent en consultation des cas de paludisme.

Les structures de soins privées dominent l'échantillon et représentent une proportion de 82 % contre 18 % pour les formations publiques.

Ce phénomène s'explique par le fait que Cotonou représente la capitale économique où vivent les populations les plus aisées.

Ainsi, on note une grande prolifération de la pratique de la clientèle privée, consécutive notamment au gel des recrutements dans la fonction publique depuis bientôt 15 ans.

A l'intérieur des stratifications, 47 % de Médecins, 22 % de Sages-femmes et 31 % d'infirmier (es) ont été interrogés.

4.3. DE LA PERCEPTION PAR LE PERSONNEL DE SANTE DE LA RESISTANCE DU PLASMODIUM AUX ANTIPALUDIQUES

Parmi les professionnels de santé ayant une bonne connaissance des espèces plasmodiales responsables du paludisme, 84 % reconnaissent recevoir au cours des consultations, des cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* résistant, avec *Plasmodium falciparum* en tête des espèces plasmodiales présentes au Bénin. Cependant le fait que 38 % des enquêtés affirment que *Plasmodium vivax* est présent interpelle quand on sait que cette espèce rare en Afrique intertropical n'a jamais été décrite au Bénin.

De plus, 73 % des agents de santé reconnaissent que seul *Plasmodium falciparum* est incriminé par le phénomène de résistance dans le département du Littoral. Ceci confirme les travaux qui ont été effectués sur la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à la méfloquine au Bénin entre 1980 et 1989. En effet, d'emblée de niveau élevé dans la région de Cotonou, la résistance concerne 50 % des souches et surtout *Plasmodium falciparum*. [8]

4.4. DE LA CONNAISSANCE DES FACTEURS ET COMPORTEMENTS FAVORISANT LA RESISTANCE

Pour les agents de santé, la résistance intéresse surtout la Chloroquine[®] (86 %), le Fansidar[®] (54 %) et curieusement l'Halfan[®] (35 %). Même les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine sont considéré comme sujets à la résistance ; ce qui manifestement n'est pas vrai. Par ailleurs, la résistance à la Flavoquine est évoquée par 32 % des agents de santé, celle au Camoquin dans 23 %. Cela montre le caractère irrationnel de la perception de la résistance et aussi la faiblesse des connaissances des agents de santé en matière de thérapeutique antipaludique.

Il est préoccupant de constater que la chimiorésistance à la quinine est affirmée par 1 agent sur 5, en contradiction avec toutes les données de la littérature. Ceci est d'autant plus préoccupant que la quinine reste le médicament de recours et de traitement du paludisme grave.

Les risques évolutifs du paludisme résistant sont bien connus l'anémie (92 %), les complications neurologiques (91 %), la fièvre bilieuse hémoglobinurique (72 %), l'allongement de la durée de la maladie (66 %) et la mort (81 %).

Enfin, le taux de chloroquinorésistance et son caractère instable sont quasiment inconnus des professionnels de la santé, et cela dans les département de l'Atlantique et du Littoral qui restent les plus intéressés par le phénomène de paludisme résistant.

4.5. DE LA PRISE EN CHARGE DU PALUDISME RESISTANT

La nivaquine® (84 %), la quinine (33 %) et l'halfan® (4%) sont les médicaments les plus prescrits par les agents de santé dans les cas d'accès simple à *Plasmodium falciparum*.

Devant des cas de résistance aux antipaludiques, les agents de santé procèdent comme suit : 8 % changent de molécule, 8 % hospitalisent les patients et 16 % demandent des examens complémentaires.

En procédant au changement de molécule, les sels de quinine (39 %) sont les plus utilisés pour traiter des cas de paludisme résistant. Il est cependant regrettable que beaucoup d'agents se soient dérobés à cette question.

L'attitude et les schémas thérapeutiques adoptés ne sont généralement pas conformes à ceux proposés par le Programme National de Lutte Contre le Paludisme pur traiter les cas de paludisme simple. Il semble l'être davantage pour le traitement du paludisme résistant.

4.6. DES PRATIQUES DU PERSONNEL DE SANTE FAVORISANT L'EMERGENCE DE LA RESISTANCE

Le paludisme est une urgence diagnostique et thérapeutique compte-tenu du risque imprévisible d'évolution rapide vers des formes graves notamment au niveau des enfants.

Malheureusement, dans le Littoral, le diagnostic d'un paludisme résistant se fait surtout après échec thérapeutique (82 %) et persistance de frottis /goutte épaisse positif sous traitement (62 %).

Néanmoins, la détermination de la densité parasitaire reste l'élément qui confirme un cas de paludisme résistant pour de nombreux agents.

Les mécanismes cités comme à l'origine de l'apparition de cette résistance sont surtout : l'administration de posologie incorrecte (78 %), l'utilisation de médicaments sous dosés (75 %) et la durée du traitements trop courte (68 %). L'utilisation des médicaments d'origine douteuse (65 %) n'est évoquée qu'en quatrième position dans un pays fortement touché par le phénomène de la vente illicite des médicaments.

Parmi les règles à observer pour éviter l'apparition de la résistance, les agents de santé citent : la bonne observance du traitement et curieusement la réduction de l'automédication ; tandis que le Programme National de Lutte contre le Paludisme assure activement la promotion de la prise en charge précoce du paludisme à domicile par les mères et les personnes en charge d'enfants, dans le cadre général de la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant.

CONCLUSION

En Afrique, le paludisme demeure l'une des principales causes de mortalité. Plus de 40 % de la population mondiale vit dans des régions où la maladie est endémique. [28]

Bien que les décès puissent découler de la complication d'une infection par *Plasmodium vivax* (éclatement de la rate, anémie grave) ou *Plasmodium malariae* (néphrose paludéenne quarte), *Plasmodium falciparum* reste responsable de la plupart des décès dus au paludisme. [38]

Au Bénin, le paludisme est la première cause de mortalité et de morbidité selon l'annuaire statistique du Ministère de la santé. Enfants et femmes enceintes payent de lourds tributs ; cette affection constitue donc un problème majeur de santé publique.

Les ambitions en ce qui concerne l'éradication de la maladie sont devenues plus modestes et réalistes depuis la conférence ministérielle de l'Organisation Mondiale de la santé d'octobre 1992 à Amsterdam (Pays-Bas).

La nouvelle stratégie s'articule autour des objectifs dont le plus marquant est le contrôle de la qualité de la prise en charge de la maladie pour réduire la morbidité et la mortalité palustre ; ainsi que l'évaluation de la sensibilité des parasites aux médicaments antipaludiques.

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'étude que nous avons menée dans le département du Littoral entre Avril et Mai 2003, afin d'évaluer, de manière transversale et descriptive, la qualité de la prise en charge des cas de paludisme résistant aux antipaludiques.

Dès lors, il ressort de notre étude que :

- ◆ En ce qui concerne la perception de la résistance du plasmodium, elle semble malheureusement irrationnelle et mal intégrée des agents de santé.

En effet, 27 % des agents de santé méconnaissent les espèces plasmodiales intéressées par le phénomène de résistance, soit 35 agents de santé dont 17 médecins, 11 sages-femmes et 7 infirmiers.

Malgré la bonne connaissance des espèces plasmodiales responsables du paludisme, 38 % des interrogés affirment que *Plasmodium vivax* est présente au Bénin.

De plus, 73 % des agents de santé reconnaissent que seul *Plasmodium falciparum* serait à la base du phénomène de résistance au Bénin et surtout dans le département du Littoral.

- ◆ Les facteurs et comportements favorisant la résistance semblent inconnus car, il est important de constater que la chimiorésistance à la quinine est affirmée par 1 agent sur 5. Ceci est d'autant plus préoccupant que la quinine reste le médicament de recours et de traitement du paludisme grave.

La quasi-totalité des professionnels de santé pensent à juste titre que tous les antipaludiques ne sont pas intéressés par le phénomène de résistance. Par contre, ils affirment que la chimiorésistance intéresse d'abord la chloroquine (86 %), le fansidar (52 %) puis curieusement l'halfan (38 %).

- ◆ Le taux de chloroquinorésistance est inconnu des professionnels de santé. On note également, une mauvaise connaissance des agents de santé en matière de thérapeutique antipaludique. Cependant, la chloroquine représente l'antipaludique la plus utilisée du fait de son coût abordable et sa disponibilité. Elle est d'ailleurs la seule molécule indiquée par le Programme National de Lutte contre le Paludisme.

Néanmoins, si cette molécule continue d'être prescrite à grande échelle par les agents de santé pour des cas d'accès simple, d'autres préfèrent les sels de quinine ou encore l'Halfan et les nouvelles molécules combinées pour traiter les cas de résistance.

- ◆ Toutefois, des efforts restent à fournir pour améliorer la prescription d'antipaludiques et la conduite à tenir devant des cas de paludisme compliqué voire résistant car, médecins, sage-femme et infirmiers méconnaissent encore pour certains, le schéma thérapeutique recommandé. Ceci pourrait être à la base de l'évolution de la chimiosensibilité des souches plasmodiales aux antipaludiques.

A l'avenir, il serait souhaitable de maintenir un cadre de concertation et un système de communication entre décideurs et professionnels de santé, afin d'informer ces derniers sur la politique nationale de lutte contre le paludisme et sur les résultats des recherches.

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

- ◆ Au niveau national, la promotion de l'utilisation de moustiquaires imprégnées auprès des groupes à risque et la multiplication des sites d'évaluation de la chimiosensibilité selon les caractéristiques du faciès épidémiologique.
- ◆ Au niveau des formations sanitaires, nous suggérons l'amélioration de la qualité de la prise en charge des cas de paludisme simple et résistant , ainsi que la formation du personnel impliqué dans les soins à la prise en charge correcte des cas.
- ◆ En direction des populations, nous recommandons de veiller à l'assainissement de leur milieu de vie en luttant contre les moustiques vecteurs.

1. **AMBROISE–THOMAS P.**
Physiopathologie, réceptivité, résistance innée
in paludisme, DANIS M et MOUCHET J,
ELLIPSES/AUPELF ; Paris, 1991, pp 60-62
2. **AMBROISE–THOMAS P. ; CARNEVALE P. ; FELIX U. ;
MOUCHET J.**
Le Paludisme
Ency med Chir Paris ; Maladies infec. 8089 A 10t A 20, 9-1984 (26 et 17 p)
3. **AMBROISE-THOMAS P, PINEL C. , PELLOUX M. , PICOT S.**
Le diagnostic du paludisme : actualités et perspectives.
Cahier de santé 1993 ; 3, n° spécial : 272-6
4. **BAUDON D. ; MOUCHET J. ; CARNEVALE P. ; GUIGUEMDE T.R**
Evaluation de l'endémicité palustre
in paludisme, DANIS M et MOUCHET J
ELLIPSES/AUPELF, Paris, 1991 ; pp181–195
5. **BOUTEILLE B. ; BRECERAUD J. ; DARDE M.L. ; DREYFUSS G.**
Le Paludisme : maladie, prophylaxie, traitement.
Actualités Pharmaceutiques, Juillet 1985, 223, 29–43
6. **BOUREE P.**
Dictionnaire de Parasitologie. Ed ELLIPSES.1989
7. **CARNEVALE P. ; MOUCHET J.**
Les vecteurs et la transmission
in paludisme, DANIS M et MOUCHET J
ELLIPSES/AUPELF, Paris, 1991 ; pp 35 –39
8. **CHIPPAUX J.-P. , MASSOUGBODJI A., AKOGBETO M., JOSSE R. ,
ZOHOUN T., SADELER B-C.**
Evolution de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la
chloroquine et à la méfloquine au Bénin entre 1980 et 1989
Bull Soc Path Ex., 1990, 83, 320-329
9. **DANIS M.**
Symptomatology du Paludisme
in Paludisme, DANIS M et MOUCHET J
ELLIPSES/AUPELF, Paris, 1991 ; pp 87–89
10. **DIEYE A. ; SARTHOU J.- L. ; CELLARD-PEYLE F.**
Etude des isolats de *Plasmodium falciparum*
Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de Dakar.191,
1992,
149-178.
11. **DJIVOH C., MASSOUGBODJI A., TURK P., FAYOMI E.B., GAY F.**
&

DANIS M.

Faible niveau de chloroquinorésistance de *Plasmodium falciparum* dans
La province du Zou au Bénin.

Bull Soc Path Ex., 1988, **81** , 332-337

12. FELLER-DANSOKHO E., KIZIERBO G., BADIANE S.

Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'accès palustre simple dans
La région de Dakar, Sénégal.

Ann Soc Belge Méd Trop, 1994, **74**, 291-300

13. GENTILLI M.

Paludisme in Médecine tropicale

FLAMMARION, Paris, 1993 ; pp 91-122

14. GENTILLI MARC

Médecine tropicale

Ed. Med. Sc. FLAMMARION , Paris, 1996, pp 928

15. GENTILLINI M. ; MOZAIS J.P

Histoire du paludisme

in paludisme, DANIS M et MOUCHET J

ELLIPSES/AUPELF. 1991 ; pp 17-20

16. GILLES H.M.

Vade-mecum pour la prise en charge du paludisme grave.

OMS Ed . Genève, 2000, 70

17. GOLVAN J.Y.

Paludisme

in Elément de parasitologie médicale.

FLAMMARION, Paris, 1983 ; pp 275-319

18. GUIGUEMDE T.R., OUEDRAOGO J.B., GBARY A.R.

Enquête sur la chimiosensibilité du paludisme et formation d'une équipe
nationale au Bénin (Cotonou)

Document Technique.OCCGE, 9039/87, 1-18

19. KOUOMEGNE M. F.

Perfomance diagnostique du parasgtht-F en milieu d'holoendémicité
palustre

Thèse doct Med N° 685 ; Cotonou 1996 ; 180

20. LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE

Paludisme

in cours de parasitologie ; Faculté de Pharmacie, LILLES 1997 ; 60-70

21. LEBRAS J.

La situation des chimiorésistances du paludisme en Afrique
Médecine Tropicale, 1995. 55 (4 suppl) ; pp. 9-13

22. LEBRAS J. ; BASCO K. L. ; CHARMOT G.

Les bases de la chimiorésistance de *P. falciparum* et ses différents Profils
Cahier de santé. 1993 ; 3 : 293-301

23. LE BRAS J., SIMON F., FOULON G., LAMBERT F.

Le point sur évolution de la chimiosensibilité du paludisme en 1985
Bull. Ep. Heb. 1986, n° 25, 97-99

24. LOUIS J-P ; HENGY C. ; GAZIN P. & al

La surveillance épidémiologique de la chimiorésistance de *P. falciparum*
 Aux antimalariques au Cameroun
Cahier d'études et de recherches francophones. 1992, 2, pp 106-113

25. MAZIER D.

Cycle et biologie des plasmodium
 in Paludisme DANIS M et MOUCHET J
ELLIPSES/AUPELF , Paris, 1991 ; pp 25–32

26. MAZIER D.

Vaccination
 in Paludisme DANIS M et MOUCHET J
ELLIPSES/AUPELF, Paris, 1991 ; 228-233

27. MINISTERE DE LA SANTE

Programme Nationale de Lutte Contre Le Paludisme
 Plan Stratégique Pour faire reculer le Paludisme au Bénin (2001–2005)

28. MINISTERE DE LA SANTE

Annuaire des statistiques sanitaires, Novembre 2001
 Direction des études et de la planification

29. MINISTERE DU PLAN

Données Démographiques sur le Bénin 2001
 Institut National de la Statistique et de l'Analyse Economique. (INSAE)

30. MOUCHET J. ; CARNEVALE P.

Répartition et Classification Ecologique
 in Paludisme DANIS M et MOUCHET J
ELLIPSES/AUPELF, Paris, 1991 ; pp 77–84

31. NOBAH M.T.V. N'GOUNMA.

Evaluation de la qualité de la prise en charge du paludisme à Cotonou :
Cas du Quartier d'Agla.

32. O.M.S**Stratégie mondiale de lutte antipaludique**
OMS–GENEVE**33. OMS**

Formes graves et compliquées du paludisme.

Division de lutte contre les maladies tropicales. GENEVE 1993 ; 27-38

34. O'FELLANN**Paludisme***in parasitologie médicale. Ed. C. et R 1987 ; 3^{ème} ed.***35. PRATICAL CHEMOTHERAPY OF MALARIA**

Technical Report

Série 805. GENEVE. OMS ; 1990

36. ROBERT V.

Les relations anopheles-plasmodium : Conséquences pour la transmission du Paludisme.

Paludisme et maladies infectieuses en Afrique, Octobre 1998, pp 6-7**37. SPIEGEL A. DOURY J.C. ; DAUMERIE D. ; BAUDON D.**Chimiosensibilité de *P. falciparum* en Afrique sub-saharienne. Bilan de deux ans et demi d'étude à l'Institut de Médecine Tropicale.*Méd Trop* 1990, **50**, pp 17-19**38. TCHOUKPTEU P. E. ; DOUALA MOUTANG V. E. ; MOUKOUDI A A.**

Accès fébriles de l'enfant à l'Hôpital Général de YAOUNDE : causes

Et traitement symptomatique.

Médecine d'Afrique Noire ; **43** (8/9) ; 460-463**39. TOUZE J.E**

Clinique et traitement du paludisme

in paludisme. IMTSSA, Paris, 2001 ; pp 8.**40. TOUZE J.E**

Expériences du service de santé de l'armée française dans la prévention du Paludisme.

Médecine d'Afrique Noire, **43**, pp 8-9**41. TOUZE J.E , BAUDON D, MARTET G, et al .**Difficultés diagnostiques et aspects actuels du paludisme à *P. falciparum*

Au retour d'une zone de chimiorésistance.

Press Med, Paris, 1988, 31 : 1573-5

42. WERRY M.

Diagnostic Biologique du Paludisme
in Paludisme DANIS M et MOUCHET J
ELLIPSES/AUPELF, Paris, 1991, pp 111-127

43. WERRY M.

Les Caractères du Genre Plasmodium
in Protozoologie Médicale
AUPELF UREF/De Boeck Université, Paris, 1995, pp 137-147.

44. WERRY M.

Les Plasmodium parasites de l'Homme : Paludisme ou Malaria
in Protozoologie Médicale.
AUPELF UREF/De Boeck Université, Paris, 1995, pp 149-178