



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 32

CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDEENNE : EVOLUTIONS CONSENSUELLES ET PROSPECTIVE D'AVENIR

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Enock Alkali SOLOMON
Né le 06 Février 1993 à Yebu (Nigeria)

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Paludisme; Chimio prophylaxie; Résistance; Prémunition; Vaccin

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Soufiane DERRAJI

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Mohammed Réda SEFRIOUI

Professeur Assistant de Chimie Thérapeutique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Membre associé

Année
e: 2021

Thèse N°: 32

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

** Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Moutassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* **Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* **Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

*Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR*

* Enseignants Militaires



Dédicaces



A Dieu Tout-Puissant

*Même lorsque je ne suis pas digne ou méritant, votre grâce m'a
choisi parmi la multitude pour recevoir des bénédictions aussi
abondantes. Je ne peux que continuer à te dire "merci" pour le reste
de mes jours*

A Ma très chère mère

MRS SOLOMON LAMI

Maman, je sais très bien que tu n'as jamais vécu une vie à part m'élever. Je vous remercie de tous les sacrifices que vous avez faits pour moi et de faire tout ce qui est possible pour m'aider à grandir et à exceller dans la vie. Merci d'être une mère formidable et de toujours me rendre les choses plus faciles, je ne peux pas vous remercier assez. Je t'aime, maman.

A Mon cher père

MR. ALKALI ABAJE SOLOMON

Papa, tu as toujours été la personne qui m'a permis de garder le cap au fil des ans. Vous apportez des paroles de sagesse à mon monde. Tu es mon plus merveilleux mentor. Vous m'avez montré le chemin pour être un grand homme. Je t'apprécie plus que les mots ne peuvent le dire. Je t'aime mon père

A Mes très chères sœurs

Blessing, Elizabeth, Maryam, et Godiya

Cette vie aurait été si difficile sans vous. Vous êtes tous la source de mon inspiration, vos prières m'ont permis de continuer, vous m'avez accordé votre présence et vos bénédictions. Je vous suis éternellement reconnaissante de vous avoir comme sœurs. Merci pour toute la patience dont vous avez fait preuve à mon égard. Je vous aime toutes.

A Mon très cher oncle MR. A.G. Samson

Je vous remercie beaucoup pour votre amour et vos conseils. Je sais que je peux toujours compter sur vous. Merci pour tous les encouragements et l'éclairage de mon esprit quand il s'agit de comprendre certaines réalités de la vie.

A ma très chère famille et mes chers amis

*Toute ma famille et mes amis sont les piliers de ma succession dans la vie.
Ils m'ont motivé à poursuivre mon rêve sans crainte. Ils m'ont soutenu tout
au long de mon parcours dans la vie.*

A mes patrons MR. Salisu Musa et MR. Musa Haruna

*Il ne me suffit pas de dire « merci » pour exprimer ma gratitude pour vos
conseils et vos soutiens que vous m'avez accordé au fils des ans, Je vous suis
sincèrement reconnaissant.*



Remerciements



A notre maître et président de thèse

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Ce fut un privilège d'être votre étudiant et en plus un grand honneur que vous acceptiez de présider le jury de ma thèse. Je vous suis vraiment reconnaissante pour tout ce que vous faites pour moi

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur Soufiane DERRAJI

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique

Il ne me suffit pas de dire « merci » pour exprimer ma gratitude pour vos conseils et vos soutiens que vous m'avez accordé au fils des ans, Je vous suis sincèrement reconnaissant.

A Notre maitres et juges de thèse :

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Ce fut un privilège d'être votre étudiant. Les mots ne suffisent pas pour exprimer ma gratitude envers vous. Je vous suis très reconnaissants pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Je vous remercie pour l'attention sincère que vous m'avez accordée.

A Notre maitres et juges de thèse :

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Je vous serai toujours reconnaissant pour tous vos conseils et votre mentorat Je vous suis toujours reconnaissant pour votre formidable soutien.

Merci pour tout.

A Notre maitres et juges de thèse :

Monsieur Mohammed Réda SEFRIOUI

Professeur Assistant de Chimie Thérapeutique

*Voici une petite note pour vous faire savoir à quel point vous m'avez aidé.
Vous êtes un professeur extraordinaire et j'espère que vous le savez ! Je vous
remercie !*



Liste des abréviations



Abréviations

ACTs	: Artemisinin-based combination therapy
ADN	: Acide désoxyribonucléique
A-J	: Avant Jésus-Christ
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ART	: Artémisinine
ATP	: Adénosine Triphosphate
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
AVK	: Anti-vitamine k
CAS RN	: Chemical Abstracts Service.
Cp	: Comprimé
Cp/j	: Comprimé par jour
DADDS	: Diméthylamino-phénylsulfonyl
DDS	: Diaminodiphénylsulfone
DDT	: Dichlorodiphényltrichloréthane
DHFR	: Dihydrofolate réductase
DMT	: Drug /metabolite transporters
FPIX	: Ferriprotoporphyrine IX
Fr. paludisme	: Français : paludisme
HPLC	: High performance liquid chromatography
IC	: Intervalle de confiance
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
Kg	: Kilogramme

L. palus	: Latin. Palus
mg	: Milligramme
mL	: Millilitre
OMS	: Organisation mondiale de sante
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
P. knowlesi	: Plasmodium knowlesi
P. malariae	: Plasmodium malariae
P. ovale	: Plasmodium ovale
P. vivax	: Plasmodium vivax
P. falciparum	: Plasmodium falciparum
PABA	: Para-Aminobenzoic Acid
PfCRT	: Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporté.
PfEMP1	: Plasmodium falciparum membrane protein 1
PfMDR	: Plasmodium falciparum multidrug resistance protein
PfMRP	: Plasmodium falciparum multidrug resistance-associated protein
TMD	: Transmembrane Domain,
VSA	: Variant surface antigene



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Exemple de marais.....	6
Figure 2: Route probable de propagation du paludisme.....	13
Figure 3: Carte de la répartition du Paludisme.....	16
Figure 4: Plasmodium est transmis à l'homme à l'opportunité d'une piqûre de moustique ...	21
Figure 5: Cycle évolutif du plasmodium	23
Figure 6: Séquestration parasitaire	26
Figure 7: Estimation des cas de paludisme par la région Afrique et Asie du Sud-Est de l'OMS, 2000-2018 avec des IC supérieurs et inférieurs de 95 %. Source.....	30
Figure 8: Estimation des cas de paludisme par la région Afrique et Asie du Sud-Est de l'OMS, 2000-2018 Les cas estimés sont indiqués avec des IC supérieurs et inférieurs de 95%.....	30
Figure 9 : Nombre estimé de décès dus au paludisme et taux de mortalité par oms dans la région Afrique et Asie du sud-est, 2000-2018.....	32
Figure 10 : Nombre estimé de décès dus au paludisme et taux de mortalité par oms dans la région Afrique et Asie du sud-est, 2000-2018.....	33
Figure 11 : Introduction des antipaludiques et apparition des résistances de p. falciparum ...	66
Figure 12 : zones concernées par le paludisme classé selon chloroquino-résistance.....	67
Figure 13 : Représentation schématique d'une hématie infectée par P. falciparum.....	73
Figure 14: Modèle proposé pour le mécanisme et la localisation cible des médicaments antipaludiques (a et b).....	74
Figure 15 : Schéma d'un trophozoïte de P. falciparum indiquant la Cibles intracellulaires des principales classes d'antipaludéens et de médicaments Déterminants de la résistance.....	75
Figure 16: Marqueurs impliqués dans la résistance à la molécule antipaludéenne.....	80

Liste des tableaux

Tableau I: Caractère des différents plasmodiums	17
Tableau II: Indice permettant d'étudier l'épidémiologie du paludisme.....	18
Tableau III: Estimation des cas de paludisme par la région Afrique et Asie du Sud-Est de l'OMS, 2000-2018 avec des IC supérieurs et inférieurs de 95 %. Source : Estimations de l'OMS	29
Tableau IV : Nombre estimé de décès dus au paludisme et taux de mortalité par oms dans la région Afrique et Asie du sud-est, 2000-2018	32
Tableau V : Introduction des antipaludiques et apparition des résistances de p. falciparum.....	65
Tableau VI : Pays pas de chloroquine résistance.....	67
Tableau VII : Zones de chloroquino-résistance.....	68
Tableau VIII : Zone de Chloroquino-résistance élevée ou multirésistance.....	68
Tableau IX: Principales interactions des médicaments antipaludéens chimio prophylactique.....	92



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : PALUDISME	5
I.1) Rappel sur histoire des paludismes	5
I.1) Evolution historique.	5
I.1.2) Historique de l'apparition des médicaments antipaludique	13
I.2) Aspect épidémiologie du paludisme	14
I.2.1) Caractères des différents plasmodiums	16
I.2.2) Indices permettant d'étudier l'épidémiologie du paludisme.....	17
I.3) Périodes d'activité.....	19
I.4) Cycle parasitaire.....	20
I.4.1) Espèces pathogène humain et vecteur	20
I.4.2) Transmission du paludisme.....	21
I.4.3) Cycle évolutif.....	22
I.4.3.1) Etapes successif de cycle parasitaire.	23
I.4.3.1.1) Phase hépatique ou exo érythrocytaire	24
I.4.3.1.2) Phase intra-érythrocytaire.....	24
I.4.3.1.3) Chez l'anophèle femelle	25
I.5) Physiopathologies de l'accès palustre grave a <i>P. falciparum</i>	25
I.5.1) Séquestration parasitaire	25
I.5.2) Conséquences de la séquestration parasitaire	27
I.6) Présentation clinique	27
I.6.1) Accès palustre non grave	28
I.6.2) Accès palustre grave.....	28
I.7) Tendances régionales et mondiales de la charge des cas de paludisme et décès entre 2000 et 2018.....	28

I.7.1) Estimation du nombre de cas du paludisme en Afrique et en Asie du sud-est de 2000-2018	28
I.7.2) Nombre estimé de décès dus au paludisme et taux de mortalité par oms dans la région Afrique et Asie du sud-est, 2000-2018	31
I.7.3) Progrès réalisés dans le cadre des étapes de la stratégie technique mondiale pour la morbidité et la mortalité liées au paludisme.....	33
CHAPITRE II : prise en charge thérapeutique de paludisme.....	34
Section A : Traitement chimioprophylaxie du paludisme	35
II.1) Définition et le but de chimioprophylaxie.....	35
II.2) Classification de médicament chimioprophylactique antipaludéen.....	36
II.2.1) selon leur mode d'action	36
II.2.1.1) Schizonticides sanguins	36
II.2.1.1.1) Schizonticides sanguins à action lente	37
II.2.1.1.2) Schizonticides sanguins à action rapide	37
II.2.1.2) Hypnozoïtes tissulaires	37
II.2.1.3) Gamétocytocides	38
II.2.2) Selon leur structure chimique	38
II.2.2.1) Amino-4 quinoléines	38
II.2.2.2) Biguanides	45
II.2.2.3) Naphtoquinone	48
II.2.2.4) Amino-alcool	49
II.2.2.5) Cyclines	53
II.2.2.6) Amino-8 quinoléines	56
II.3) Critère de choix des médicaments chimioprophylaxie antipaludéenne.....	60
II.3.1) Critère géographique	61
II.3.2) Critère parasitaire	61
II.3.3) Critère des personé vulnérable	61

II.3.4) Critère économique	61
II.3.5) Raisons qui pourraient vous faire envisager de consommer cette drogue : Atovaquone/Proguanil (Malarone), Chloroquine, doxycycline, Méfloquine, Primaquine et tafenoquine.....	61
A) Atovaquone/Proguanil (Malarone)	61
B) Chloroquine	62
C) Doxycycline.....	62
D) Méfloquine	63
E) Primaquine	63
F) Tafenoquine	63
Section B : résistance des parasites aux médicaments utilise en prophylaxie	64
II.4.1) Introduction.....	64
II.4.1.1) Dates d'introduction des antipaludiques et apparition des résistances de p. falciparum.....	65
II.4.2) Définition de la résistance	66
II.4.3) Classification des zones concernées par le paludisme selon chloroquino- résistance.....	66
II.4.3.1) Zone 1 : Pays pas de chloroquine résistance (groupe 1).....	67
II.4.3.2) Zone 2 : Zones de chloroquino-résistance (groupe 2).....	68
II.4.3.3) Zone de Chloroquino-résistance élevée ou multirésistance (groupe 3).....	68
II.4.4) Facteurs favorisant l'émergence de la résistance.....	68
II.4.4.1) Grande diversité génétique de P. falciparum	69
II.4.4.2) Indisponibilité des antipaludiques efficaces	69
II.4.4.3) Mauvaise utilisation des antipaludiques	69
II.4.4.4) Consommation de contre façons sous dosées ^[7]	69
II.4.5) Etude de la chimiosensibilité	69
II.4.5.1) Test in vivo de l'OMS	69

II.4.5.2) Tests in vitro ou paludogramme.....	70
II.4.5.3) Test moléculaires.....	71
II.4.6) Mécanisme de la résistance des antipaludiques.....	71
II.4.6.1) Perte du mécanisme d'accumulation d'un lysosomotrope.	72
II.4.6.1.1) <i>Plasmodium falciparum</i> Chloroquine Resistance Transporter.....	75
II.4.6.1.2) <i>Plasmodium falciparum</i> Multidrug Resistance Protein 1 ou P-glycoprotéine homologue 1.....	76
II.4.6.1.3) <i>Plasmodium falciparum</i> Multidrug Resistance-Associated Protéine.	77
II.4.6.1.4) <i>Plasmodium falciparum</i> Sodium Hydrogen Exchanger.....	77
II.4.6.2) Modification de la cible d'action d'un anti métabolite : anti folates et atovaquone.....	78
II.4.6.2.1) <i>Plasmodium falciparum</i> Dihydropteroate Synthétase.....	78
II.4.6.2.2) Cytochrome B.....	79
II.4.7) Conséquences de la resistance aux antipaludiques.	80
II.7) Prescription des médicaments chimio prophylaxies antipaludéenne entre 1820 et 1980.	81
II.8) Prescription actuelle des médicaments chimio prophylaxies antipaludéenne.....	84
II.8.1) Groupe 1 (table 6)	84
II.8.2) Groupe 2 (table 7)	84
II.8.3) GROUPE 3 (table 8)	85
Chapitre III : Association des médicaments prophylactique et les interactions médicamenteuse ;	88
III.1) Associations médicamenteuse recommande en chimioprophylaxie	88
III.1.2) Atovaquone + Proguanil	88
III.2) Intérêts de ces associations	90
III.3) Principales interactions médicamenteuses des médicaments antipaludéens.....	91

CHAPITRE IV : Perspectives d’avenir.....	94
IV.1) Immunité naturelle de paludisme.....	94
IV.1.2) Immunité acquise naturellement contre le paludisme à P. falciparum	95
IV.1.3) Rôle des IgG spécifiques du vsa dans la détermination de la sensibilité et de la gravité du paludisme.....	95
IV.2) Vaccination de paludisme.....	97
Vaccins contre le paludisme.....	97
IV.2.1) Intérêt d’un vaccin contre le paludisme.....	97
IV.2.2) Eléments qui ont des effets en réalisation de la vaccination contre le paludisme.....	98
IV.2.2.1) Multiplicité et variable des antigènes plasmodiaux.....	99
IV.2.2.2) Sélection des fractions antigéniques candidats.....	100
IV.2.2.3) Adjuvants utilisés.....	100
IV.3) Différent type des vaccins antipaludéenne à l’étude.....	100
IV.3.1) Vaccins ciblant les stades pré-érythrocytaires (Vaccin antisperozoïte).....	100
IV.3.2) Vaccins ciblant les stades sanguins asexués (Vaccin antimerozoïtes)	101
IV.3.3) Vaccins anti gamétocytes (Vaccin ciblant les Stades sexuels)	102
IV.4) Vacciner l’Afrique contre le paludisme un vaccin à l’épreuve.....	103
IV.4.1) Mise en œuvre efficace du programme RTS, S / AS01 de lutte contre le paludisme en Afrique subsaharienne	105
IV.4.2) Principaux défis de la réceptivité aux vaccins étaient	106
IV.4.3) principaux thèmes identifiés à partir des solutions proposées étaient les suivants	107
CONCLUSION.....	108
RESUMES.....	111
BIBLIOGRAPHIE	115



INTRODUCTION



Le paludisme reste toujours un problème de santé publique, c'est une érythrocytopathie due à un parasite hématozoaire du genre *Plasmodium* qui transmis par un moustique anophèle femelle. Le paludisme effectue une maladie hémolysante liée à la pauvreté qui touche non seulement la santé de milliards d'individus à travers le monde mais affecte également la richesse des pays déjà pauvres où il sévit de manière endémique ^[1, 2]. On estime à plus d'un milliard le nombre d'impaludés et plus d'un million le nombre de décès annuelles malgré les progrès réalisés au cours de la dernière décennie,^[3, 4] cette maladie parasitaire à transmission vectorielle sévit dans les régions intertropicales d'une manière endémie dont trois principales zones de forte transmission sont : l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud-Est et l'Amérique du Sud ^[5, 6]. Cette maladie de répartition mondiale, est considérée comme un problème de santé publique majeur pas seulement en zone d'endémie intertropicale mais aussi en zone non endémique en cas d'importation ^[5]. Le paludisme est sans aucun ambiguïté l'un du principal frein à l'essor économique de ces régions ^[7, 8].

La Chimio prophylaxie antipaludéenne est essentielle à la protection contre cette parasitose sanguicole au cours d'un voyage vers cette zone, ses modalités varient en fonction du niveau de chloroquinorésistance en zone d'endémie intertropicale^[9]. Ce fléau, est provoqué par cinq espèces de *Plasmodium* qui sont transmises à l'humain par les moustiques femelles hématophages du genre *Anophèles spp* : la *P. falciparum*, *P. knowlesi*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*. Les quatre dernière espèces sont responsable d'accès bénins et ne présentent pas des problèmes thérapeutiques majeurs. Le *P. falciparum* est responsable de la cause d'accès pernicieux qui est aussi l'origine de modifications du tableau thérapeutique et chimio prophylactique d'année en année, engendrent un taux de mortalité élevé. Il est aussi responsable de la plus grande part de la morbidité et de la quasi-totalité de la mortalité attribuées aux paludismes essentiellement chez les enfants de moins de

5 ans Chaque année^[10]. 300 millions le nombre de cas cliniques annuels sont déclarés à l'Organisation mondiale de la Santé ^[10] d'où un million de personnes meurent de paludisme tous les ans. Et Près de 91 % de ces décès se produisent en Afrique sub-saharienne ^[4, 9], Sur le continent africain plus de la moitié des cas étaient observés au Nigeria où le paludisme reste toujours un cause majeur de la mortalité des moins de cinq ans, on estimée à 128 pour 1 000 naissances vivantes et la mortalité maternelle est estimée à 576 pour 100 000 naissances vivantes ^[11]. Le paludisme est transmis dans tout le Nigéria, avec 97% de la population à risque ^[11], en République démocratique du Congo, en Éthiopie, en Tanzanie, au Kenya et au Soudan. Hors Afrique, la majorité des accès étaient notés en Inde, au Myanmar, au Bangladesh, en Indonésie, en Papouasie Nouvelle Guinée et au Pakistan ^[9].

La gravité de la maladie dépend largement du statut immunitaire de la personne infectée, personne soumise à des infections multiples et répétées développe une immunité partielle de surinfection la prémunition. Des études ont montré que cette immunité est de courte durée et disparaît lorsque les infections cessent ^[12, 13]. Approximativement 5 à 10 millions d'individus infectés par an développent des formes graves de cette maladie. Ces formes graves du paludisme comprennent l'anémie, des manifestations neurologiques centrales ou des défaillances polyviscérales notamment respiratoires. Au cours de la grossesse, la sensibilité des femmes à l'infection, aux accès palustres simples et aux formes graves est augmentée. Le traitement chimioprophylactique de paludisme et la résistance de *P. falciparum* au anti-palustre sont l'objet de cette revue. Cette dernière vise essentiel de prévenir au maximum cette affection pour les voyageurs et les nouveau-nés. Donc il est très essentiel que les patients en partance pour une région à risque se protègent afin de prévenir les accès palustres pernicieux à *P. falciparum*.



CHAPITRE I : PALUDISME



CHAPITRE I : PALUDISME

I.1) Rappelle sur histoire des paludismes

Pour apprécier les défis, il faut comprendre l'histoire de la lutte entre l'homme, le parasite du paludisme et le moustique vecteur. Nous passons en revue l'histoire de notre compréhension du paludisme, y compris les découvertes majeures et les stratégies de santé publique pour diminuer la morbidité et la mortalité associées au paludisme. Un calendrier décrivant les principales découvertes scientifiques de l'histoire du paludisme est fourni comme suit.

I.1) Evolution historique.

Le paludisme, qui était généralement connu sous le nom d'ague depuis l'antiquité, les preuves de différentes recherches ont permis de penser que la malaria a probablement évolué en Afrique (figure2) et progressivement, avec les migrations humaines, elle a été introduite dans la vallée du Nil, en Mésopotamie, en Inde et en Chine (figure 2). Les peuples de l'Antiquité attribuaient probablement les fièvres aux mauvais esprits, aux divinités en colère, à la magie noire des sorciers ou aux démons ^[14, 15]. L'apparition d'un grand nombre de civilisations comprenant les cultures sumériennes et babyloniennes dans la région de Mésopotamie.



Figure 1: Exemple de marais

Mésopotamie a été un élément important des premières descriptions écrites de maladie de type paludisme, une région aux terres marécageuses, ce qui en fait un environnement favorable à la transmission du paludisme. Certaines découvertes, comme les tablettes d'argile cunéiformes écrites en 2000 A-J, extraites de la bibliothèque royale d'Ashur Banapli, décrivent des fièvres intermittentes mortelles évoquant le paludisme, attribuant la cause de la fièvre périodique comme une punition de l'humanité pour ses actions qui ont déclenché la colère des dieux. Et aussi la découverte d'un objet par les archéologues, symbolisé par un insecte volant dans l'ancienne ville babylonienne de Suse (600 A-J), dédiée à Nergal. Nergal était le dieu babylonien de la maladie et de la mort. Les chercheurs pensent que les symboles et les écrits anciens de Mésopotamie révèlent que la conscience de vivre dans cette région marécageuse (figure 1) était capable de provoquer le paludisme^[15]. Entre 1500 et 800 A-J, les

écritures védiques et brahmaniques se sont développées dans la vallée de l'Indus, au nord de l'Inde. Intitulées les Védas (1500 A-J) sont les quatre groupes canoniques d'incantations et de prières, contient des descriptions de fièvres tertiaires et quartanes également attribuées à la colère du dieu Shiva^[15]. En outre, une maladie ressemblant au paludisme, caractérisée par de la fièvre et une splénomégalie, est décrite dans un manuel médical intitulé le Papyrus d'Ebers. Ce manuel médical, qui est aujourd'hui considéré comme le plus ancien texte médical de l'Égypte préhistorique, a été enregistré par les habitants de l'ancienne ville égyptienne de Thèbes, sur les rives du Nil, en 1570 A-J^[14, 15].

Parmi les écrivains occidentaux, la première mention du paludisme dans la littérature grecque a été documentée au VIII^e siècle A-J, lorsqu'un poète grec Homère a comparé Achille à Sirius dans l'Iliade comme l'indication de fièvres pendant la période des récoltes, suggérant la cause du paludisme à la saison^[15]. Au troisième siècle A-J, Hippocrate, dans son livre "Epidémies", a fourni la première description précise des symptômes de la malaria tels que : rigidité, transpiration, splénomégalie et fièvre périodique. Hippocrate et d'autres écrivains italiens de la Rome antique associaient les fièvres saisonnières intermittentes aux conditions environnementales et socio-économiques^[16]. Dans les premiers documents, les écrivains ont noté que la cause possible de cette fièvre périodique était due à la vapeur malsaine émanant des marais autour de Rome et des marais de Sibérie. Le mot "malaria" vient de l'italien et signifie littéralement "mauvais air" (mal aria) en l'associant à une eau stagnante malodorante. La présence continue de cette fièvre saisonnière intermittente dans les terres marécageuses d'Europe a été qualifiée de "paludiale" (L. palus, marais ; Fr. Paludisme)^[15-17].

La découverte du parasite du paludisme et de sa transmission par vecteur est à la base d'une bonne compréhension du paludisme. Avec la menace permanente que représente le paludisme pour la santé humaine, les recherches de plus en plus nombreuses menées par les scientifiques pour trouver une solution à cette fièvre intermittente ont fait une percée majeure en Europe au XVI^e siècle, où l'on a découvert que l'écorce du quinquina avait des propriétés antipaludiques lors de l'exploration des Amériques. En 1696, Morton décrit les caractéristiques cliniques de la malaria et sa réponse au traitement par le quinquina. Et en 1820, les chimistes français Pelletier et Caventou ont synthétisé la quinine à partir de l'écorce de quinquina^[15]. En 1716, Giovanni Maria Lancisi, un médecin italien, dans son traité intitulé « Noxious Emanations of Swamps and Their Cure » (Les émanations nocives des marais et leur remède), donne une description détaillée de la pigmentation noire du cerveau et de la rate chez les personnes atteintes de paludisme mortel, il associe également le paludisme aux marais et suggère que les moustiques pourraient être la cause de la maladie. Parmi les nombreuses tentatives faites par les scientifiques pour comprendre les agents pathologiques de la malaria, citons notamment celle de Klebs et Tomasi-Crudeli, qui, dans leur expérience, ont injecté de l'eau des marais à des lapins, qui sont tombés malades de la fièvre. Et chez les lapins malades, une bactérie, appelée *Bacillus malariae*, a été isolée et on a supposé qu'elle était à l'origine de la malaria. De nombreux malariologues ont cru que cette preuve était suffisante pour établir l'étiologie bactérienne du paludisme. En 1880, le premier médecin à avoir identifié un agent causal de la malaria humaine était un médecin de l'armée française travaillant en Algérie, Charles Louis Alphonse Laveran, bien qu'il ait été traité au départ avec scepticisme^[16]. En utilisant un microscope rudimentaire, il a observé dans son expérience des corps en mouvement (probablement une

exflagellation de gamétocytes) dans le sang frais de patients infectés par la malaria, il a conclu que les parasites des globules rouges étaient responsables de la malaria et en 1907 Laveran a reçu le prix Nobel pour ses travaux ^[14, 16].

Après la découverte du parasite de la malaria, la question de la transmission de la malaria a été le point de mire des recherches de nombreux scientifiques. En 1894, Patrick Manson, qui avait déclaré à tort que la filariose se transmettait par l'ingestion de moustiques infectés, a suggéré que la malaria était transmise par les moustiques. Ronald Ross, un médecin de l'armée écossaise du service médical indien, formé sous les ordres de Manson, a commencé ses recherches sur la possibilité que la malaria puisse être transmise par les moustiques. En 1897, Ronald Ross, a identifié la présence de corps pigmentés (oocystes) du parasite de la malaria dans l'estomac d'un moustique qui s'était auparavant nourri d'un patient atteint de malaria. Cependant, Ross et Manson étaient initialement tous deux convaincus que l'ingestion de l'oocyste dans de l'eau contaminée par des moustiques infectés était responsable de la maladie chez l'homme ^[14, 16]. Une observation qui a été prouvée fautive par William Thayer à l'hôpital Johns Hopkins. En 1897, Thayer décrit les expériences de Ross : Ross a placé des moustiques sur des individus dont le sang contenait des corps en forme de croissant, d'ovoïde et de rond, et la flagellation de ces formes a été observée dans le sang prélevé plus tard dans l'estomac du moustique^[14]. Ces preuves intéressantes, bien qu'insatisfaisantes, ont conduit Manson à supposer que le moustique est un hôte intermédiaire normal dans la vie du parasite de la malaria. Après des années de recherche, Ross a pu prouver en 1898 que la malaria était transmise par la piqûre de moustiques infectés. Ross a ensuite démontré que les moustiques ayant des parasites dans leurs glandes salivaires pouvaient

transmettre le paludisme à des moineaux non infectés et il a conclu que le moustique anophèle était le vecteur du parasite humain^[15]. Dans ses recherches, le malariologue italien Giovanni Batista Grassi a fourni une description du cycle de vie du parasite humain du paludisme *P. falciparum* chez les moustiques anophèles, et il a été le premier à comprendre que les anophèles sont la seule espèce de moustique capable de transmettre le paludisme aux humains. Plus tard, en 1901, Grassi a prédit une troisième phase exo-érythrocytaire dans le cycle de vie du parasite de la malaria, distincte du stade sanguin décrit par Laveran et du stade sexuel décrit par Ross^[15, 16].

Après la découverte de l'agent pathogène du paludisme et du processus de sa transmission. En raison des différents points de vue épidémiologiques du scientifique, un débat permanent sur la question de savoir quelle approche est la plus efficace pour éradiquer le paludisme devient un point de découverte pour de nombreux scientifiques. Deux concepts ont été établis, l'un d'eux étant que certains scientifiques pensaient qu'une amélioration des conditions socio-économiques et le traitement des personnes infectées par la quinine anti-paludisme permettraient probablement de lutter efficacement contre la malaria. On associe donc la lutte contre le paludisme à une liaison antérieure avec les marais. Le taux rapide de déclin en Europe et aux États-Unis, résultant de l'amélioration des conditions sociales et économiques telles qu'un meilleur accès aux soins de santé, l'urbanisation et l'amélioration de l'utilisation agricole des terres dans cette région, a donné une large perspective liant le paludisme à la pauvreté^[15]. D'autre part, un autre groupe a estimé qu'une lutte efficace contre le paludisme pouvait être obtenue par le contrôle des vecteurs. Cela était lié à la découverte des moustiques comme vecteur du paludisme. De nombreux

scientifiques ont adopté le concept de contrôle des vecteurs, comme en 1901, Malcom Watson ; la modification des sites de reproduction a éliminé la malaria en Malaisie et un effort pour éliminer les sites de reproduction des parasites à Free Town en Sierra Leon par Ross. Le développement de larvicides tels que Paris Green, ainsi qu'en Allemagne en 1874 l'insecticide Dichlorodiphényltrichloréthane (DDT) a été synthétisé (médicaments anti-paludisme pour réduire la dépendance aux plantations de quinquina), et la compréhension écologique des complexités des moustiques anophèles a depuis été l'avancée la plus importante réalisée entre les deux guerres mondiales. Les antipaludéens synthétiques, largement développés en Allemagne dans les années 1920 et 1930, comprenaient la pamaquine, la mépacrine et, surtout, le santochine, le précurseur de la chloroquine. L'impact de ces avancées technologiques sur l'épidémiologie du paludisme devait à nouveau attirer l'attention sur les programmes de contrôle des vecteurs. L'utilisation de l'insecticide Dichlorodiphényltrichloréthane (DDT) dans la lutte contre les vecteurs après la guerre a remporté un grand succès. Malgré la faisabilité économique estimée de ce programme. En 1958, la conception de ce programme ambitieux, complexe et des plus inspirés, avec une stratégie en quatre phases (préparation, attaque, consolidation et entretien), visant à éradiquer globalement le paludisme par la pulvérisation de Dichlorodiphényltrichloréthane, était déjà considérée comme un échec en raison des preuves d'une augmentation de la résistance de l'insecticide Dichlorodiphényltrichloréthane déjà utilisée dans l'agriculture avant même le début du grand programme d'éradication. L'objectif de la phase d'attaque du programme était d'utiliser l'application résiduelle de Dichlorodiphényltrichloréthane sur les murs des maisons pour réduire la durée de vie du vecteur ^[14, 15].

Echec du programme d'éradication du paludisme en 1960. Et Emergence d'une résistance à la chloroquine chez *P. falciparum*. Dans le domaine épidémiologique, tous les efforts de l'OMS étaient dirigés vers l'obtention de l'éradication du paludisme, c'est-à-dire de sa disparition complète du globe, mais ce but ultime est difficile à réaliser et l'O.M.S a dû renoncer partiellement depuis 1968 à ce programme trop ambitieux ^[18, 19]. Parmi les nombreux problèmes qui ont contribué à l'échec du programme mondial d'éradication, on peut citer le manque de connaissances essentielles sur la transmission du paludisme nécessaires au modèle, comme le comportement de morsure et de repos de plusieurs vecteurs importants, l'existence de la politique de la guerre froide qui a dicté la direction et, surtout, un taux de résistance accru du vecteur aux insecticides. Malgré le succès spectaculaire remporté dans un certain nombre de pays européens, la région endémique du paludisme a enregistré un impact faible ou nul du programme. La faiblesse des infrastructures dans ces pays tropicaux n'a pas permis de répondre aux besoins logistiques et opérationnels complexes du programme. Des études montrent qu'entre 1970 et 2000, le nombre de cas de paludisme dans le monde et le nombre de décès dus à cette maladie ont augmenté régulièrement en raison de la résistance croissante du vecteur anophèle aux insecticides et du parasite aux médicaments antipaludiques^[15]

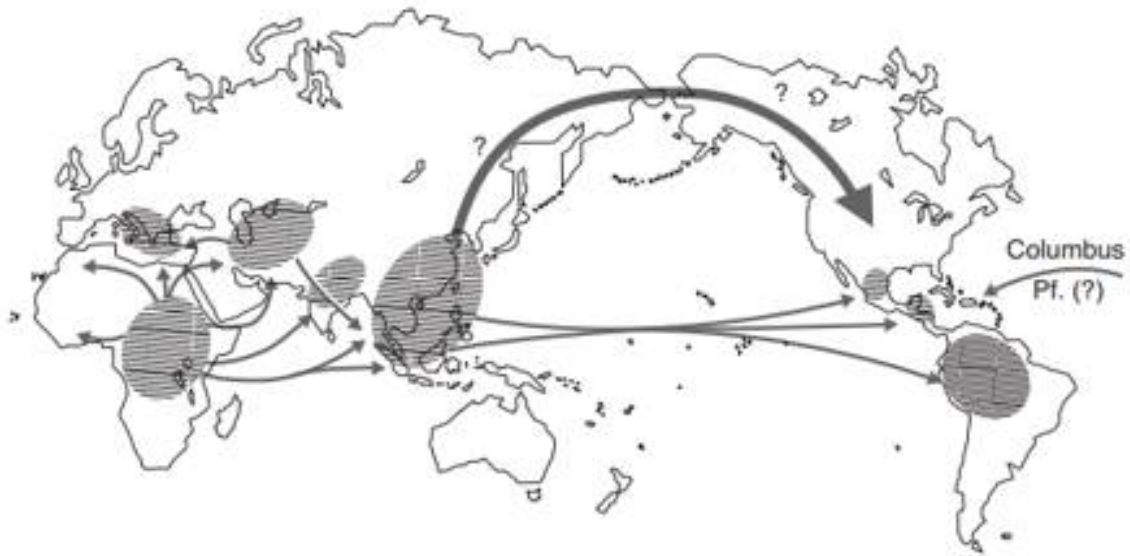


Figure 2: Route probable de propagation du paludisme.

I.1.2) Historique de l'apparition des médicaments antipaludique

Les médicaments antipaludiques comprennent les schizonticides, et les gamétocytocides. En 1630, Don Francisco Lopez a découvert les vertus de l'écorce de quinquina d'où on a synthétisé la quinine. La quinine est un alcaloïde actif utilisé depuis plusieurs siècles en Amérique du Sud contre les fièvres, avant même que le paludisme soit une maladie parasitaire reconnue, elle était introduit en Europe au XIII^e siècle (En 1820, Pelletier et Caventou isolent à Paris: la quinine, dont Maillot fera usage au cours de la campagne d'Algérie en 1830) ^[20]. En 1934, la découverte de la chloroquine après la seconde guerre mondiale, cette amino-4-quinoléine de synthèse était développée en 1944. En 1945 le début d'utilisation de l'Amodiaquine, et son développement en 1948 est proche de la chloroquine, Autre molécule de synthèse, la méfloquine est un arylaminoalcool. Elle a fait son apparition à la fin des années 1970 et elle était introduite en

thérapeutique en 1986. L'artémisinine (ART) est un alcaloïde naturel extrait de l'armoise *Artemisia annua*. Bien que depuis plus de 2 000 ans les vertus de cette plante soient été connue en Chine, elle n'a été étudiée en Occident qu'à partir des années 1970 et introduite dans la pharmacopée antipaludique à la fin de la décade. Il a pourtant fallu attendre le début des années 1990 et les graves problèmes de chloroquinorésistance, pour qu'elle soit utilisée hors de Chine et de Birmanie. Le début d'utilisation halofantrine ce n'était qu'en 1987. L'atovaquone, était connue depuis 1940 comme antiprotozoaire actif contre *Pneumocystis*, *Toxoplasme* et *Leishmania*, est un dérivé naphthoquinone, la lumefantrine est un dérivé fluore amino-alcool, synthétise en Chine. Le Proguanil était développé vers 1940, est un précurseur du cycloguanil un inhibiteur de la deshydrofolate réduit et la pyriméthamine qui était développée en 1950, est un antifolinique qui présente une mécanique d'action comme un inhibiteur de la deshydrofolate réductase. La primaquine introduit vers 1950, est une amino-8-quinoleine agissant sur les formes érythrocytaires. [6, 7, 20]

I.2) Aspect épidémiologie du paludisme

Le paludisme est répandu dans pratiquement toutes les zones tropicales chaudes et humides (figure 3) [21]. Asie du Sud- Est, Amérique du Sud, mais surtout Afrique subsaharienne, [5, 22] qui a été progressivement éradiquée des pays tempérés au cours des 100 dernières années [23].

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 91 pays restent encore exposés au paludisme en 2016^[5]. Même si, des gros efforts ont déjà été réalisés pour faire reculer cette infection. En 2018, on a rapporté que environ 228 millions de cas de paludisme ont été dénombrés dans le monde, avec intervalle de confiance (IC) à 95% : 206–258 millions. Dont La plupart des cas de

paludisme se sont produits dans l'Afrique subsaharienne, suivie par la Région OMS de l'Asie du Sud-Est avec 3,4% des cas en 2018^[24, 25]. Six pays représentaient plus de la moitié de tous les cas de paludisme dans le monde d'où : le Nigéria présentait 25% des cas, la République démocratique du Congo 12% des cas, l'Ouganda (5%) et la Côte d'Ivoire, le Mozambique et le Niger présentait 4% des cas chacun. Associés à environ 405 000 décès dont 94% en Afrique subsaharienne^[24, 25], Le Nigéria est responsable de près de 24% de tous les décès dus au paludisme dans le monde, suivi de la République démocratique du Congo (11%), de la République-Unie de Tanzanie (5%) et de l'Angola, du Mozambique et du Niger (4% chacun)^[24]. L'infection à *P. falciparum* (99 % de décès au paludisme) étant l'origine de la quasi-totalité des décès. En zone d'endémie, *P. falciparum* est le parasite du paludisme le plus répandu, représentant 99,7% des cas estimés de paludisme en 2018^[26], ainsi que dans la Région OMS de l'Asie du Sud-Est. Le groupe le plus affecté par le paludisme ce sont les enfants moins de 5 ans d'où ils représenteraient 67% des décès comptabilisés, soit 272 000 morts en 2018, suivie par les femmes enceintes et les personnes âgées chez qui la mortalité est la plus élevée ^[24].

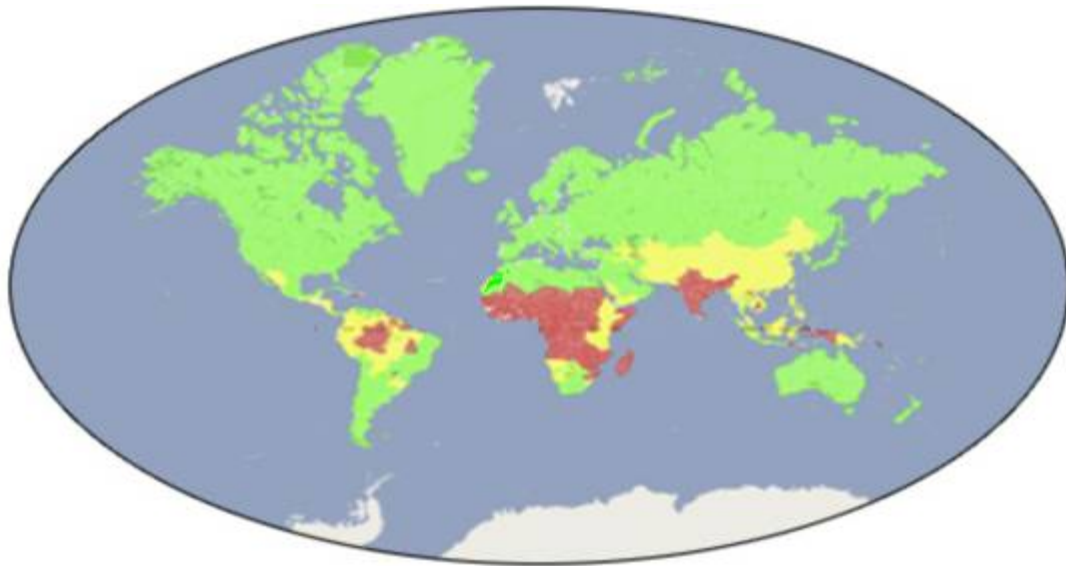


Figure 3: Carte de la répartition du Paludisme

- Pas de transmission du paludisme
- Faible ou transmission du paludisme dans une partie
- Forte transmission du paludisme

I.2.1) Caractères des différents plasmodiums

La répartition des Plasmodium (table 1) est basée sur certains facteurs particuliers. De la sorte, chez les Africains de la zone intertropicale I ‘antigène Duffy associe au récepteur du Plasmodium vivax est rarement présent à la surface des hématies, qui explique la rareté de cette espèce plasmodiale dans cette région ^[23]. d'un autre point de vue, les hémoglobinoses (drépanocytose, hémoglobinoses C et E) limitent la multiplication des parasites et donc la gravité de I ‘infestation par P. falciparum ^[23, 27]

CARACTERES DES DIFFERENTS PLASMODIUMS ^[6]			
NOM	REPARTITIONS GEOGRAPHIQUES	FIEVRE	COMPLICATIONS
Plasmodium falciparum	Zones tropicales (Afrique intertropicale et Madagascar Amérique du Sud intertropicale Asie du Sud Est et Inde)	Tierce maligne (la plus grave)	Accès pernicieux
Plasmodium vivax	Asie du Sud-est Amérique du Sud Afrique du Nord	Tierce bénigne	_____
Plasmodium ovale	Afrique centrale	Tierce bénigne	_____
Plasmodium malariae	Zones tropicales (rares)	Quarte bénigne	Néphrite quartanes
Plasmodium knowlesi	Asie du Sud-Est	Tierce maligne	_____

Tableau I: Caractère des différents plasmodiums

I.2.2) Indices permettant d'étudier l'épidémiologie du paludisme

Les différentes conditions épidémiologiques locales : le climat, les vecteurs, et la présence humaine font varier l'aspect du paludisme. L'endémicité du paludisme se trouve dans les régions où sa transmission est assurée toute l'année, mais, dans celles-ci pendant la transmission active il subit une recrudescence c'est-à-dire recrudescence saisonnière, où il devient épidémique, surtout au cours de la saison des pluies. Par ailleurs, il est épidémique à une saison donnée^[6].

L'épidémie peut s'éclater dans différentes circonstances. Comme La pullulation soudaine des anophèles peut déterminer l'application d'une épidémie, rappelons que la cause la plus fréquente de l'apparition d'une épidémie est celle due aux saisons, la pullulation anophélienne survenant surtout aux décours de la période des pluies, et Il peut s'agir d'individus neufs pénétrant dans une zone endémique, comme un corps expéditionnaire militaire, ou l'arrivée de déportés du travail (comme l'esclavage). Parfois, la pénétration d'individus parasités dans un milieu vierge de tout paludisme et il peut aussi s'agir d'anophèles très anthropophiles introduits dans un milieu impaludé où le paludisme n'était pourtant entretenu que par des espèces anophéliennes moins agressives.

Indice permettant d'étudier l'épidémiologie du paludisme ^[6, 19, 28]
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Indice plasmodique : permet d'établir le Pourcentage de sujets porteurs de Plasmodium dans le sang. Cet indice, mesuré chez les enfants de moins de 10 ans, permet d'établir le taux d'endémicité de la région. (nombre d'hématies parasitées par rapport au nombre de hématies saines). ❖ indice splénique : Permet d'établir le Pourcentage de sujets atteints de splénomégalie de 0 à 5 selon la taille dans une population. (nombre de splénomégalies par rapport à 100 sujets examinés) ❖ Indice d'anthropophile : permet de calculer le taux d'anophéliques femelles contenant du sang humain. ❖ Indice sporozoitique : permet d'établir le pourcentage d'anophèles femelles étudiés contenant des sporozoaires dans les glandes salivaires. ❖ Indice gamétocytaire : qui indiquait le potentiel infestant vis-à-vis d'une collectivité ;

Tableau II: Indice permettant d'étudier l'épidémiologie du paludisme

I.3) Périodes d'activité

En considérant quelques composantes écologiques comme la température (thermophiles leur activité maximale se produit entre 25 et 30 °c) et Le degré hygrométrique, les éthologiques interviennent de façon dominante dans la distribution et la densité des différentes espèces d'Anophèles et s'applique au fait que des vecteurs peut être plus ou moins efficaces dans une transmission du Paludisme. En considérant aussi que, les facteurs sensoriels, l'odorat, l'audition, la vue, le tact qui aussi permet la recherche et la connaissance de l'hôte préférentiel. A noter que la température, le degré hygrométrique, l'obscurité et le calme de l'air les plus déterminants interviennent dans le choix du lieu de repos des imagos^[20]. Cependant, les différents facteurs écologique et saisonnier on a parmi de distinguer les différentes activités au long de l'année et l'activité pendant le nyctémère. Activité pendant le nyctémère : c'est le «cycle mordant» des auteurs de langue anglaise, D'une manière générale les Anophèles piquent surtout pendant la seconde partie de la nuit^[29].

Activité au long de l'année varie selon la zone climatique considérée, donc au-dessous sont le classement des activités paludéenne selon les zones climatique

➤ Zone équatorial : dans cette zone on a la température et le degré hygrométrique parfaitement stables d'un bout à l'autre de l'année, le paludisme est stable avec forte densité parasitaire, une prémunition précoce, la morbidité est élevée et l'accès pernicieux peu fréquent^[6].

➤ Zone tropicale : dans une zone tropicale, l'année est distinctement divisée en une saison sèche et une saison des pluies. Dans cette zone les anophèles sont nombreux et très actifs en saison humide, Pendant la saison sèche leur activité diminue, transmission permanente avec recrudescence à la saison des pluies, on constate moins de 100 piqûres infectantes par an et une prémunition précoce^[6].

➤ Zone sahélien : la transmission dans cette zone est surtout pendant la saison des pluies (2-3 mois) avec une morbidité importante, faible nombre de piqûres infectées et la prémunition en cette zone est tardive^[6].

➤ Zone désertique : Cette zone est caractérisée par l'épidémie en saison des pluies avec une prémunition faible

➤ Zone austral : le paludisme dans cette zone est observé d'être instable avec une période de transmission courte sur les plateaux et longue dans les vallées^[6].

➤ facies montagnard : une zone où le paludisme est instable, la transmission courte et une absence de prémunition^[6].

I.4) Cycle parasitaire

La compréhension du cycle du parasite (figure 5) est essentielle pour bien comprendre les symptômes de la maladie, son diagnostic, le mode d'action des médicaments utilisés en préventif comme en curatif, et ainsi donner les conseils adaptés à la prise en charge du patient.

I.4.1) Espèces pathogène humain et vecteur

Le Plasmodium responsable du paludisme sont transmises à l'humain par les moustiques femelles hématophages du genre Anophèles spp qui sont : le *P. falciparum*, le *P. knowlesi*, le *P. malariae*, le *P. ovale* et *P. vivax*^[21]. Il existe plus de 450 espèces d'anophèles, dont environ 80 sont vectrices de différents Plasmodium. Les principales espèces sont, par exemple *Anophèles gambiae*, *A. arabiensis*, *A. funestus* et *A. moucheti* en Afrique, *A. farauti* et *A. punctulatus* en Indonésie et dans le Pacifique, *A. stephensi* et *A. maculatus* en Asie du Sud-est, *A. sinensis*, *A. labranchiae* et *A. sergenti* en Chine et au Moyen-Orient, *A. albimanus* et *A. quadrimaculatus* en Amérique du Sud et *A. maculipennis* dans l'ancien monde^[6]

I.4.2) Transmission du paludisme

Le paludisme est transmis par la piqûre du moustique femelle anophèles infecté du paludisme (figure 4) ^[30]. L'incidence des maladies dépend de la concordance de l'environnement aux vecteurs locaux en termes d'altitude, de climat, de végétation et de mise en œuvre de mesures de contrôle et il est donc inextricablement liée à la pauvreté c'est-à-dire condition socio-économique et aux catastrophes naturelles ou/et causer par la guerre ^[23].



Figure 4: Plasmodium est transmis à l'homme à l'opportunité d'une piqûre de moustique

Les anophèles piquent essentiellement dans la nuit, à partir de 18 heures (risque maximal entre 22 heures et 5 heures du matin) pendant cette période, les mesures de protections personnelles sont essentielles ^[6, 31]. Le cycle évolutif de l'anophèle nécessite la présence de l'eau douce, la femelle pond une cinquantaine d'œufs tous les trois jours en 24 à 48 heures,^[6] et puis apparaissent les larves qui muent en nymphes puis en insectes adultes (ou imago) et les anophèles adultes vivent d'une semaine (male) à trois semaines (femelle) ^[19]. L'accouplement s'effectue au bout de quelques jours, le male pouvant s'accoupler plusieurs fois et la femelle une seule fois. Les males se nourrissent de substances sucrées récoltées dans la nature, alors que les femelles ont besoin d'éléments protéiques (hémoglobine) pour la maturation de leurs œuf ^[19].

Les voies de transmission moins courantes sont de la mère à l'enfant, ou par transfusion sanguine, une occurrence rare dans les pays non endémiques grâce aux procédures de dépistage des donneurs de sang, mais un risque important dans les pays pauvres en ressources. Prédications quant à l'effet du climat les changements dans la distribution mondiale du paludisme dans le futur varient, mais ont suggéré que la population à risque de paludisme augmenterait, en particulier dans les régions tropicales montagneuses ^[23].

I.4.3) Cycle évolutif

Le cycle évolutif parasitaire est hétéroxène (figure 4), ce qui veut dire qu'il nécessite deux hôtes successifs.

- ✓ Chez l'homme : où s'effectue la reproduction asexuée (schizogonie) et
- ✓ Chez la femelle moustique du genre Anophèles spp : site de la reproduction sexuée (sporogonie) ^[5, 6, 22, 32, 33]

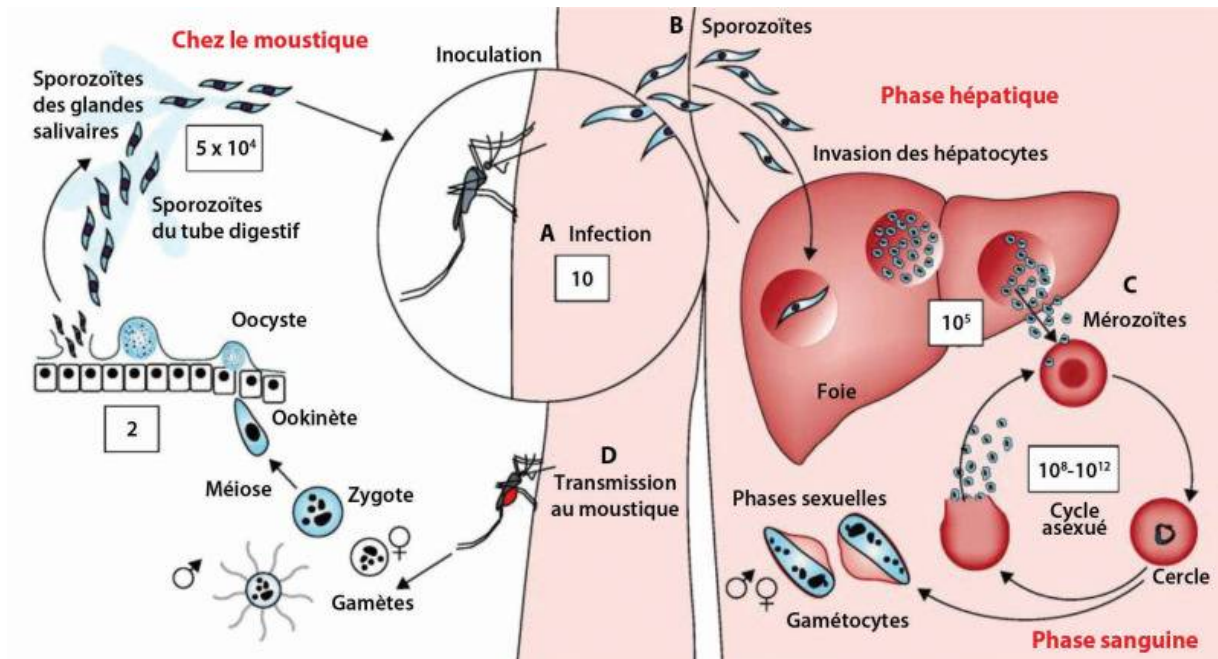


Figure 5: Cycle évolutif du plasmodium ^[5]

I.4.3.1) Etapes successif de cycle parasitaire.

Plasmodium spp. Possède un cycle parasitaire hétéroxène faisant intervenir deux hôtes (figure 5) ^[5] :

- ❖ L'hôte définitif, où s'effectue la reproduction sexuée, est un moustique femelle hématophage du genre *Anophèles spp*, dont 25 espèces parmi plus de 400 sont connues pour être de bons vecteurs du paludisme ;
- ❖ L'hôte intermédiaire, où s'effectue la reproduction asexuée, est représenté par l'homme. On a deux phases chez l'humain, l'étage tissulaire, avec son cycle asexué exo-érythrocytaire (schizogonie hépatique) et l'étage humain vasculaire, avec son cycle asexué intra-érythrocytaire (schizogonie érythrocytaire)

I.4.3.1.1) Phase hépatique ou exo érythrocytaire

La phase exoérythrocytaire est une phase silencieuse, d'une durée variable de sept à douze jours ou plus suivant les espèces de *P. falciparum* impliquées, lorsque l'humain est piqué par une femelle contaminée, ce sont des millions de sporozoïtes qui rejoignent la circulation lymphatique, puis les cellules hépatocytaires où ils se multiplieront et seront libérés sous forme mérozoïtes dans le sang^[21, 23].

La phase hépatique est variable selon les différents Plasmodium. Plasmodium falciparum ne reste qu'au maximum 2 mois dans les hépatocytes. Plasmodium vivax et Plasmodium ovale peuvent persister plusieurs années sous forme quiescente (hypnozoïtes)^[34] expliquant les accès fébriles pouvant survenir 3 & 5 ans après la première infestation. Les accès de reviviscences tardives dues à *P. malariae* sont mal expliqués, en l'absence d'hypnozoïtes est retrouvés dans cette espèce.

I.4.3.1.2) Phase intra-érythrocytaire

La phase intra-érythrocytaire constitue la phase clinique. Les formes mérozoïtes (uninuclée), libérées lors de l'étape hépatique, pénètrent au niveau du globule rouge afin de se différencier en trophozoïtes. Ils se multiplient par reproduction asexuée puis ils vont se transformer en schizonte multinuclé qui se rompt à maturité afin de libérer des mérozoïtes filles et ainsi parasiter de nouvelles cellules. Ce cycle dure de 48 à 72 heures suivant les espèces de *P. falciparum*. Durant cette phase érythrocytaire, le parasite utilise l'hémoglobine pour son développement. L'hémoglobine est la principale source d'acides aminés de l'hématozoaire. Elle est ingérée dans la vacuole digestive du parasite et dégradée. L'hème non digéré et toxique sous forme libre est cristallisé sous forme d'hémozoïne (appelé également pigment malarique)^[21, 34].

I.4.3.1.3) Chez l'anophèle femelle

Lors de son repas sanguin, le moustique ingère les formes circulantes chez l'humain, ces dernières se différencient alors en gamètes mâles et femelles dans sa cavité abdominale. C'est là qu'il y a fécondation et formation d'un ookinète (œuf) qui quittera ensuite la lumière du tube digestif pour se fixer sur la paroi abdominale de l'estomac et se transformer en oocyste où des sporozoïtes seront produits. Ces derniers migreront jusqu'aux glandes salivaires pour être libérés lors du futur repas du moustique.^[21]

I.5) Physiopathologies de l'accès palustre grave a *P. falciparum*.

L'accès palustre grave résulte d'un processus multifactoriel complexe faisant intervenir de nombreux mécanismes liés à l'hôte et au parasite. Trois événements semblent néanmoins majoritaires : la séquestration parasitaire, l'activation de l'endothélium vasculaire et les mécanismes immunopathologiques associés au déséquilibre entre réponse immunitaire innée pro- et anti-inflammatoire.^[5, 27]

I.5.1) Séquestration parasitaire

La séquestration parasitaire c'est un processus qui constitue un des principaux mécanismes physiopathologiques de l'accès palustre grave due au *P. falciparum* (figure 6)^[16]. Celle-ci est unique en ce que les érythrocytes contenant des parasites matures se séquestrent à l'intérieur de petits et moyens vaisseaux.^[23] La cytoadhérence est médiée par la protéine de membrane érythrocytaire de *P. falciparum* 1 (PfEMP1). PfEMP1 est un ensemble de protéines variant exporté vers la surface érythrocytaire infectée. Les sous-types de PfEMP1 se lient à différents récepteurs endothéliaux^[16, 23]; on a par exemple :

➤ l'adhésion des érythrocytes infectés à la surface des cellules endothéliales vasculaires de l'hôte (ceux qui se lient à la molécule d'adhésion intercellulaire 1 et au récepteur de la protéine C endothéliale); sont associés au paludisme cérébral^[16],

➤ Rosetting ; rosetting est la capacité des érythrocytes infectés à s'agglutiner avec des globules rouges non parasités (figure 6) et les cellules non infectées deviennent moins déformables, exacerbant l'obstruction microvasculaire^[16] et

➤ Clumping ; qui est l'agglutination des globules rouges parasités. Celle-ci est facilitée par les plaquettes.^[5, 23]

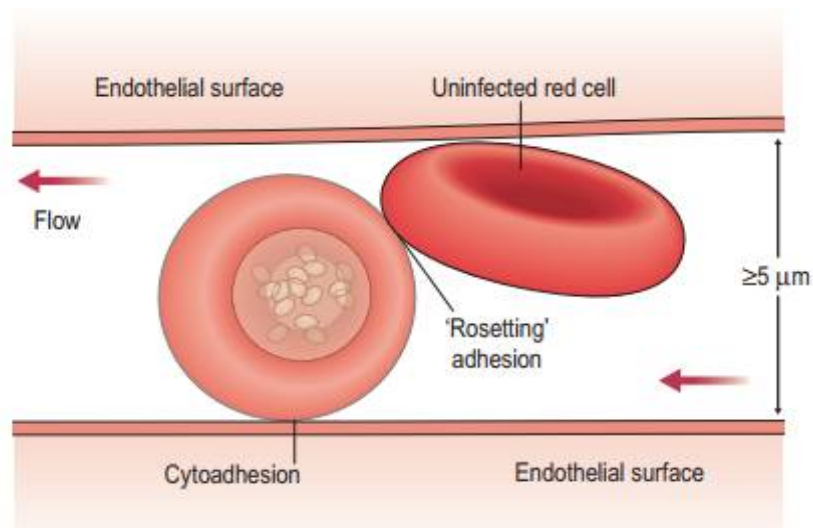


Figure 6: Séquestration parasitaire

Les globules rouges non infectés doivent se comprimer au-delà de la rigidité statique des érythrocytes parasités cytoadhérents sphériques pour maintenir le flux. Il s'agit de Compromis par la déformabilité réduite des globules rouges non infectés dans le paludisme grave et les forces adhésives inter érythrocytaires qui servent de médiateur rosette^[16].

I.5.2) Conséquences de la séquestration parasitaire

Le processus de séquestration donne à *P. falciparum* un avantage pour sa survie, contrairement aux autres espèces, car elle permet aux formes matures asexuées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés et schizontes) d'échapper à la clairance splénique de l'hôte en provoquant des lésions des cellules endothéliales de l'hôte et une obstruction microvasculaire ^[16, 23], elle favorise aussi l'augmentation de la biomasse parasitaire par une multiplication parasitaire facilitée dans l'environnement anaérobie des veinules post-capillaires^[5, 27]. Cette cytoadhérence a également pour conséquences une obstruction progressive des capillaires associée à une réduction du flux sanguin dans différents organes, dont le système nerveux central ou le placenta, l'origine de l'atteinte cérébrale et du paludisme gestationnel^[16, 23]

L'effet clinique de la séquestration et de la dysfonction endothéliale associée dépend du ou des organes impliqués. Dans le cerveau, il contribue au coma, dans les poumons, il prédispose à l'insuffisance respiratoire, et chez les femmes enceintes, la séquestration dans l'espace inter villositaire du placenta entraîne un paludisme placentaire avec les conséquences de l'anémie maternelle, de l'insuffisance pondérale à la naissance, du travail prématuré et de l'augmentation du risque d'avortement et de mort-né ^[16, 23, 27]

I.6) Présentation clinique

La symptomatologie du paludisme varie selon l'espèce plasmodiale infectante. La clinique est généralement aiguë, prenant la forme d'un accès palustre simple ou grave pour certaines espèces de *Plasmodium* avec des récurrences. Une fièvre dans les trois mois suivant un voyage en zone d'endémie doit être considérée comme un accès palustre jusqu'à preuve du contraire. L'orientation vers un médecin devient alors obligatoire.^[22, 35]

1.6.1) Accès palustre non grave

L'accès palustre simple, présente une symptomatologie peu spécifique : Une fièvre fluctuante évoluant par pics et une asthénie. Après quelques jours, la fièvre devient intermittente durant environ dix heures, frissons, fièvre et sueur se succédant ^[27]. La répétition de ce type d'épisode dépend de l'espèce en cause.

1.6.2) Accès palustre grave

Se définit, quant à lui, selon des critères clinico-biologiques citée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2000. Les principales symptômes de complications sont l'anémie, l'insuffisance rénale aiguë, l'acidose, l'hypoglycémie, le syndrome de détresse respiratoire aigu et l'ictère cutané-conjonctival^[30].

I.7) Tendances régionales et mondiales de la charge des cas de paludisme et décès entre 2000 et 2018

Cette section du rapport passe en revue le nombre total de cas et de décès estimés entre 2000 et 2018 dans le monde et dans la région d'endémie du paludisme.

I.7.1) Estimation du nombre de cas du paludisme en Afrique et en Asie du sud-est de 2000-2018

Le nombre de cas de paludisme dans le monde en 2000 était estimé à 223 millions avec intervalle de confiance [IC] de 95 %, contre 228 millions en 2018 (IC de 95 %) (table III et figure 7 et 8) par L'OMS ^[36]. La région africaine de l'OMS porte toujours le plus chargé de la morbidité liée au paludisme, avec 213 millions de cas (93 %) en 2018, suivie par la région de l'Asie du Sud-Est de l'OMS^[24]. Près de 85 % de tous les cas de paludisme dans le monde se sont

produits dans 19 pays : l'Inde et 18 pays africains. Plus de 50 % des cas dans le monde ont été recensés au Nigeria (25 %), suivi de la République démocratique du Congo (12%), de l'Ouganda (5 %), de la Côte d'Ivoire, du Mozambique et du Niger (4% chacun). Parmi ces 19 pays, c'est l'Inde qui a enregistré la plus forte réduction absolue du nombre de cas, avec 2,6 millions de cas de moins en 2018 qu'en 2017, suivie de l'Ouganda (1,5 million de cas de moins) et du Zimbabwe (0,6 million de cas de moins). Des augmentations notables ont été observées au Ghana (8 % d'augmentation, 0,5 million de cas supplémentaires) et au Nigeria (6% d'augmentation, 3,2 millions de cas supplémentaires)^[24]

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
AFRIQUE	175000	2E+05	183000	188000	190000	191000	189000	187000	2E+05	179000
South-East Asia	32700	32000	29700	30500	31600	35900	29000	18400	29100	29000
MONDE (total)	223000	2E+05	226000	233000	234000	239000	230000	229000	2E+05	221000

2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
218000	213000	209000	2E+05	197000	199000	206000	212000	213000
25000	21100	18400	13700	13000	13600	14000	11300	7900
251000	241000	234000	2E+05	217000	219000	227000	231000	228000

Tableau III: Estimation des cas de paludisme par la région Afrique et Asie du Sud-Est de l'OMS, 2000-2018 avec des IC supérieurs et inférieurs de 95 %. Source : Estimations de l'OMS ^[24, 36]

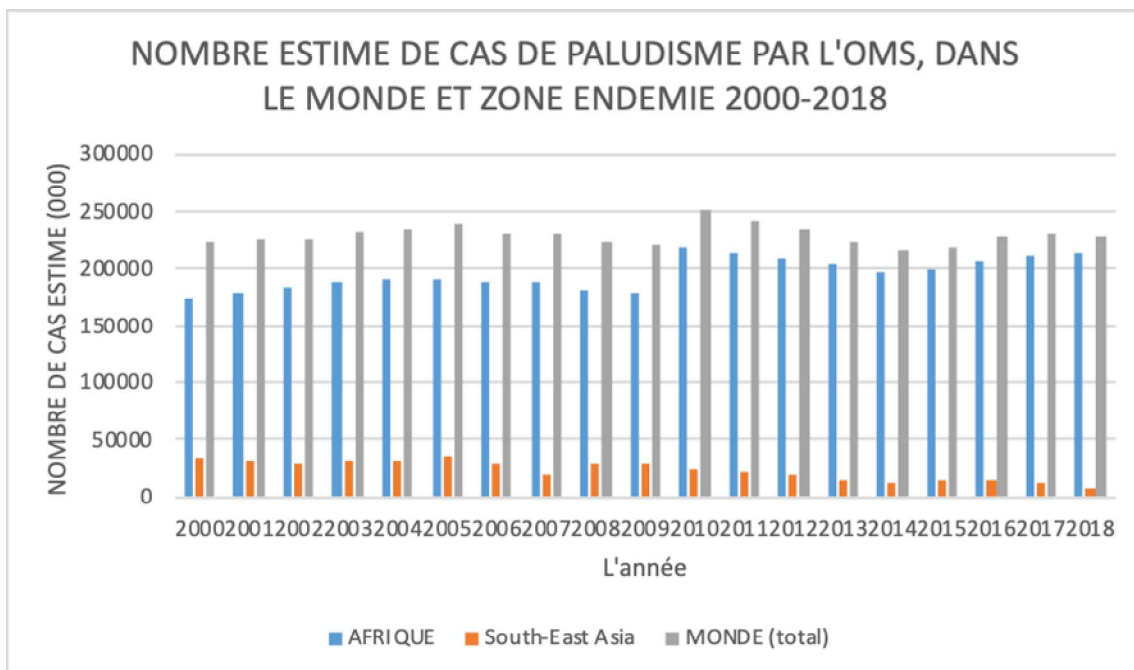


Figure 7: Estimation des cas de paludisme par la région Afrique et Asie du Sud-Est de l'OMS, 2000-2018 avec des IC supérieurs et inférieurs de 95 %. Source

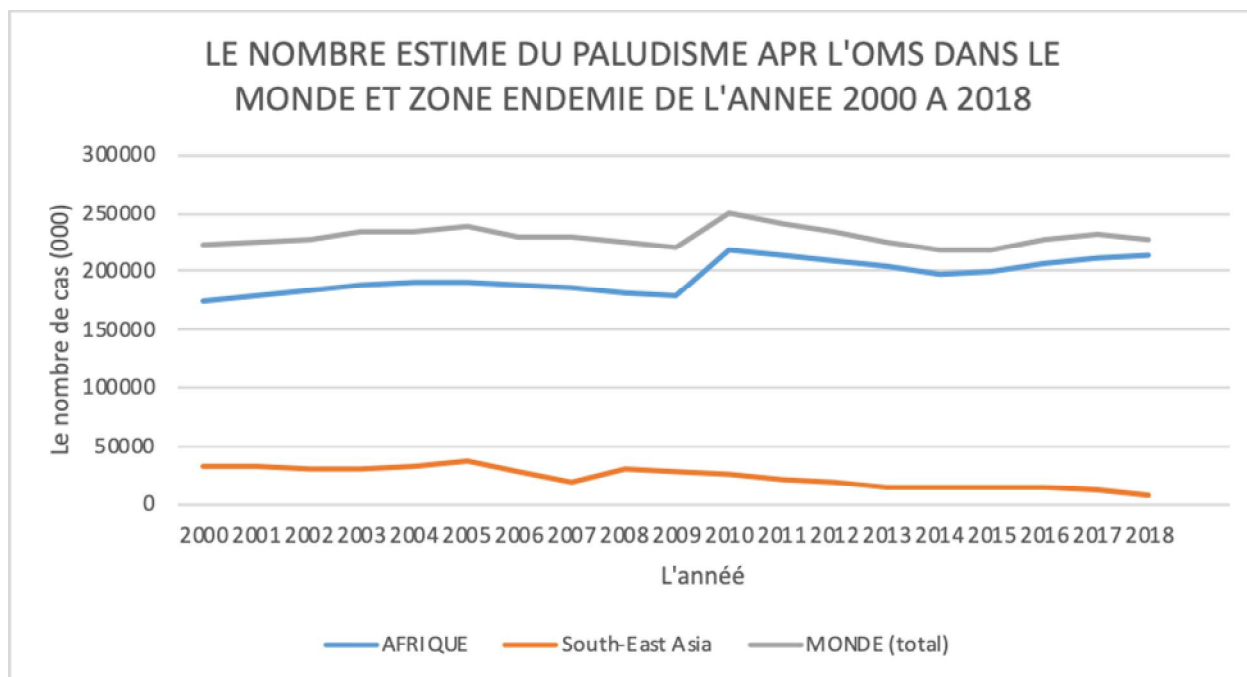


Figure 8: Estimation des cas de paludisme par la région Afrique et Asie du Sud-Est de l'OMS, 2000-2018 Les cas estimés sont indiqués avec des IC supérieurs et inférieurs de 95 %.

I.7.2) Nombre estimé de décès dus au paludisme et taux de mortalité par oms dans la région Afrique et Asie du sud-est, 2000-2018

Entre 2000 et 2018, on estime généralement que le nombre de décès dus au paludisme dans le monde est passé de 754 000 à 405 000 cas (tableau). Par rapport à 2000, la région Afrique et la région Asie du Sud-Est de l'OMS avaient enregistré des réductions notables en 2018 (figure 9 et 10 et tableau IV). La plus forte réduction absolue des décès dus au paludisme a eu lieu dans la Région africaine de l'OMS, passant de 533 000 décès en 2010 à 380 000 décès en 2018. Le taux de réduction de la mortalité due au paludisme a été plus lent sur la période 2016-2018 que sur la période 2010-2015. Près de 85 % de tous les décès en 2018 se sont produits dans 20 pays de la Région africaine de l'OMS et en Inde, et près de 50 % de tous les décès dus au paludisme dans le monde ont été enregistrés au Nigeria (24 %), suivi par la République démocratique du Congo (11 %), la République unie de Tanzanie (5 %), le Niger, le Mozambique et l'Angola (4 % chacun) ^[24]

- Nombre estimé de décès dus au paludisme et taux de mortalité par oms dans la région Afrique et Asie du sud-est, 2000-2018.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
AFRIQUE	682000	705000	726000	740000	748000	740000	727000	701000	654000	610000
SUD EST ASIE	46000	41000	17000	36000	38000	38000	12000	33000	37000	39000
MONDE TOTAL	754000	771000	788000	800000	810000	800000	781000	755000	711000	690000

2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
533000	493000	469000	444000	428000	411000	389000	383000	380000
39000	32000	28000	21000	24000	25000	25000	20000	12000
585000	536000	508000	477000	463000	446000	427000	416000	405000

Tableau IV : Nombre estimé de décès dus au paludisme et taux de mortalité par oms dans la région Afrique et Asie du sud-est, 2000-2018

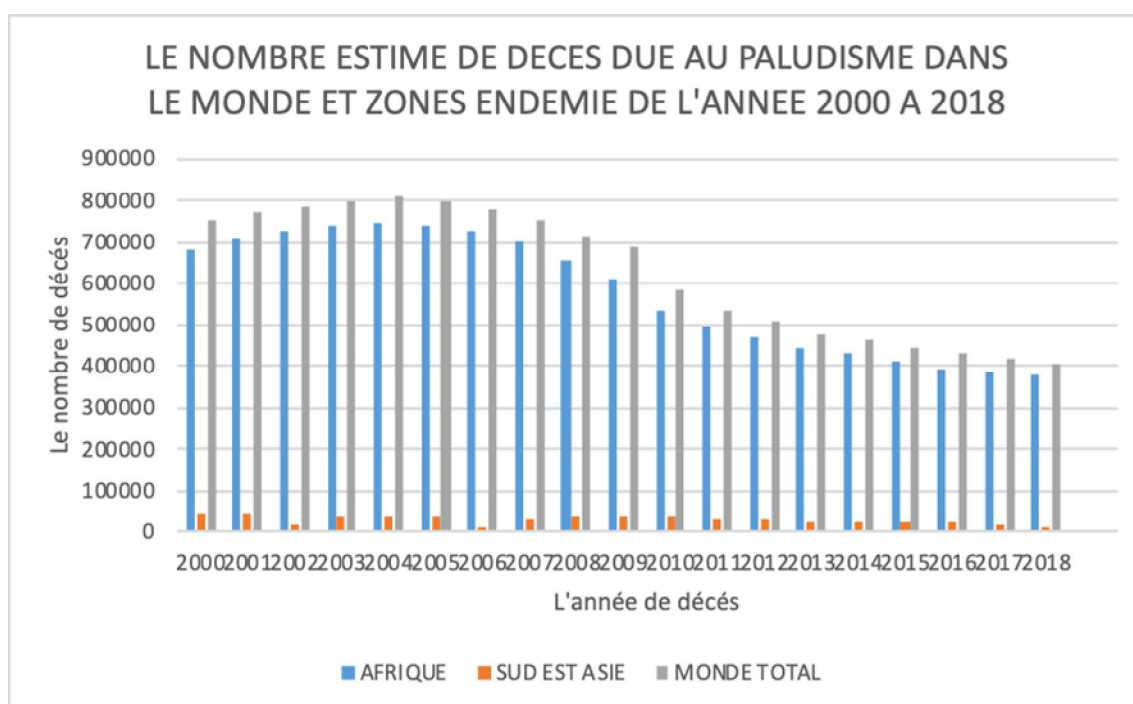


Figure 9 : Nombre estimé de décès dus au paludisme et taux de mortalité par oms dans la région Afrique et Asie du sud-est, 2000-2018

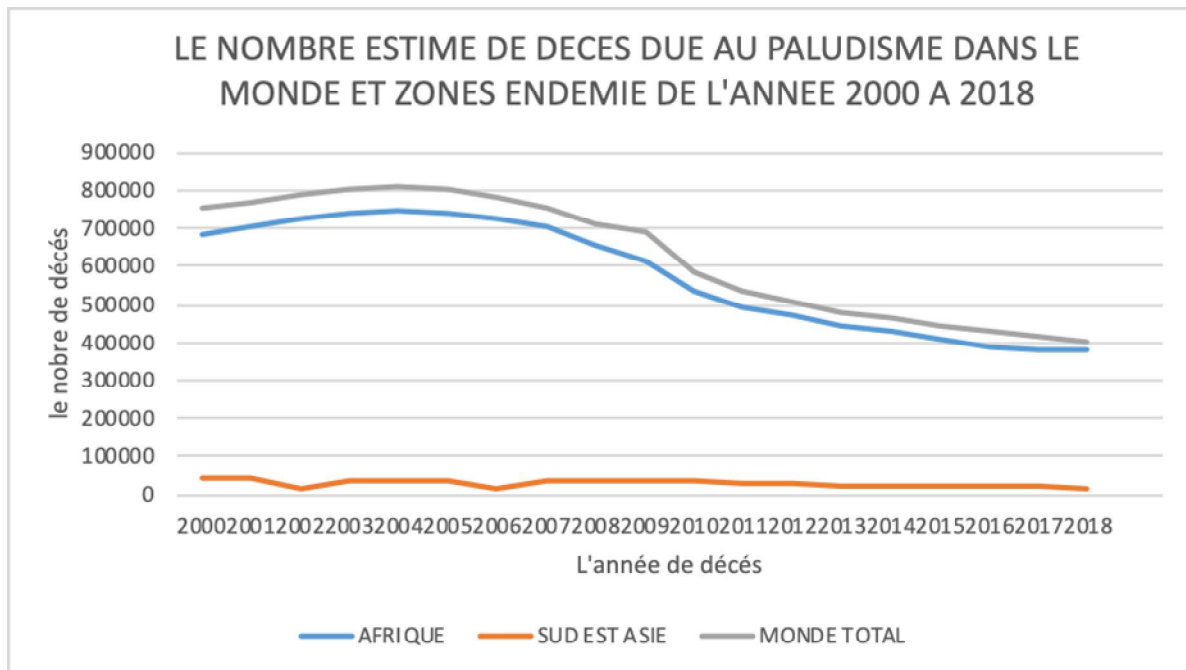


Figure 10 : Nombre estimé de décès dus au paludisme et taux de mortalité par oms dans la région Afrique et Asie du sud-est, 2000-2018.

I.7.3) Progrès réalisés dans le cadre des étapes de la stratégie technique mondiale pour la morbidité et la mortalité liées au paludisme.

La stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme vise à réduire de 40 % l'incidence de la morbidité et le taux de mortalité liés au paludisme d'ici 2020 par rapport à 2015. Pour illustrer le niveau des progrès réalisés jusqu'à présent, l'analyse de l'OMS montre que si l'incidence des cas de paludisme et le taux de mortalité restaient les mêmes qu'en 2000, il y aurait 321 millions de cas et près d'un million de décès dus au paludisme dans le monde en 2018). Si les progrès réalisés à ce jour sont impressionnants (228 millions de cas et 405 000 décès estimés), le défi mondial du paludisme reste énorme et le niveau des progrès se ralentit^[24].



***CHAPITRE II : prise en charge
thérapeutique de paludisme.***



Section A : Traitement chimioprophylaxie du paludisme

L'infestation du paludisme peut être prévenue grâce à la mise en place de mesures vis-à-vis des piqûres de moustiques (par exemple, répulsif pour insectes, manches longues, pantalons longs, dormir dans un environnement sans moustiques ou utiliser une moustiquaire imprégnée d'insecticide) associés à la prise de médicaments car aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale ^[37]. Des recherches scientifiques ont montré que les groupes cibles de la chimioprophylaxie sont les femmes enceintes, les jeunes enfants, les voyageurs, les travailleurs migrants et le personnel militaire dans les zones d'endémie palustre. ^[23, 38]

II.1) Définition et le but de chimioprophylaxie

Chimioprophylaxie peut être définir comme une technique de prophylaxie consistant à administrer à une personne des médicaments, vitamines minérales ou autres produits pour diminuer son risque de développer une maladie donnée. La chimioprophylaxie du paludisme a pour but de prévenir l'apparition d'une symptomatologie palustre et utilise des médicaments dont l'efficacité est adaptée au lieu de séjour. Elle complète les mesures personnelles destinées à limiter les risques de piqûres nocturnes d'anophèles ^[38, 39]

Les Médicaments antipaludéens et leur indication

- ✓ Les molécules consultées en chimioprophylaxie sont : le proguanil, la chloroquine / le proguanil.

- ✓ Les molécules ajoutées en traitement de l'accès palustre sont : la quinine et ses dérivés ; la pyriméthamine / sulfadoxine, halofantrine, l'arthéméter / luméfantrine, l'artésunate, l'arténimol et la primaquine.
- ✓ Les molécules qui sont indiquées en chimioprophylaxie et en traitement curatif du paludisme à *P. falciparum* sont : la chloroquine, l'atovaquone / proguanil, la méfloquine, et la doxycycline (indiquée curatif en association avec la quinine)

II.2) Classification de médicament chimioprophylactique antipaludéen

Les médicaments chimioprophylactique antipaludéen peuvent être classés soit selon leur mode d'action ou bien selon leur structure chimique.

II.2.1) selon leur mode d'action

Les médicaments antipaludiques disponibles, ciblent le protozoaire à différents stades du cycle parasitaire et possèdent des mécanismes d'action distincts.

II.2.1.1) Schizonticides sanguins

Elles Agissent sur les formes asexuées intra-érythrocytaires (les trophozoïtes et schizontes) en cours de cycle évolutif, responsables des signes cliniques. ^[6, 30] Les schizonticides selon leur mode d'action, elles sont classés en deux groupes, les molécules à action lente et celles à action rapide, les premières étant utilisées en prophylaxie alors que les secondes sont plutôt réservées au traitement des crises aiguës de la maladie^[30].

II.2.1.1.1) Schizonticides sanguins à action lente

Parmi ces molécule schizonticides sanguins à actions lentes, les produits utilisés en chimioprophylaxie de paludisme sont : les antimétabolites, qui inhibent la croissance du parasite en bloquant la division de l'hématozoaire et ils sont plasmodistatiques. Les antifoliniques qui sont : la pyriméthamine, le proguanil et son métabolite actif (le cycloguanil)), anti folique sont : la sulfadoxine, le naphtoquinone (atovaquone) et enfin la doxycycline. Ce groupe est caractériser par un développement de résistances rapide, Aussi, dans ce groupe les produits sont le plus souvent utilisées en association prophylaxie [6, 30, 40]

II.2.1.1.2) Schizonticides sanguins à action rapide

Parmi les produits à action rapide, les molécules utilisées en chimioprophylaxie sont : des amino-4-quinoléines (la chloroquine, l'amodiaquine), des amino-alcools (méfloquine). Les schizonticides sanguins à action rapide se concentrent plus ou moins fortement dans l'hématie parasitée et tuent le parasite dans son hématie-hôte, ils sont plasmodicides, mais dont le mécanisme de résistance apparaît lentement et à noter qu'ils sont plutôt, réservées au traitement des crises aiguës de la maladie, les schizonticides électifs d'action rapide (quinine et amino-4-quinoléines)^[40].

II.2.1.2) Hypnozoïtes tissulaires

Ils présentent quant à eux, une action sur les formes intra-érythrocytaires mais également exo-érythrocytaire asexuées (hypnozoïtes et schizontes) en prophylaxie, lors de cures radicales ou en prévention des rechutes à long terme d'infection par *P. vivax* et *ovale*. Ainsi, la primaquine (il appartient à la class

chimique de 8-aminoquinoléine) est le seul antipaludique capable d'agir sur les formes exo-érythrocytaire, c'est-à-dire sur les dormantes schizontes intrahépatiques de *P. vivax* et *P. ovale*. Cependant, il n'agit pas sur les schizontes érythrocytaires. [3, 30]

II.2.1.3) Gamétocytocides

Les gamétocytocides détruisent les formes sexuées de parasite (les gamétocytes) en fin de cycle chez l'homme qui ne peuvent évoluer que chez le moustique. Ce qui permet l'interruption du cycle de transmission. Parmi ce produits on a : des amino-8-quinoléines, en particulier la primaquine [40]. Mais, il a été retiré du marché du fait de sa toxicité hématologique. Dans cette famille sont retrouvés le proguanil et la primaquine, qui possèdent aussi une action sur les hypnozoïtes [30].

II.2.2) Selon leur structure chimique

La classification des molécules chimioprophylactique antipaludéen selon leur structure chimique sont :

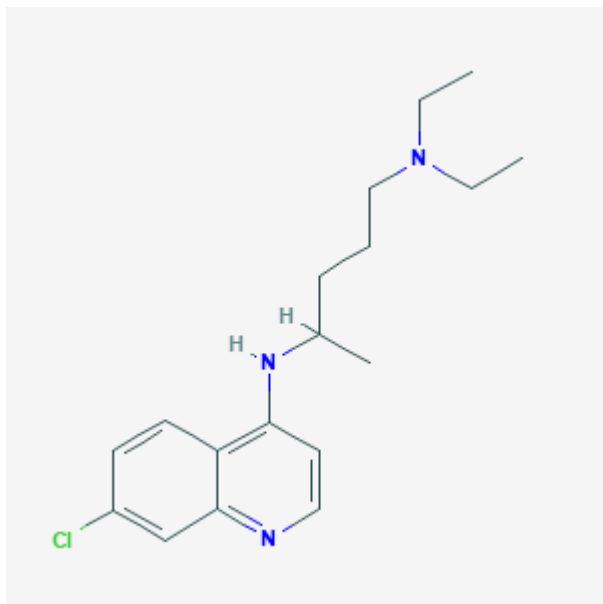
II.2.2.1) Amino-4 quinoléines

Les amino-4 quinoléines ont été découvertes entre les deux guerres de recherches allemandes menées à partir du cycle de base de la mépacrine, et qui ont abouti à la préparation de la Resochin en 1934, puis de la Sontochin. Les premiers essais cliniques ont été faits entre 1942 et 1943, en Tunisie, par Décourt Durand et Schneider [6, 40].

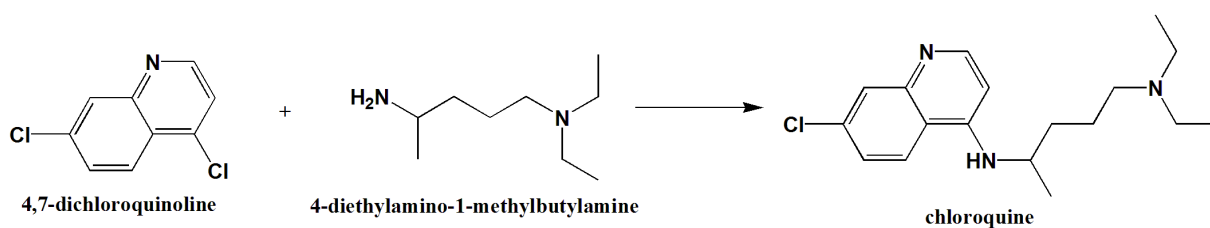
❖ **CHLOROQUINE** : NIVAQUINE[®] cp. Séc. 100mg ; Sirop 25mg/mL^[22].

Nom IUPAC : 4-*N*-(7-chloroquinolin-4-yl)-1-*N*, 1-*N*-diethylpentane-1,4-diamine

CAS RN : 54-05-7



➤ Voies d'accès



➤ Propriétés pharmacologiques

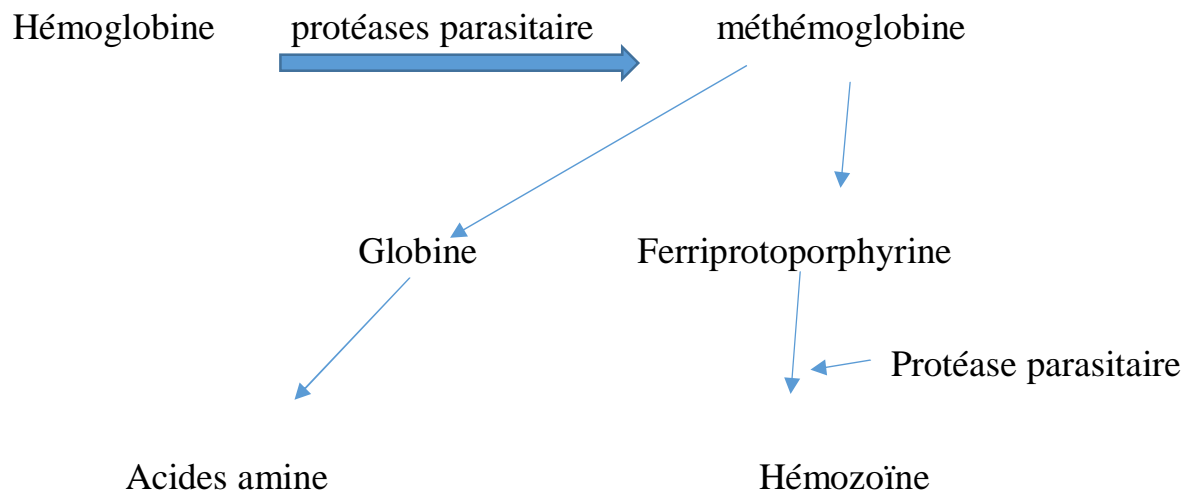
La chloroquine, appartient à une classe chimique d' amino-4-quinoléines. C'est une schizonticides érythrocytaire, poudre blanche amère, agit sur l'hème polymérase empêchant la réplication de l'hématozoaire et provoquant la destruction des schizontes en 2,3 à ,4 jours^[41]. La chloroquine a également une action cardiaque à partir d'un seuil de concentration (mêmes effets que la quinidine) et une action anti-inflammatoire qui se manifeste pour des doses élevées et prolongées ^[41, 42]. Elle présente une résorption digestive rapide et élimination rénale très lente^[43]. Elle est utilisée sous forme de sulfate ou de diphosphate, ce produit est bien absorbé et la concentration plasmatique maximale est obtenue en 2 à 4 heures possédant une bonne biodisponibilité par voie orale améliorée par la prise simultanée d'aliments, ^[6]. Son volume de disponibilité est important en raison d'une forte fixation tissulaire, notamment dans les tissus riches en mélanine et dans les érythrocytes ces liaisons étant réversibles, Ils ont une longue demi-vie d'élimination de 30 à 45 jours, ce qui permet un dosage hebdomadaire lorsqu'ils sont utilisés pour la prévention du paludisme, et un court traitement de 48 heures lorsqu'ils sont utilisés pour traiter le paludisme ^[44]. Il a la capacité de pénétrer dans les hématies saines (concentration plasmatique x 3 à 10 fois du plasma) et encore mieux dans les hématies parasitées ^[43]. Après une intoxication aiguë mortelle, les taux les plus élevés sont trouvés par ordre décroissant, dans le rein, le foie, la rate, le cœur, le cerveau. La concentration est 2 à 3 fois plus forte dans le myocarde que dans les muscles squelettiques. Cette fixation réversible a pour conséquence une chloroquinémie prolongée. La chloroquine est métabolisée dans le foie généralement par l'enzyme cytochrome P-450^[45] et le principal métabolite est la

mono-déséthyl-chloroquine qui provient de la dégradation de la chaîne latérale alcoylamine et qui apparait très précocement dans le sang, où son taux atteindra 30 à 60 pourcents celui de la chloroquine. Elle se concentre aussi dans les hématies et elle est moins active sur les hématozoaires que la chloroquine. Un autre métabolite est la bi-déséthyl-chloroquine , elle est formé en quantité beaucoup plus faible ^[46].

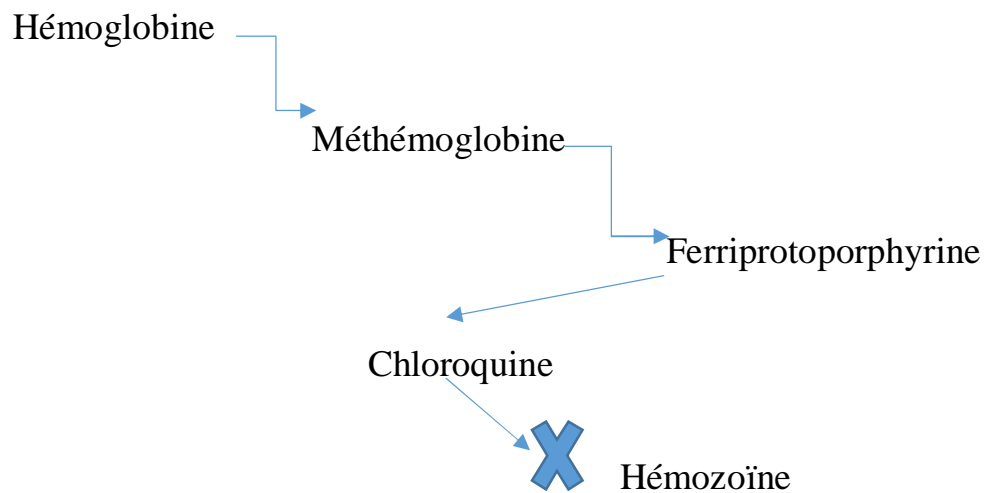
➤ Mécanisme d'action de la chloroquine

La chloroquine a une action parasiticide qui est liée à la forte concentration de ces produits dans l'hématie parasitée, surtout dans la vacuole digestive du parasite et à leur interaction avec des produits de dégradation de l'hémoglobine appelée l'hématine ^[6, 43]. La chloroquine se fixerait à l'hématine ou ferriprotoporphyrine IX (FPIX) pour produire un complexe toxique pour le parasite, ce produit toxique va inhiber la formation d'hémozoïne ou pigment malarique par le plasmodium, ainsi, provoquant l'augmentation du pH de la vacuole digestive ce qui entraîne la lyse parasitaire^[47]. En effet, les hématozoaires, grâce à leurs protéases, vont utiliser les acides aminés de ce pigment et l'hème est transformée en ferriprotoporphyrine IX (FPIX) ou hématine puis en hémozoïne, qui est lytique pour les membranes de l'hématozoaire et de l'hématie à la concentration de 1 μ mole^[46].

Catabolisme de l'hémoglobine par hématozoaire



Mode d'action de la chloroquine



Un mécanisme secondaire pourrait être l'affinité de la chloroquine pour le contenu acide de la vacuole parasitaire, acidité due à l'accumulation d'acide lactique provenant de lui-même de la glycolyse, Quoi qu'il en soit. La fixation de l'antipaludique sur le FPIX est saturable et partiellement réversible empêche la formation d'hémozoïne, d'où lyse du parasite [47]

➤ **Spectre d'activité** : Dans l'absence de présomption de la résistance au chloroquine les souches des plasmodiums qui sont sensible au chloroquine sont : le *P. ovale*, le *P. malariae*, le *P. knowlesi*, et le *P. vivax* [34]

➤ **Indications** : la chloroquine est une molécule de choix en traitement curative ou préventive du paludisme en absence de résistance.

- ✦ Traitement curatif Pour les espèces autres que *P. falciparum* sans vomissements, traitement préventif du paludisme en zone sans chloroquinorésistance[42]. Et aussi,
- ✦ Traitement du lupus érythémateux et de la rhumatologie polyarthrite. [48, 49]

➤ **Contre-indications** : la chloroquine est contre indiqué en cas d'hypersensibilités connues pour cette molécule, de rétinopathies (sauf en cas de traitement curatif du paludisme en l'absence d'alternatives thérapeutiques), de déficit en G6PD risque de provoquer l'anémie hémolytique et en cas de porphyrie à risque de crise aiguë [30, 34, 43, 50]

➤ **Effets indésirables** : la chloroquine présente des effets indésirable comme ; Des troubles visuels, Celle-là est due à une affinité pour l'épithélium pigmentaire rétinien qui se manifeste d'abord par un trouble de la vision des couleurs, puis une baisse de l'acuité visuelle avec, au maximum, une atrophie

optique^[51]. Des troubles auditifs, un maux de tête, toxicité cardiovasculaire qui résulte en allongement de l'espace QTC^[51], le Prurit et l'éruption cutanées, pigmentation ardoisée en particulier des ongles et des muqueuses, troubles digestifs nausées et vomissements, des troubles hématologiques (effet myélosuppresseur) ou neurologiques (exceptionnellement troubles du comportement, convulsions) ^[6, 30, 41, 50, 52] .

➤ **Toxicité** : A doses élevées en traitement prolongé la prises cumulées dépassant 100 grammes de la chloroquine peut provoquer apparition d'une dyschromatopsie, baisse de l'acuité visuelle avec troubles de l'accommodation, opacification cornéenne réversible, rétinopathie (irréversible) et neuromyopathie, nécessitant une surveillance ophtalmologique^[6].

Surdosage aigu si la dose dépasse 25 mg / kg en un lot : Des troubles variés comme troubles digestifs : nausée, vomissement, Des troubles visuels, diplopie, mydriase, vision floue, céphalées, étourdissements, agitation, vertiges, hypotension, possibilité d'arrêt cardiaque et respiratoire brutal. Une action dépressive sur le myocarde, lié à la fixation de la chloroquine sur ce tissu, et due à un blocage des mouvements ionique transmembranaires portant sur le sodium, le potassium et le calcium. Une parésie de certaines fibres lisses, comme les muscles ciliaires. A traiter par lavage gastrique abondant, intubation si nécessaire et perfusion d'épinéphrine (adrénaline), diazépam.^[6, 43]

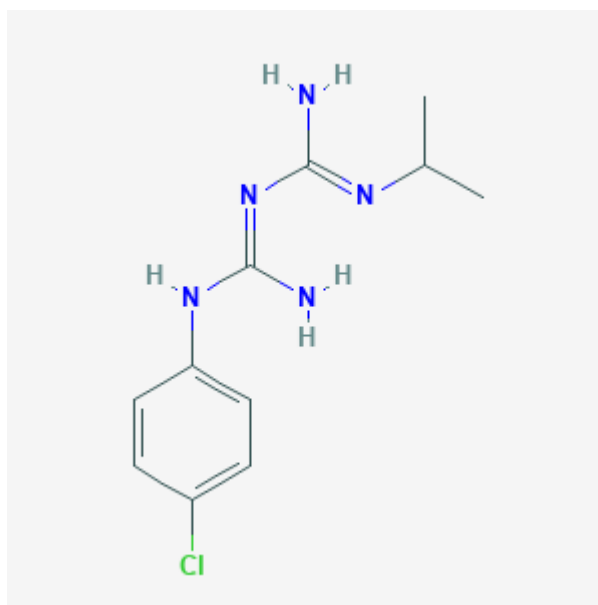
➤ **Précautions d'emploi** : Prudence en cas d'insuffisance rénale, Surveillance ophtalmologique utile en cas de traitement prolongé et en chimioprophylaxie le prix hebdomadaire de la chloroquine unique n'assure une prophylaxie efficace que chez les sujets partiellement immunisés et pour prévenir l'intolérance digestive, prendre le traitement après les repas avec de l'eau. A noter qu'aux doses prophylactiques recommandées dans le paludisme, la chloroquine peut être pris à tous les stades de la grossesse.^[30, 31, 41, 50]

II.2.2.2) Biguanides

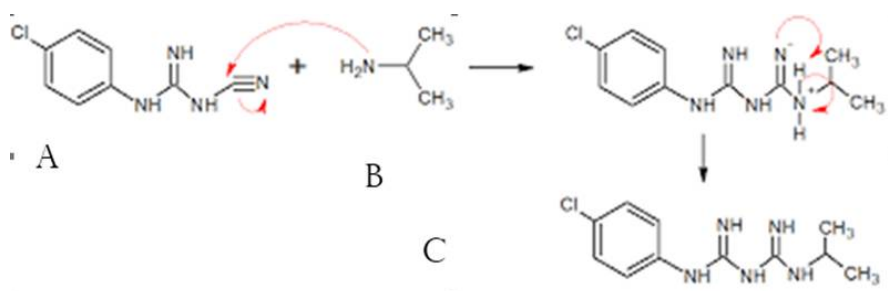
❖ **PROGUANIL** : PALUDRINE® cp. Séc.100 mg [22, 34]

Nom IUPAC: (1*E*)-1-[amino-(4-chloroanilino) methylidene]-2-propan-2-ylguanidine

CAS RN : 500-92-5



➤ voies d'accès



(A) P-chlorophényl cyano guanidine + (B) Isopropylamine. i) en présence de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ii) de tétrahydrofurane et d'eau (THF- H_2O) comme solvant, iii) HCl pour complexer et iv) agent chélateur $\text{EDTA} \cdot \text{Na}_2 / \text{Na}_2\text{S}$ et v) HN_3 pour éliminer le cuivre pour donner (C) proguanil

➤ **Propriétés pharmacologiques**

Le proguanil est un antimétabolite plasmodistatiques né lors des recherches britanniques sur l'activité antipaludique des biguanides^[43], il est développé vers le 1940 et le proguanil n'est qu'un précurseur du le cycloguanil^[6], une poudre blanche, très peu soluble dans l'eau avec résorption digestive lente et La concentration efficace est obtenue en 3 à 6 heures^[41]. IL est utilisé sous forme de chlorhydrate avec une demi-vie de 12 heures à 15 heures, Il est bien toléré même chez la femme enceinte, pourtant avec passage transplacentaire et le passage dans le lait maternel est habituellement faible^[6, 41]. Le proguanil présente une forte concentration érythrocytaire qui est 5 fois supérieure à la concentration plasmatique, l'élimination se fait surtout par les urines où l'on peut encore décélérer du proguanil 48 heures après l'administration alors qu'il a presque disparu du sang 24 heures après^[43]. Cette rapidité d'élimination rend nécessaire l'administration quotidienne en prophylaxie. Ce produit présente une résistance croisée avec la pyriméthamine donc il n'est utilisé qu'en association soit avec la chloroquine (Savarne) ou avec l'atovaquone (Malarone)^[49].

Le proguanil présente trois activités en traitement du paludisme qui sont: c'est une schizontocide érythrocytaire, très actif sur les schizontes intra-hépatocystiques de *P. falciparum* et enfin, c'est aussi un sporontocide, c'est-à-dire qu'il empêchera la maturation de l'œuf chez l'anophèle, utilise souvent en association avec la chloroquine dans les zones de chimio-résistance (pays du groupe II)^[6, 43].

➤ **Mécanisme d'action**

Le métabolite actif du proguanil (cycloguanil) est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase (DHFR)^[53], un enzyme qui catalyse la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique, ce qui bloque la synthèse

d'ADN (purines et des pyrimidines) et donc la division cellulaire du schizonte [6, 22, 43]. Ces molécules présentent une toxicité sélective du fait de leur affinité mille fois plus importante pour l'enzyme du Plasmodium par rapport à celle de l'homme d'où l'explication de l'action anti-malarique avec l'absence de toxicité^[43].

➤ **Indications** : le proguanil est indiqué en chimioprophylaxie du paludisme, employé seul ou en association avec un autre antipaludique tel que la chloroquine^[54]. Cet antimétabolite plasmodistatiques doit être évité d'une part dans le traitement des accès aigus en raison de leur lenteur d'action, d'autre part, en chimioprophylaxie collective en raison de la rapidité d'apparition de souches de *P. falciparum* résistantes. Ils sont donc réservés à la prophylaxie individuelle [6, 41, 43, 50]

➤ **Contre-indications** : Il n'existe aucune contre-indication individuelle à ce médicament^[41, 43].

➤ **Effets indésirable** : les effets indésirable sont des troubles gastriques ; nausées, vomissements, douleurs abdominales, éruptions cutanées et des aphtes ou stomatite vascularite sont des effets indésirables de proguanil. [6, 30, 43, 50]

➤ **Précautions d'emploi** : malgré ce molécule est autorisé chez la femme enceinte ou allaitante on a besoin de l'utiliser avec la prudence en cas d'insuffisance rénale hépatiques^[30] et en cas de surdosage, on doit faire attention aux troubles modérés et transitoires comme les vomissements, diarrhée, gêne épigastrique, parfois irritation urinaire et hématurie^[41, 50].

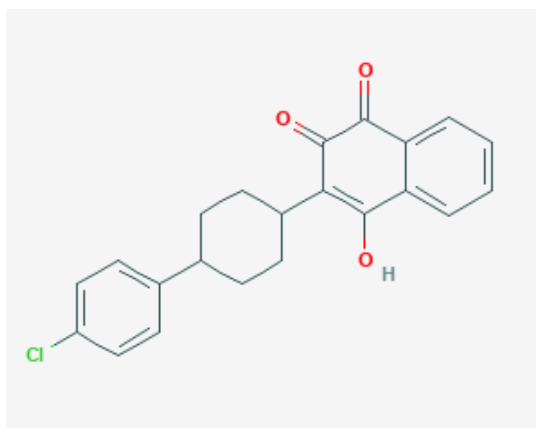
➤ **Modalités d'administrer** : à prendre quotidiennement après le repas en 1 prise à la même heure.

II.2.2.3) Naphtoquinone

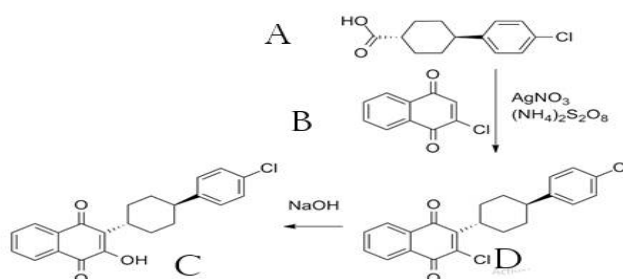
❖ **ATOVAQUONE** : MALARONE[®], en association avec proguanil ^[49]

Nom IUPAC : 3-[4-(4-chlorophenyl) cyclohexyl] -4-hydroxynaphtalene-1,2-dione

CAS RN : 94015-53-9



➤ Voies d'accès



L'acide 4-(4-chlorophényl) cyclohexane-1- carboxylique (**A**) se condensé avec la 2-chloro-1,4-naphtoquinone (**B**) et en présence de nitrate d'argent et de persulfate d'ammonium puis (**C**) extrait avec hydroxyde de sodium pour donner (**D**) atovaquone

➤ Propriétés pharmacologiques d'atovaquone

L'atovaquone, est un dérivé de naphtoquinone un analogue de l'ubiquinone, cette anti-métabolite est connue depuis 1940 comme antiprotozoaire, active

contre *Pneumocystis*, *Toxoplasma* et *Leishmania*, sa concentration plasmatique maximum est obtenu en 3 à 6 heures et sa demi-vie est d'environ 50 heures^[6]. Il a une bonne tolérance et agit sur les trophozoïtes. Mutants résistants est rapide et responsable de rechutes surtout en cas de parasitémie élevée et aussi, ce produit est-il utilisé en synergie avec le proguanil (Malarone)^[6, 55].

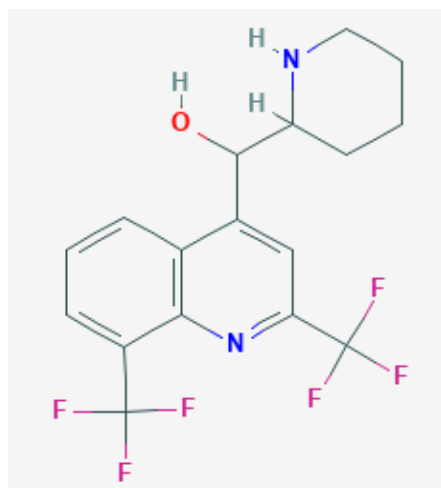
Mécanisme d'action : L'atovaquone inhibe le transport d'électrons au niveau du complexe mitochondrial ubiquinone cytochrome c réductase,^[6] l'enzyme nécessaire à la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) et par conséquent, une action inhibitrice à la synthèse des bases pyrimidiques, entraînant une inhibition de la répllication de l'acide désoxyribonucléique (ADN) du *Plasmodium*^[6, 22, 55].

II.2.2.4) Amino-alcool

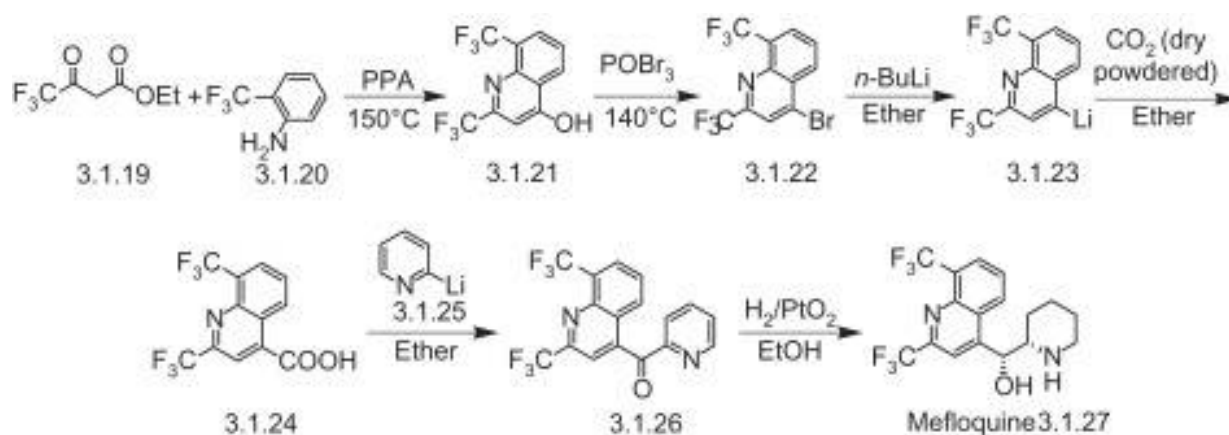
❖ **MEFLOQUINE** : LARIAM® cp. Séc. 250 mg.^[6, 22]

Nom IUPAC : [2,8-bis (trifluorométhyl) quinolin-4-yl]-piperidin-2-ylméthanol

CAS RN : 49752-90-1

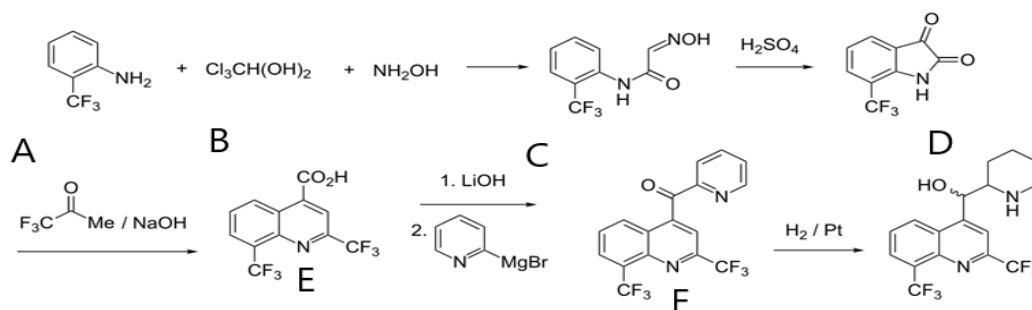


➤ Voies d'accès



PPA = Acide poly phosphorique éthylique, **3.1.19** = 4,4,4-trifluoroacétoacétate, **3.1.20** = O-trifluorométhylaniline, **3.1.21** = quinoléine-4-ol, **3.1.22** = 4-bromoquinoléine, **3.1.24** = acide clinclioninique, **3.1.25** = 2-pyridyllithium, **3.1.26** = cétone pyridyle et **3.1.27** = méfloquine.

Ou bien



A : 2-trifluorométhylaniline, **B** : chloral hydrate + (NH_2OH) hydroxylamine, **C** : isonitrosoacetyl (2-trifluorométhyl) anilide + acide sulfurique (H_2SO_4), **D** : 7-trifluorométhylisatine + 1,1,1-trifluoroacétone, **E** : acide 2,8-bis-(trifluorométhyl)-4-quinoléine carboxylique + (**I**) : hydroxyde de lithium + (**2**) : 2-magnésium-bromopyridine, **F** : cétone et **pt** : platine catalyse cette réaction de réduction

➤ **Propriétés pharmacologiques de méfloquine.**

La méfloquine, est un quinoleine-methanol^[43], dans le cadre de recherches sur le traitement des paludismes chloroquino-résistants, la méfloquine était synthétisé aux États-Unis vers années 70-72 au Walter Reed Army et l'institute introduite en thérapeutique en 1986 ^[6, 43], cette molécule est une schizonticide utilisé sous forme de chlorhydrate et présentés en comprimés ou en gélules, elle est caractérisée par son absorption rapide d'une à quatre heures^[6]. Une bio-disponibilité élevée et le taux maximum plasmatique est obtenu en 6 à 24 heures^[43]. Bonne utilisation par voie orale, elle possède une forte liaison plasmatique et une large distribution tissulaire avec une élimination qui est essentiellement biliaire dans les fèces sous forme de méfloquine et de métabolites acides est lente^[34], une demi-vie d'élimination de vingt jours permettant une administration par semaine en prophylaxie^[6]. La méfloquine pénètre dans les globules rouges et une persistance dans le sang particulièrement longue avec beaucoup plus d'affinité pour la FPIX que la chloroquine et donc elle inhibe la fixation de la chloroquine ^[6, 43]. Il est possible de constater une augmentation de la parasitémie suivant l'ingestion du produit et la clairance de la parasitémie peut atteindre une semaine à noter qu'en Asie du Sud-est et en Afrique des résistances à la méfloquine ont déjà été signalées ^[43].

➤ **Mécanisme d'action**

La méfloquine se fixe sur les phospholipides de la membrane érythrocytaire, puis, grâce à son affinité pour la FPIX elle se concentre dans l'hématie parasitée et dans les vacuoles nutritives du Plasmodium où elle inhibe la digestion de l'hémoglobine comme la chloroquine.^[34]

➤ **Spectres d'activités** : le Plasmodium falciparum y compris chloroquinorésistant, les autres espèces d'hématozoaires sont également très sensibles ^[43].

➤ **Indication** : Le méfloquine est indiqué en traitement Prophylactique et traitement curative du paludisme à plasmodium falciparum dans le zone de multi résistance ou à forte prévalence de chloroquino-résistance et aussi possède activité anti-inflammatoire ^[50, 56].

➤ **Contre-indications** : le méfloquine est contre indiquer en cas de : Hypersensibilités, antécédent d'état dépressif ou de trouble psychiatrique ^[57] ou encore de convulsions, antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurie à la quinine, troubles de la conduction cardiaque et enfant de moins de 15 kg ^[6, 30, 34, 50]

➤ **Précautions d'emploi** : l'utilisation du méfloquine est déconseillé chez la femme enceinte ou allaitant, une prophylaxie de plus de 3 mois est à éviter, il présente un risque de vertiges et de troubles de l'équilibre chez les conducteurs de véhicules ^[50], nécessitent une vigilance accrue en cas d'emploi chez les insuffisants rénaux et hépatiques ^[30].

➤ **Effets indésirables** : La méfloquine expose le patient à des risque surtout neuropsychiatriques (convulsions, hallucinations, syndrome dépressif, perturbation psychiatrique aiguë) ^[57], des trouble digestive (Nausées, vomissements, douleurs abdominales.), des maux de tête, éruptions cutanées vertiges, troubles du rythme cardiaque et cauchemars fréquents. ^[6, 34, 48, 50]

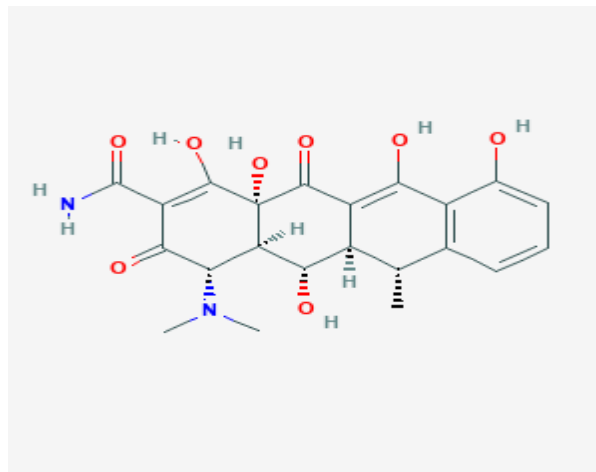
➤ **Modalités d'administration** : elle est administrée au cours du repas avec une boisson. Le comprimé présente un goût amer et piquant, il ne doit donc pas être croqué mais peut être écrasé et à renouveler la prise en cas de vomissements survenant dans l'heure. ^[30]

II.2.2.5) Cyclines

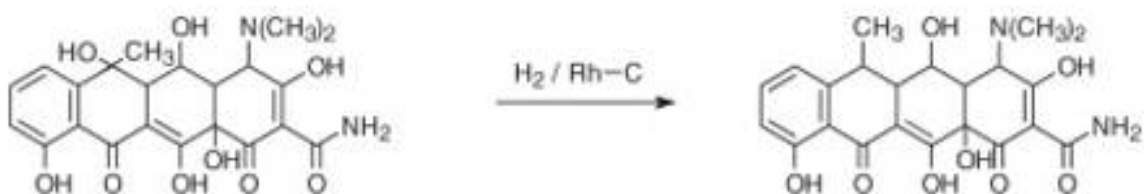
❖ **DOXYCYCLINE** : DOXYPALU[®] ; cp. 50 et 100 mg, [22]

Nom IUPAC: (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aR*)-4-(diméthylamino)-1,5,10,11,12*a*-pentahydroxy-6-méthyl-3,12-dioxo-4*a*,5,5*a*,6-tetrahydro-4*H*-tétracène-2-carboxamide

CAS RN : 564-25-0

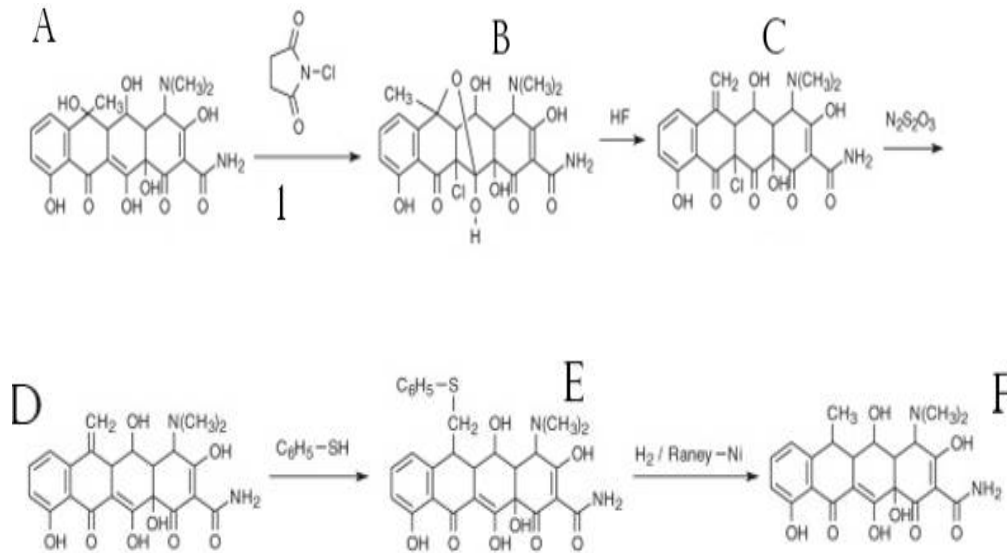


➤ Voies d'accès



Oxytétracycline + rhodium sur carbone (catalyseur) qui donne la doxycycline

Ou bien



Oxytétracycline (**A**), oxydant N-chlorosuccinimide (**I**), dérivé du naphcentétrahydrofuranne (**B**), acide fluorhydrique (**HF**), dérivé du 11a-chloro-6-exométhylène (**C**), thiosulfate de sodium ($N_2S_2O_3$) pour déchloration réductrice, la méthacycline (**D**), et thiophénol (C_6H_5-SH), Raney nickel (Catalyseur), désulfuration réductrice en doxycycline (**F**)

➤ Propriétés pharmacologiques

La doxycycline, est un antibiotique de la classe des tétracyclines qui a une activité schizonticide chez le plasmodium. Cette molécule est bien absorbée par voie orale, elle possède une large distribution tissulaire et une élimination mixte, urinaire et biliaire, avec taux maximum est obtenu en 2 à 3 heures et demi-vie d'élimination est de 20 heures^[6, 34]. Elle sont utilisées comme prophylaxie en association avec la quinine, en Asie du Sud-est et en Amérique du Sud où les résistances à la méfloquine sont déjà importantes à noter résistance aux cyclines^[6].

➤ **Mécanisme d'action** : L'antibiotique de la classe des tétracyclines, inhibe la synthèse protéique en bloquant la fixation de l'aminoacyl-ARNt sur le ribosome 30S et altère la membrane du parasite^[34]

➤ **Indications** : la doxycycline est indiquée en traitement prophylactique de paludisme ^[49, 56, 58] et en traitement curatif d'infections aux germes suivants : Brucella, Pasteurella, mycoplasmes, Chlamydia, rickettsies, gonocoques, leptospires, tréponèmes, Haemophilus, vibrions. Infections à manifestations broncho-pulmonaires, ORL, ophtalmiques, génito-urinaires, cutanées (acné) ou septicémiques ^[6, 58, 59].

➤ **Contre-indications** ; la doxycycline est absolument contre-indiquée en cas d'allergie aux cyclines, chez un enfant moins de 8 ans (risque de coloration dentaire) et chez la femme enceinte ou allaitant ^[6, 30, 50]

➤ **Effets indésirables** : les effets secondaires présentés par doxycycline sont des réactions de photosensibilisation, une coloration jaune des dents ou anomalies dentaires en cas d'administration à l'enfant de moins de 8 ans, des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, des candidures Anogénitales, des réactions allergiques : urticaire, œdème de la face, choc anaphylactique et érythrodermies ^[30, 50]

➤ **Précautions d'emploi** : ce produit à utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et à éviter s'exposer au soleil en cours d'utilisation de doxycycline ^[50, 59].

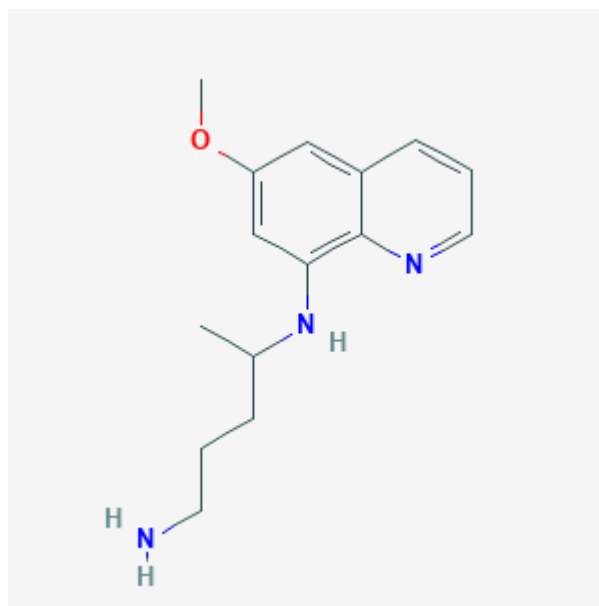
➤ **Modalités d'administration**. Doxycycline est administrée au cours d'un repas de préférence au dîner avec de l'eau et au moins 1 heure avant le coucher^[22].

II.2.2.6) Amino-8 quinoléines

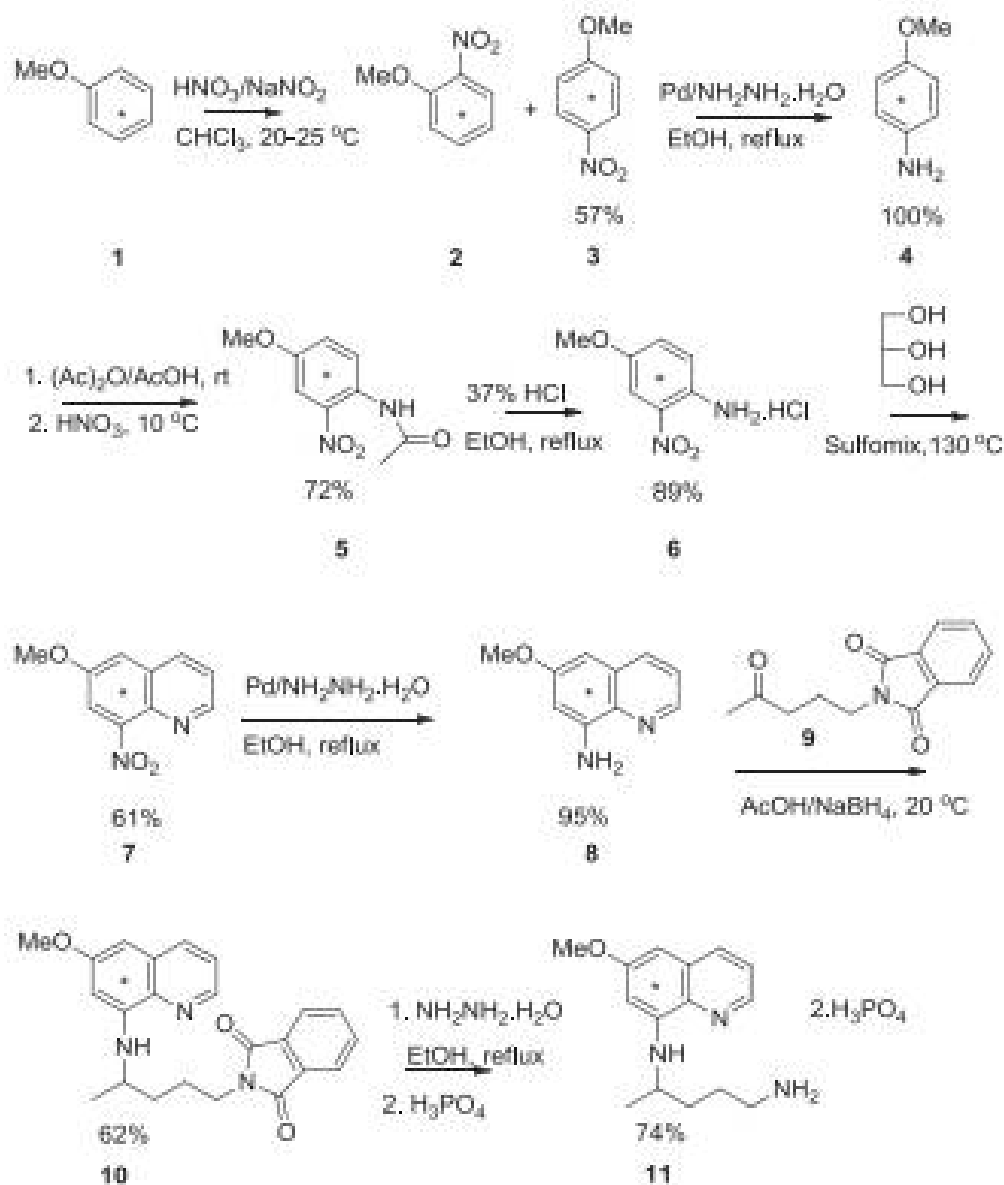
- ❖ **PRIMAQUINE** : ATU NOMINATIVE ; cp. 30mg, 13,2 mg, 7,5 mg chez adulte, et 0,5mg/kg/jour chez enfant ^[16]

Nom IUPAC : 4-*N*-(6-methoxyquinolin-8-yl) pentane-1,4-diamine

CAS RN : 90-34-6



❖ Voies d'accès



(1) : Anisole, (3) : 4-nitroanisole, (4) : p-anisidine, (5) : 4-méthoxy-2-nitroacétanilide, (6) : chlorhydrate de 4-méthoxyl-2-nitroaniline, (7) : 6-méthoxy-8-nitroquinoline, (8) : 8-amino-6-méthoxyquinoléine, (9) : 2-oxo-5-phthalimido pentane, (10) : 6-méthoxy-8-(1-méthyl-4-phthalimidobutylamino) quinoléine et (11) : primaquine diposphate^[60]

❖ Propriétés pharmacologiques

La primaquine est un schizontocide de la class d' amino-8 quinoléine, cette molécule introduite était vers 1950^[6, 43]. Est une poudre cristalline jaune soluble dans l'eau^[43], efficace sur les formes exo-érythrocytaire et les gamétocytes, elle a une résorption rapide et bien tolérée quand elle est prise avec de la nourriture.^[16] Elle possède une bonne biodisponibilité par voie orale avec une concentration efficace qui est obtenue en 1 à 3 heures et sa demi-vie est de 6 heures^[6], la primaquine présente une large distribution tissulaire et faible passage placentaire^[43]. L'élimination est urinaire sous forme intacte et de métabolite, et elle est lentement métabolisée après plusieurs passages hépatiques par le cytochrome CYP 2D6 et les deux principaux dérivés étant la 5-hydroxy-primaquine et la 5-hydroxy-deméthylprimaquine, ces deux métabolites sont inactifs, mais peuvent être responsables de la méthéoglobinémie en cas de traitements prolongés.^[34]

➤ **Mécanisme d'action** : Son activité s'exerce par le biais d'une inhibition de la respiration mitochondriale sur deux stades très différents du cycle de l'hématozoaire : les gamétocytes et les formes intra-hépatocytaires, y compris les formes au repos (hypnozoïtes)^[6, 61].

➤ **Spectre d'activité** : les souches sensibles à la primaquine sont le *P. vivax*, et le *P. ovale* sont^[49, 61, 62].

➤ **Indication** : la primaquine est utilisé pour prévenir les reviviscences (hypnozoïtes hépatiques) de paludisme^[3, 61, 63] schizogoniques dues à *Plasmodium vivax* et *P. ovale* (destruction des formes exo-érythrocytaire) et donc d'un emploi restreint^[6, 43, 49, 62]

➤ **Contre-indications** : Cette molécule est contre indiquée en cas de déficit en NADH méthémoglobine réductase, un déficit en G6PD, chez une femme qui est enceinte et à jeun [3, 16, 34, 43].

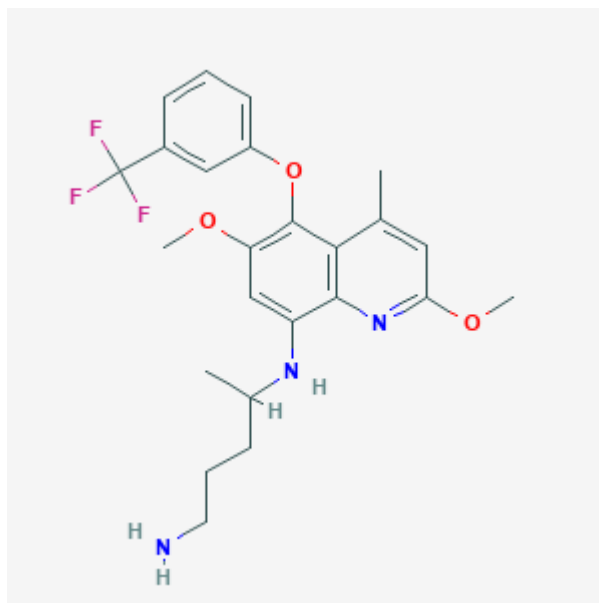
➤ **Effet indésirable** : ce produit présente des effets indésirables comme suit ; des nausées, douleurs épigastriques, surtout une anémie hémolytique et toxicité hématologique chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), cet éventuel déficit doit être recherché avant d'initier un traitement par primaquine. Aussi, ce produit est-il tombé en désuétude [34, 43].

➤ **Modalité d'administration** : la primaquine est prise par voie orale et à commencer 1 à 2 jours avant le voyage, chaque jour pendant le voyage et pendant 7 jours après le départ [34].

❖ **TAFENOQUINE** : cp. 200 mg chez adulte [49, 64].

Nom IUPAC : 4-*N*-[2,6-diméthoxy-4-méthyl-5-[3-(trifluorométhyle)phénoxy]quinolin-8-yl]pentane-1,4-diamine

CAS RN : 106635-80-7



- **Propriétés pharmacologiques** : La tafenoquine est une analogique synthétique de la primaquine. Elle a une demi-vie de 14 jours et une absorption lente, le pic plasmatique est observé en 12 heures ^[49].
- **Spectre d'activité** : Le *P. vivax*, est la Souche le plus sensible mais cette molécule est aussi sensible au *P. ovale* ^[62, 65, 66].
- **Indication** : la tafenoquine est indiqué en prophylaxie de paludisme et pour la prévention des rechutes du paludisme à *P. vivax* en association avec d'autre molécule antipaludéen ^[49, 62, 65, 66].
- **Modalité d'administration** : elle est administrée par voie oral et à utiliser chaque jour pendant 3 jours avant le voyage, puis chaque semaine pendant le voyage et pendant 1 semaine après le départ ^[49, 64].
- **Effet indésirable** : elle présente quelques troubles digestifs (épigastralgies, diarrhées, vomissements) ^[49].
- **Contre-Indication** : elle contre indiqué en présence de déficit en G6PD ^[49].

II.3) Critère de choix des médicaments chimioprophylaxie antipaludéenne

Le chimioprophylaxie de paludisme doit tenir compte de différentes critères soit Géographique, la nature de la parasite, l'état biologique de personnes vulnérable et vis-à-vis aux médicaments utilisés. Donc on aura ensuite les ensembles de ces éléments qui guideront le prescripteur dans le choix de la prophylaxie mise en place

II.3.1) Critère géographique :

Les traitements prophylactiques sont utilisés en fonction de la zone visitée, groupées en pays du groupe 1, 2 et 3 selon la degré des résistances à la chloroquine. ^[23, 37, 48, 56]

II.3.2) Critère parasitaire :

La nature et l'intensité de la transmission de la parasite ont des effets sur la nature de médicaments utilisé ^[37]

II.3.3) Critère des personé vulnérable :

Le choix de médicament antipaludique utilisé en prophylaxie dépend de : la période et la durée du séjour, l'âge et du poids du voyageur, ses antécédents pathologiques, une possible interaction avec d'autres médicaments, les éventuelles contre-indications ou d'une précédente intolérance à un antipaludique, d'une grossesse en cours ou envisagée, de l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise. ^[23, 37, 48, 67]

II.3.4) Critère économique :

Les capacités financières du patient et aussi bien l'économiques de pays joue un rôle très important dans le choix chimioprophylactique ^[37, 56].

II.3.5) Raisons qui pourraient vous faire envisager de consommer cette drogue : Atovaquone/Proguanil (Malarone), Chloroquine, doxycycline, Méfloquine, Primaquine et tafenoquine

A) Atovaquone/Proguanil (Malarone) :

1) Bon pour les voyageurs de dernière minute car le médicament est commencé 1 à 2 jours avant le voyage dans une zone où la transmission du paludisme se produit

2) Une molécule de choix pour ceux qui préfèrent prendre un médicament quotidien

3) Bon choix pour les voyages de courte durée car vous ne devez prendre les médicaments que pendant 7 jours après le voyage au lieu de 4 semaines

4) Médicaments très bien tolérés avec effets secondaires peu fréquents

5) Des comprimés pédiatriques sont disponibles et peuvent être plus pratiques

B) Chloroquine :

1) mieux choix pour les gens qui préfèrent prendre des médicaments chaque semaine

2) Bon choix pour les longs voyages car il n'est pris qu'une fois par semaine

3) Certaines personnes prennent déjà de l'hydroxychloroquine de façon chronique pour des problèmes rhumatologiques. Dans ces cas, elles n'ont pas besoin de prendre un médicament supplémentaire

4) présente la possibilité d'utiliser à tous les trimestres de la grossesse

C) Doxycycline

1) Certaines personnes préfèrent prendre un médicament quotidien

2) Bon pour les voyageurs de dernière minute car le médicament est commencé 1 à 2 jours avant le voyage dans une zone où la transmission du paludisme se produit

3) Tend à être l'antipaludéen le moins cher

4) Certaines personnes prennent déjà de la doxycycline de façon chronique pour prévenir l'acné. Dans ces cas, elles ne doivent pas prendre de médicament supplémentaire

5) La doxycycline peut également prévenir certaines infections supplémentaires (par exemple, la rickettsie et la leptospirose) et peut donc être préférée par les personnes qui prévoient de faire beaucoup de randonnées, de camping, de patauger et de nager en eau douce

D) Méfloquine

- 1) Certaines personnes préfèrent prendre des médicaments chaque semaine.
- 2) Bon choix pour les longs voyages car il n'est pris qu'une fois par semaine
- 3) Peut être utilisé pendant la grossesse.

E) Primaquine

1) C'est l'un des médicaments les plus efficaces pour prévenir *P. vivax* et c'est donc un bon choix pour les voyages dans des endroits où il y a plus de 90% de *P. vivax*

2) Bon choix pour les voyages de courte durée car vous ne devez prendre les médicaments que pendant 7 jours après le voyage au lieu de 4 semaines

3) Bon pour les voyageurs de dernière minute car le médicament est commencé 1 à 2 jours avant le voyage dans une zone où la transmission du paludisme se produit

- 4) Certaines personnes préfèrent prendre un médicament quotidien.

F) Tafenoquine

1) L'un des médicaments les plus efficaces pour la prévention du paludisme *P. vivax*, mais prévient également *P. falciparum*

2) Bon choix pour les voyages de courte durée car vous ne devez prendre le médicament qu'une seule fois, 1 semaine après le voyage au lieu de 4 semaines

3) Bon pour les voyageurs de dernière minute car le médicament est commencé 3 jours avant le voyage dans une zone où la transmission du paludisme se produit.

Section B : résistance des parasites aux médicaments utilise en prophylaxie

II.4.1) Introduction

Le développement extrêmement rapide du phénomène de résistance à de nombreux antipaludiques comme la chloroquine, le proguanil ou la méfloquine, même à la plus récente association atovaquone-proguanil ou combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) ^[33, 68] justifie un effort continu de recherche du vaccin contre le paludisme. Depuis les années 1940, les inhibiteurs de la synthèse des folates : le sulfonamide et pyriméthamine (Fansidar®) et la découverte du médicament synthétique chloroquine dans les années 1940 a contribué à traiter, prévenir et éradiquer le paludisme grâce au Programme national de contrôle et d'éradication du paludisme dans le monde entier dans les années 1950 ^[69]. Cependant, en raison de l'apparition d'une résistance à la chloroquine, l'efficacité thérapeutique de la chloroquine et les efforts d'éradication du paludisme dans le monde ont été réduits^[70]. Des études montrent que la propagation du parasite résistant à la chloroquine en Afrique vers les années 1980 a provoqué la multiplication du taux de mortalité et de morbidité. pour concevoir l'efficacité des médicaments antipaludéen dans toutes les régions endémiques du paludisme et dans les pays touchés, et aussi pour maintenir l'efficace de recherche de nouveaux molécules et vaccin pour traiter et contrôler la maladie , une connaissance approfondie de mécanisme d'action et de résistance du médicament antipaludique utilisé et le marqueur moléculaire impliqué sont indispensable ^[70].

II.4.1.1) Dates d'introduction des antipaludiques et apparition des résistances de *p. falciparum*

Les dates d'introduction des antipaludiques et apparition des résistances de *p. falciparum* sont présentés dans tableau et figure 11 ^[7, 69, 71]

Produits et l'année du début son utilisation	Nom de Lieu et année d'apparition de la résistance
Quinine 1820	Brésil 1960
Chloroquine 1945	Colombie 1951, Thaïlande 1957, Afrique 1978
Amodiaquine 1948	Royaume-Uni 1949
Proguanil 1945	Thaïlande 1950
Pyriméthamine 1951	Gambie 1952
Sulfadoxine-pyriméthamine 1967	Brésil, Cambodge 1968
Méfloquine 1972	Thaïlande 1982
Artémisinine 1973	Expérimentale 1986
Halofantrine 1960s et 1970s	Thaïlande 1991
Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACTs) 1994	2006
Atovaquone 1991	1995
Atovaquone-proguanil 1997	2001

Tableau V : Introduction des antipaludiques et apparition des résistances de *p. falciparum*

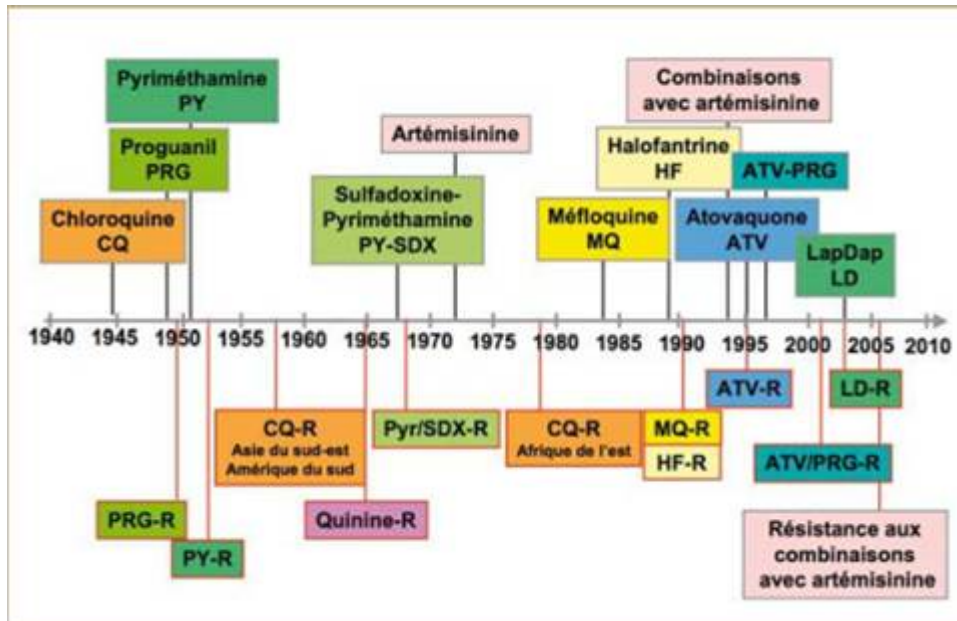


Figure 11 : Introduction des antipaludiques et apparition des résistances de *p. falciparum*

II.4.2) Définition de la résistance

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini en 1965 et en 1973 la résistance, comme la capacité du parasite à survivre et/ou à se multiplier en dépit de l'administration et de l'absorption d'un médicament donné à doses égales ou supérieures à celles habituellement recommandées mais dans les limites de la tolérance du malade^[7]

II.4.3) Classification des zones concernées par le paludisme selon chloroquino-résistance

Les différents zones concernée par le paludisme est classé selon la présence de chloroquino-résistance à la plasmodium falciparum (figure12)^[22]

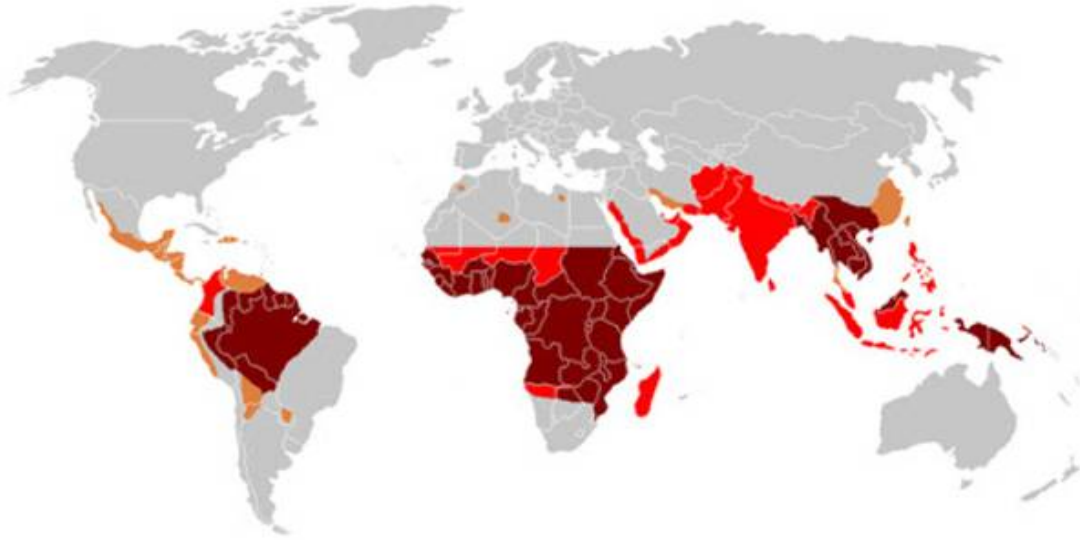






Figure 12 : zones concernées par le paludisme classé selon chloroquino-résistance

-  Absence de paludisme dans cette zone
-  ZONE 1 : dans cette zone il n'y a pas de plasmodium falciparum ni chloroquine résistance,
-  ZONE 2 : dans cette zone la chloroquine résistance est présente mais moins sévère,
-  ZONE 3 : dans cette zone on a la prévalence élevée de la chloroquine résistance ou multi-résistance.

II.4.3.1) Zone 1 : Pays pas de chloroquine résistance (groupe 1)

Dans ces pays sous-dessous on observe l'absence de chloroquino-résistance ^[9, 10, 22, 31]

Afrique	Aucun
Amérique	Jamaïque, Argentine, Belize, Bolivie, Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay, Pérou, Costa Rica Guatemala, Haïti, République dominicain, El Salvador, Venezuela, Honduras,
Asie et océanique	Chine (Sud et Centre)
Moyen-Orient	Iran, Yémen

Tableau VI : Pays pas de chloroquine résistance

II.4.3.2) Zone 2 : Zones de chloroquino-résistance (groupe 2)

Dans ces pays sous-dessous on observe la présence de chloroquino-résistance [9, 10, 22, 31]

Afrique	Madagascar
Asie et Océanie	Inde, Népal, Sri Lanka, Indonésie
Moyen-Orient	Tadjikistan

Tableau VII : Zones de chloroquino-résistance

II.4.3.3) Zone de Chloroquino-résistance élevée ou multirésistance (groupe 3)

Dans ces pays sous-dessous on observe la présence de chloroquino-résistance élevée [9, 10, 22, 31]

Afrique	Afrique du Sud Angola, Bénin, Botswana, Congo, Burkina Faso, Burundi, Cameroun, Centrafrique, Comores, Guinée-Bissau, Guinée Équatoriale, Côte d'Ivoire, Djibouti, Érythrée Éthiopie, Gabon, Gambie, Ghana, Guinée, Kenya, Liberia, Malawi, Mali, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Mayotte, Mozambique, Namibie, Zambie, Mauritanie, Niger, Nigeria, Ouganda, RD, Rwanda, Sao Tomé et Príncipe, Swaziland, Tanzanie, Tchad, Togo, Zimbabwe
Amérique	Bolivie, Brésil, Colombie Équateur, Guyana, Guyane franc, Panama, Pérou, Suriname, Venezuela
Asie et Océanie	Afghanistan a, Myanmar Papouasie-Nouvelle Guinée, îles Salomon, Vanuatu Pakistan, Bangladesh, Bhoutan, Cambodge, Chine, Inde, Indonésie, Laos, Malaisie, Philippines (sauf villes et plaines, Thaïlande, Timor Oriental, Vietnam, Papouasie-Nouvelle Guinée, îles Salomon, Vanuatu
Moyen-Orient	Arabie Saoudite (Sud, Ouest), Iran, Yémen

Tableau VIII : Zone de Chloroquino-résistance élevée ou multirésistance

II.4.4) Facteurs favorisant l'émergence de la résistance

Les facteurs permettant à des parasites viables de survivre à des concentrations sub-optimales d'antipaludiques et d'être sélectionnés pour leur aptitude à résister sont :

II.4.4.1) Grande diversité génétique de *P. falciparum* :

La diversité génétique de *P. falciparum* est due à un taux élevé de mutations dans son génome et les masses très importantes de parasites portées par les individus infectés, certains de ces mutations permettent aux parasites d'échapper au système immunitaire de son hôte, de se multiplier plus rapidement ou de supporter la présence de molécules toxiques dans son environnement que d'autres clones^[7, 72]

II.4.4.2) Indisponibilité des antipaludiques efficaces :

ou le déploiement inadéquat des médicaments sous forme de monothérapies^[7],

II.4.4. 3) Mauvaise utilisation des antipaludiques :

par les individus infectés comme dans une situation d'automédications abusives, mauvaise observance conduisant à des traitements incomplets^[7] et

II.4.4.4) Consommation de contre façons sous dosées^[7].

II.4.5) Etude de la chimiosensibilité

Plusieurs méthodes sont couramment utilisées pour surveiller la sensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques et objectiver sa résistance^[10].

La méthode de référence de diagnostic et de surveillance des résistances est donc

II.4.5.1) Test in vivo de l'OMS

Développé en 1965 et révisé en 1967, en 1972, en 1996 et enfin en 2001^[10]

❖ Principe de test *in vivo*

Les tests *in vivo* consistent à administrer une dose standard d'antipaludique à des malades infectés par *P. falciparum* et à suivre pendant au moins 28 jours la disparition des manifestations cliniques et de la parasitémie^[7].

Celle-ci permet de vérifier la guérison clinique et / ou parasitologique de personnes infectées, les malades ou asymptomatiques, en maintenant que les parasites sont recrudescents chez un patient qui a récemment reçu le traitement à dose adaptée et que la concentration sanguine efficace du médicament ou de ses métabolites actifs a été maintenue pour au moins quatre cycles parasitaires. En effet, le contrôle strict de la posologie et la qualité des médicaments, les variations interindividuelles de pharmacocinétique, les variations interindividuelles de pharmacocinétique, l'état nutritionnel du patient sont les principales limitations des tests *in vivo* ^[7, 69]

II.4.5.2) Tests *in vitro* ou paludogramme

Une méthode chère et complexe à mettre en œuvre, ils nécessitent des infrastructures importantes, des personnels très qualifiés et spécialisés et nécessitent de plus de disposer des parasites vivants. Il consiste à mesurer l'inhibition de la croissance des parasites en culture par des concentrations déterminées d'antipaludiques permettant d'étudier simultanément la sensibilité de *P. falciparum* à plusieurs antipaludiques en faisant abstraction des facteurs liés au patient comme l'immunité naturellement acquise, l'état nutritionnel, l'observance du traitement et la pharmacocinétique de l'antipaludique ^[7, 69].

La vérification de l'absence de prise d'antipaludiques avant les tests in vivo et in vitro fait généralement appel à la réalisation de tests colorimétriques sur les urines dont la sensibilité est généralement faible. La méthode de référence, la chromatographie liquide haute performance (HPLC) est en revanche nécessaire pour mesurer précisément de la concentration plasmatique (ou urinaire) des molécules étudiées. Elle permet d'attribuer un échec thérapeutique à la résistance au parasite et non à un défaut d'absorption ou de métabolisme

II.4.5.3) Test moléculaires.

Des méthodes de biologie moléculaire sur les développements pour le diagnostic des résistances des plasmodies humaines. Il s'agit des méthodes de génotypage (i.e. d'identification des variantes génétiques) réalisées sur l'ADN du parasite. Ces méthodes ont profité de l'essor de la biologie moléculaire et de la connaissance récente du génome de *P. falciparum* ^[69, 73]. Il s'agit de chercher les modifications des gènes du parasite impliqués dans sa résistance aux antipaludiques^[7].

II.4.6) Mécanisme de la résistance des antipaludiques

La connaissance des mécanismes de résistance va nous permettre le développement de nouvelles molécules qui diminueront la résistance, d'identifier les cibles de nouveaux antipaludiques et enfin d'identifier des marqueurs moléculaires pour la surveillance de la résistance aux antipaludiques. Les résistances aux médicaments se répartissent essentiellement en quatre catégories : l'élimination ou la séquestration du médicament, la détoxification, la mutation et/ou amplification des cibles ou réponse au stress basée sur le mécanisme de survie ^[74, 75], Cette altération d'enzymes clé qui sont des cibles d'antipaludiques, ou l'altération de l'accumulation de l'antipaludique dans le

parasite résultant d'une diminution d'entrée ou d'une augmentation de sortie (efflux Rapide) de la molécule, voire les deux^[70, 75, 76]. Des études ont mis en évidence le lien entre l'altération du pH et l'accumulation de chloroquine et aussi pour la doxycycline où la mécanisme de résistance est par Efflux (l'antibiotique est pompé hors de la bactérie dès qu'il y entre, mutation au niveau du ribosome bactérien et production d'enzyme qui détruisent l'antibiotique sont aussi les mécanisme par lesquelles les bactérie sont résistance à l'antibiotiques^[7]. Des données épidémiologiques, les modes d'action, les mécanismes de résistance et les marqueurs moléculaires de résistance sont présentés pour chaque antipaludique actuellement utilisé en fonction de leur mode d'action, les médicaments antipaludiques ont été principalement classés en trois groupes : quinolone, antifolate et dérivés de l'artémisinine^[70].

II.4.6.1) Perte du mécanisme d'accumulation d'un lysosomotrope.

❖ CHLOROQUINE.

Selon ce mécanisme, une des raisons pour laquelle *Plasmodium falciparum* devenu résistant, aux antipaludiques et même aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine en Asie du Sud-Est pourrait expliquer le phénomène de résistance aux antipaludiques est que les antipaludiques ne peuvent pas atteindre leurs cibles d'action à la suite d'un efflux actif de l'antipaludique hors du parasite^[4]. Au niveau de la membrane cytoplasmique de *P. falciparum* et de la membrane de la vacuole digestive on estime que plus de 100 protéines^[4] de transport seraient localisées. Parmi les transporteur, certains sont essentiellement impliqués dans le transport des médicaments antipaludiques, et dans la résistance aux antipaludiques, suite à l'altération du pH de vacuole digestive ou/et surexpression/mutation des protéines de transports^[69]. Ces transporteurs

sont groupée en deux superfamille, celle des DMT (drug /metabolite transporters), on a comme la protéine PfCRT (Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter), et à celle des ABC transporteurs (ATP-binding cassette), comme les protéines PfMDR1 (Plasmodium falciparum multidrug resistance protein 1), PfMRP1 (Plasmodium falciparum multidrug resistance-associated protein 1) et PfMRP2, Des mutations ponctuelles ou des amplifications géniques de ces gènes peuvent moduler le niveau de sensibilité de *P. falciparum* vis-à-vis des antipaludiques^[4]. Une nouvelle stratégie thérapeutique prometteuse est l'utilisation d'inhibiteurs de ces transporteuses.

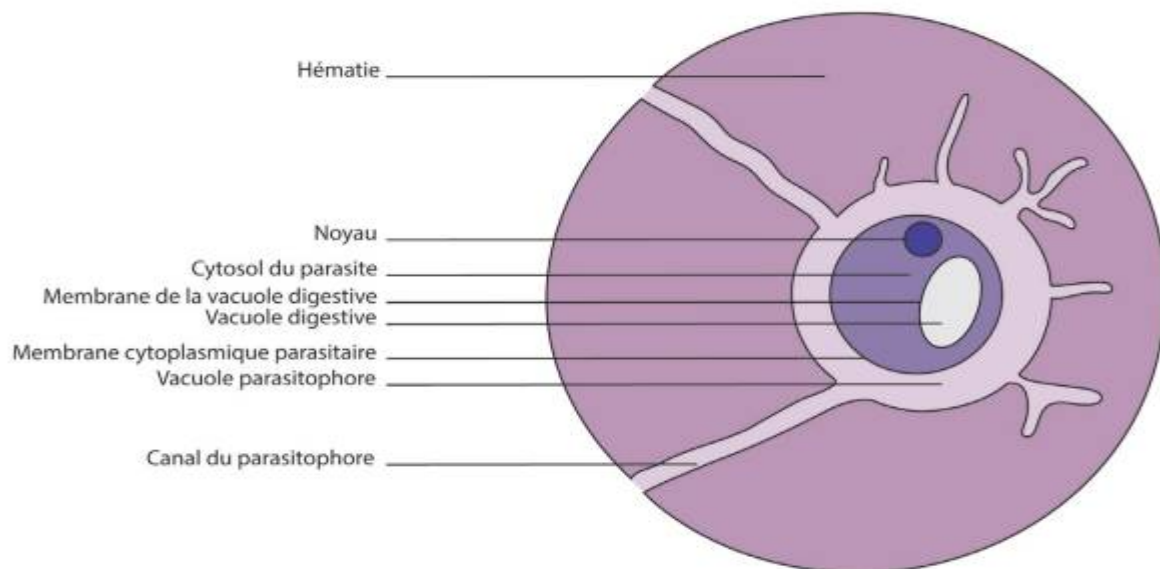


Figure 13 : Représentation schématique d'une hématie infectée par *P. falciparum*

A l'intérieur d'une vacuole parasitophore des hématies se localisé le parasite, une vacuole digestive acide est localisée à l'intérieur du cytosol parasitaire Celle-ci est le site de la digestion de l'hémoglobine de l'hôte mais aussi le site d'action d'un certain nombre d'antipaludiques^[4]

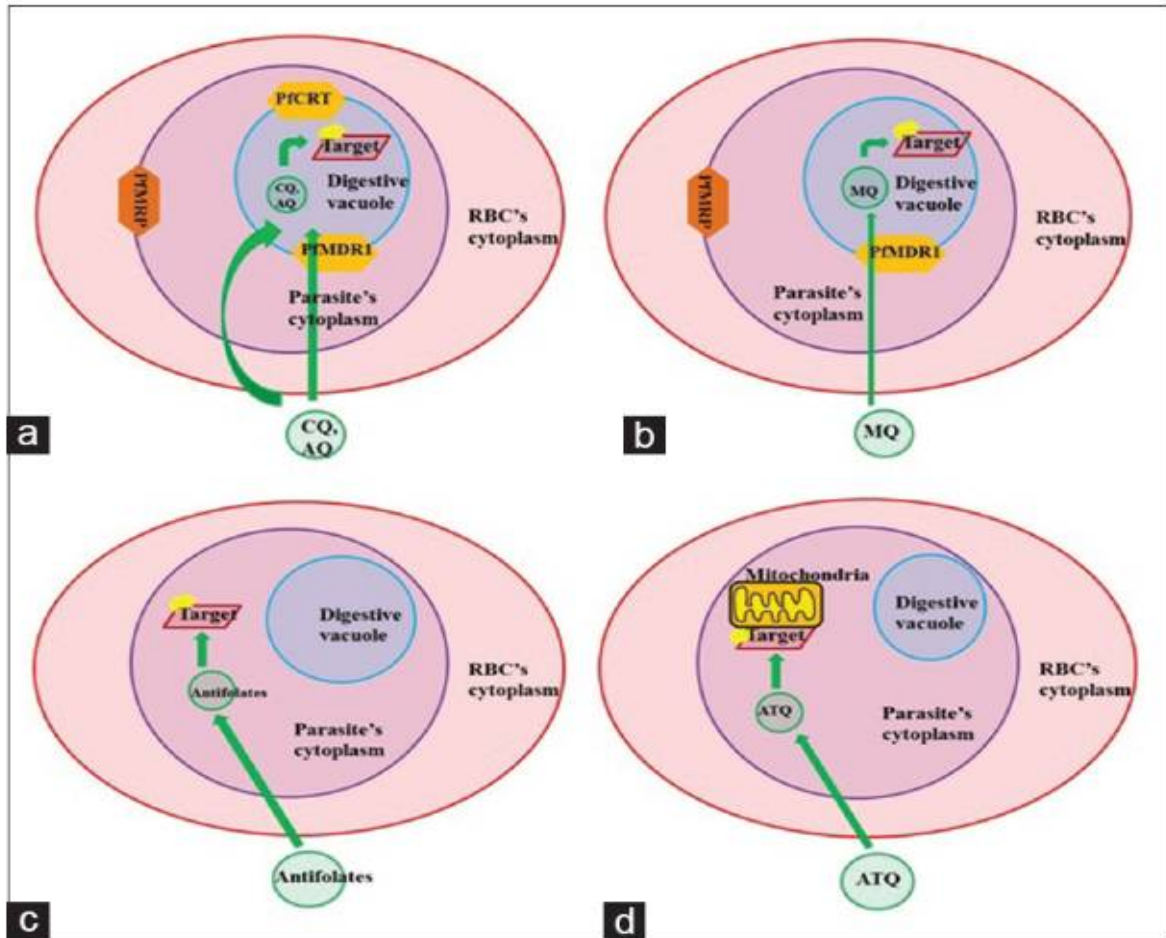


Figure 14: Modèle proposé pour le mécanisme et la localisation cible des médicaments antipaludiques (a et b)

Les 4-aminoquinolones telles que la chloroquine et l'amodiaquine et les dérivés d'alcool aminé tels que la méfloquine, la quinine se lie à la molécule β -hematin et inhibe la voie de détoxication de l'hème dans la vacuole digestive du parasite. (c) Les dérivés d'antifolate ciblent le gène de la dihydrofolate réductase-thymidylate synthase bifonctionnelle de Phdhps et Plasmodium falciparum impliqué dans la biosynthèse du folate dans le cytoplasme du parasite. (d) L'atovaquone se lie au cytochrome b et interfère avec le mécanisme de transport des électrons dans les mitochondries du parasite.^[70]

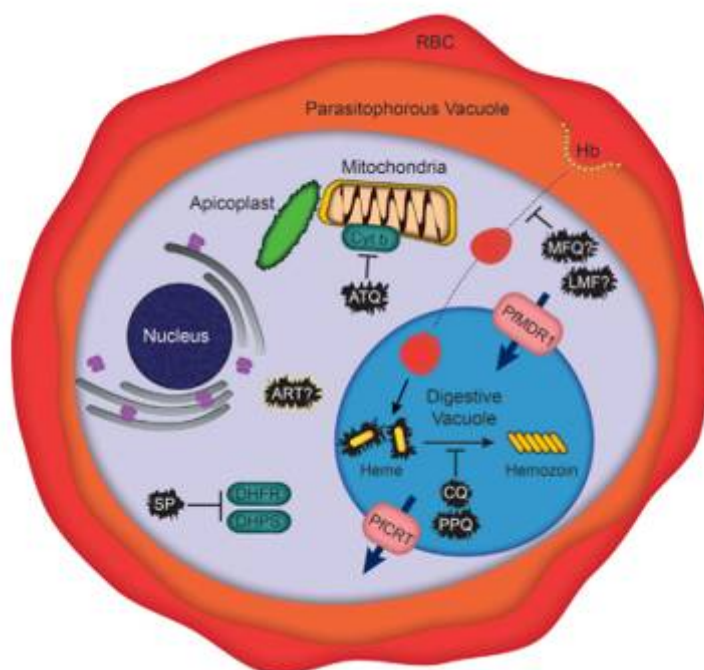


Figure 15 : Schéma d'un trophozoïte de *P. falciparum* indiquant la Cibles intracellulaires des principales classes d'antipaludéens et de médicaments Déterminants de la résistance. ^[74]

II.4.6.1.1) *Plasmodium falciparum* Chloroquine Resistance Transporter.

Transporteur de résistance à la chloroquine *Plasmodium falciparum*, ce gène *Pfcrt* est localisé dans le chromosome 7 elle appartient à la famille des transporteurs de type transporteur de résistance aux médicaments / métabolites et à la chloroquine^[77], elle présente 10 domaines transmembranaires (transmembrane Domain, TMD) couvrant la membrane vacuole digestive du parasite ^[4, 70]. Plusieurs études, comparant l'expression des allèles *PfCRT* sauvage et mutant. Ont montré que Certaines mutations du gène *PfCRT* ^[78] entraînent une modification de transport de la chloroquine, en traduisant par une diminution d'accumulation de la chloroquine dans la vacuole digestive, due à un efflux de la chloroquine^[33, 73] de la vacuole digestive vers le cytosol parasite

et d'une diminution d'interaction entre la chloroquine et l'hématine nécessaire à l'inhibition de la polymérisation de l'hème par la chloroquine due à une alcalinisation de la vacuole digestive [4, 78]. En raison d'une diminution de l'affinité pour chloroquine avec une activité de transport accrue dans les variantes résistantes. La variation de la protéine PfCRT influence la sensibilité aux antipaludiques et la résistance à la quinine, l'amodiaquine (AQ), pipéraquline et luméfantine [33, 70].

II.4.6.1.2) *Plasmodium falciparum* Multidrug Resistance Protein 1 ou P-glycoprotéine homologue 1.

La P-glycoprotéine homologue 1 (Pgh1) ou *PfMDR1*, (*Pfmdr1*) est situé sur le chromosome 5 et appartient à la superfamille des ABC transporteurs (*ATP-binding cassette*) Cette protéine est une protéine transmembranaire, localisée dans la membrane de la vacuole digestive du parasite semblable au PfCRT [4, 70]. Leurs fonctions restent très controversées Cette protéine semble impliquée dans le transport de certains antipaludiques, comme dans le transport de la méfloquine du cytosol parasitaire vers la vacuole digestive permettant l'accumulation de méfloquine dans la vacuole digestive Mais contrairement à la chloroquine, la cible pharmacologique de la méfloquine, le ribosome 80S impliqué dans la synthèse protéique de *P. falciparum*, est localisée dans cytosol^[4]. Des études ont montré que le polymorphisme, l'amplification / La surexpression du nombre de copies de *PfMDR1* est associée à la résistance à la méfloquine en Asie à divers antipaludéens et à l'émergence de parasites multirésistants.^[4, 70, 73, 78] Il a été rapporté que des mutations du gène *Pfmdr1* sont associées à la sensibilité de *P. falciparum* à certaines quinoléines, comme l'amodiaquine ou la luméfantine, MQ, à l'halofantrine, et à l'artémisinine [4, 70].

II.4.6.1.3) *Plasmodium falciparum* Multidrug Resistance-Associated Protéine.

Le gène *Plasmodium falciparum multidrug resistance-associated protéine* (*PfMRP*) est une protéine transmembranaire localisée dans la membrane cytoplasmique parasitaire, est une pompe qui expulse certains antipaludiques, comme la chloroquine et la quinine, hors du parasite, ainsi que la glutathionne, et elle appartient à la superfamille des ABC transporteurs^[70]. La suppression de cette protéine chez *P. falciparum* entraîne une accumulation de chloroquine et de quinine au niveau du cytosol parasitaire et une augmentation de sensibilité du parasite à la chloroquine, à la quinine, à la pipéraquline, à l'artémisinine et à la primaquine. Certaines mutations entraîneraient une augmentation de sensibilité à l'artémisinine, la méfloquine et la luméfantine. Ainsi, la variation de la réponse antipaludique à la résistance fait intervenir la PfMRP mais elle n'est pas impliquée dans la détermination de la résistance aux médicaments principalement^[4].

II.4.6.1.4) *Plasmodium falciparum* Sodium Hydrogen Exchanger

L'échangeur d'hydrogène sodique *Plasmodium falciparum* PfNHE1 est une protéine transmembranaire localisée dans la membrane plasmique du parasite qui contient un gène candidat *Pfnhe1* dans le chromosome, codant pour la protéine échangeuse d'hydrogène sodique (échangeur Na⁺ / H⁺ ou PfNHE) associée à la résistance à la quinine.^[70, 77] Une hypothèse suggère qu'au sein du parasite, il est impliqué dans l'efflux actif de protons pour maintenir le pH 7,4, en réponse à l'acidification par la glycolyse anaérobie, qui est la principale source d'énergie pour le parasite.^[70, 74] Dans le but de déterminer la résistance à

la quinine dans certaines régions et la résistance à la quinine également médiée par d'autres marqueurs génétiques tels que PfCRT, Pfmrd1 et Pfmrp, des recherches scientifiques ont montré que le polymorphisme répété dans le gène Pfnhe1 peut être utilisé comme marqueur génétique valide [7, 70].

II.4.6.2) Modification de la cible d'action d'un anti métabolite : anti folates et atovaquone

Plasmodium falciparum Bifunctional Dihydrofolate Reductase-Thymidylate Synthase plasmodium falciparum dihydrofolate réductase thymidylate synthase. Ce gène Pfdhfr-ts situé sur le chromosome 4 codant pour la protéine PfDHFR. Une enzyme bi fonctionnelle impliquée dans deux activités métaboliques principales du folate [70]: la biosynthèse du dTMP par l'activité de la thymidylate synthase et la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate par l'activité du dihydrofolate réductase. Le mécanisme du folate de l'enzyme PfDHFR inhibé par l'action de médicaments anti folates tels que la pyriméthamine et le cycloguanil, réduisant ainsi la production de pyrimidine pour la réplication de l'ADN [70]. Des recherches ont montré qu'une mutation ponctuelle dans la protéine PfDHFR est associées à la résistance de P. falciparum au cycloguanil [74].

II.4.6.2.1) Plasmodium falciparum Dihydropteroate Synthétase

Cette gène Pfdhps situé sur l'enzyme PfDHPS du chromosome 8 cette enzyme catalyse la réaction de l'acide p-aminobenzoïque (PABA) avec un dérivé de la ptérine dans la synthèse de dihydrofolate, un précurseur du folate qui est essentiel pour la synthèse de pyrimidine dans le parasite. Les sulfamides (sulfadoxine et dapsonne), qui agissent comme un analogue du PABA inhibe

cette action enzymatique catalytique (la synthèse de dihydrofolate)^[74]. Les mutations de la protéine PfDHPS sont liées à la résistance à la sulfadoxine chez *P. falciparum*, et une mutation ponctuelle dans les gènes *Pfdhfr* et *Pfdhps* est associée à la résistance de SP ou Fansidar (sulfadoxine+ pyriméthamine)^[7, 70, 73, 74].

II.4.6.2.2) Cytochrome B

Le gène du cytochrome b (*cytb*) est une sous-unité du complexe du cytochrome bc₁, qui catalyse le transfert d'électrons à travers la membrane mitochondriale interne pour maintenir le potentiel électrochimique de la membrane^[74]. C'est une protéine de la membrane interne mitochondriale du parasite appartenant à la famille des *cytb*. Une mutation dans un site de liaison de l'ubiquinol qui est une région hautement conservée de la protéine, est associée à une résistance à l'atovaquone, Une seule mutation dans le gène *cytb* associée à une résistance à l'atovaquone dans les isolats de champ de *P. falciparum*^[7, 70, 74, 77, 78].

La liste des différents marqueurs impliqués dans la résistance à la molécule antipaludéen se trouvent dans (figure 16)^[7, 74, 75]

Tableau I – Marqueurs moléculaires de résistance de <i>P. falciparum</i> selon les antipaludiques.			
Médicament	Marqueur de résistance		Niveau de validation
	Gène ou locus	Allèle associé à la résistance ou à la diminution de sensibilité	
Chloroquine	<i>pfcr1</i>	Lys76Thr	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfmrp</i>	His191Tyr et Ser437Ala	Association <i>in vitro</i>
Amodiaquine	<i>pfmdr1</i>	Asn86Tyr	Association <i>in vitro</i>
	<i>pfmrp</i>	His191Tyr et Ser437Ala	Association <i>in vitro</i>
Méfloquine	<i>pfmdr1</i>	Nombre de copie > 1	Association <i>in vivo</i>
Sulfadoxine-Pyriméthamine	<i>pfahfr</i>	Ser108Asn	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfahfr</i>	Triple mutation : Ser108Asn + Asn51Ile + Cys59Arg	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfahps</i>	Ala437Gly	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfahps</i>	Double mutation : Ala437Gly + Lys540Glu	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfahfr</i> + <i>pfahps</i>	Quintuple mutation : Ser108Asn (<i>ahfr</i>) + Asn51Ile (<i>ahfr</i>) + Cys59Arg (<i>ahfr</i>) + Ala437Gly (<i>ahps</i>) + Lys540Glu (<i>ahps</i>)	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfmrp</i>	Lys1466Arg	Association <i>in vivo</i>
Proguanil (cycloguanil)	<i>pfahfr</i>	Ser108Thr + Ala16Val	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfahfr</i>	Double/triple mutation : Ser108Asn + Asn51Ile et/ou + Cys59Arg	Association <i>in vivo</i>
Atovaquone	<i>pfcytb</i>	Tyr268Asn ou Tyr268Ser	Association <i>in vivo</i>
Luméfantine	<i>pfmdr1</i>	Asn86 & Nombre de copie > 1	Sélection d'allèle en cas d'échec thérapeutique
Quinine	<i>pfhse-1</i> (ms4760)	Nombre de motifs : DNNND > 2 ou NHNDNHNNDDD < 3	Association <i>in vitro</i>
	<i>pfmrp</i>	His191Tyr et Ser437Ala	Association <i>in vitro</i>
Doxycycline	<i>pfketQ</i>	Nombre de motif KYNNNN < 3	Association <i>in vitro</i>
	<i>pfketQ</i>	Nombre de copie > 1	Association <i>in vitro</i>
	<i>pfmdt</i>	Nombre de copie > 1	Association <i>in vitro</i>
Artéméthér	<i>pfserca</i>	Ser769Asn	Association <i>in vitro</i> en Guyane

Figure 16: Marqueurs impliqués dans la résistance à la molécule antipaludéenne.

II.4.7) Conséquences de la résistance aux antipaludiques.

Les échecs prophylactiques ou thérapeutiques dues à l'émergence et la diffusion de la résistance aux antipaludiques posent un sérieux problème de santé publique, elle entraîne une réémergence du paludisme s'accompagnant d'une augmentation de la transmission, de la morbidité, de la mortalité et elle a aussi augmenté le coût global de la maladie [79, 80].

Ces échecs prophylactiques / thérapeutiques entraînent un coût financier immédiat mais aussi un coût social par la perte de jours de travail pour des adultes et l'absentéisme scolaire des enfants ^[24, 70, 81]. Dans la région endémique est à l'origine d'une augmentation des admissions hospitalières pour paludisme grave.

Un traitement inefficace est à l'origine d'anémie qui rend les enfants plus fragiles et d'un portage accru de gamétocytes capables de disséminer la résistance. L'impact de la résistance aux antipaludiques peut également être illustré par la modification de la répartition des espèces^[16]. En Inde, le *P. falciparum* représente environ 40 % des cas de paludisme après l'extension de la résistance à la chloroquine, au lieu de 15 % habituellement décrit. Les recommandations en matière de prophylaxie pour les voyageurs ou pour les populations à risque sont devenues plus complexes.^[16]

II.7) Prescription des médicaments chimio prophylaxies antipaludéenne entre 1820 et 1980.

Depuis l'isolement en 1820 de la quinine, premier traitement efficace purifié chimiquement contre le paludisme, un certain nombre d'autres composés naturels et synthétiques aux propriétés prophylactiques ont été découverts entre 1820 et les années 1980. Cependant, avec le temps, les souches du parasite ont commencé à montrer des signes de résistance à ces médicaments, les rendant moins efficaces^[71], en conséquence, leur utilisation a cessé ou est limitée à des situations particulières. Parmi ce médicament on a :

Les drogues de schizontocide sont dans 2 catégories :

1). Ceux qui agissent rapidement, auxquels la résistance n'apparaît que lentement la quinine, la mépacrine, les 4-aminoquinoléines (les meilleures). Les doses des 4-aminoquinoléines utilisées par les travailleurs français sont plus élevées que celles utilisées par les anglo-saxons - par exemple, pour la prophylaxie à 100 mg tous les jours, et pour guérir 2100 mg pendant 5 jours.^[82]

La mépacrine (quinacrine) a été principalement utilisée pendant la Seconde Guerre mondiale dans les années 1930s comme prophylaxie ^[83], vendue sous le nom commercial Atabrin. La mépacrine elle-même n'est plus utilisée aujourd'hui en raison du risque élevé d'effets secondaires indésirables tels que la psychose toxique^[71]. La Chloroquine et La Mefloquine ont été développées dans les années 1940 et 1970 respectivement et l'apparition de leurs résistances en 1950 et 1986 respectivement, cependant les deux médicaments sont encore utilisés.^[71, 83]

2). Ceux qui agissent lentement, auxquels la résistance apparaît rapidement - le groupe anti-folinique (pyriméthamine, proguanil, cycloguanil)^[84] et le groupe anti-folique (sulfonamides et sulfones) (sulformdthoxine et sulfamétopyrazine, ou sulfaléne), la diaminodiphénylsulfone (DDS) et la diméthylamino-phénylsulfonyl (DADDS). Une résistance croisée partielle entre ces groupes a été trouvée^[82]. Diverses associations de ces médicaments ont été utilisées : 4-aminoquinoléines + 8-aminoquinoléines ; chloroquine + pyriméthamine ; chloroquine + primaquine + DDS ; antifoliques + antifoliniques.^[82-84]

Recommandation ancienne de traitement chimio prophylactique antipaludiques (**TABLEAU VIII B**) ^[42, 83, 85]

DCI	SPECILITE	DOSE adulte	COMMENTAIRE
SEULE			
PROGUANIL HCL	PALUDRINE [®] ; cp. 100mg	100-200mg chaque jour	Déconseiller en case de résistance
CHLORPROGUANIL HCL	LAPUDRIN [®] ; cp. 20mg	1 cp /semaine	Déconseiller en case de résistance
PYRMETHAMINE	DARAPRIM [®] ; cp. 25mg	1 cp /semaine	Déconseiller en case de résistance
Sel de chloroquine (phosphate, ou sulfate)	VARIOUS [®] ; cp. 100mg, 150mg, ou 300 mg	1 cp de 300mg / semaine ou 1 cp de 100mg pour 6 jours /semaine	À ne pas utiliser seule en cas de multirésistance
AMODIAQUINE HCL	CAMOQUINE [®] ; cp. 200mg	400mg 1 cp/semaine	À ne pas utiliser seule en cas de multirésistance
AMODIAQUINE	BASOQUINE [®] . Cp. 150mg, sirop 150mg/ml	450-600mg 1 fois / semaine	À ne pas utiliser toute seule en cas de multirésistance
CYCLOGUANIL	CAMOLAR [®] . inj. 140mg/ml	2,5 ml inj. IM une fois/ 3-4 mois	
EN ASSOCIATION			
PYRIMETHAMINE + DAPSONE	MALOPRIM [®] ; cp. 12.5mg +100mg	2 cp une semaine avant d'être exposer puis 1 cp /semaine	
PYRIMETHAMINE + CHLOROQUINE	DARACLOR [®] ; cp. 10mg + 150mg	1-2 cp une fois/ semaine	

Tableau VIII. B : Prescription ancien chimioprophylactique de paludisme

II.8) Prescription actuelle des médicaments chimio prophylaxies antipaludéenne

Médicaments antipaludéens utilisés en chimioprophylaxie.

II.8.1) Groupe 1 (table 6)

Adulte y compris femme enceinte : Chloroquine (Nivaquine® 100 mg) 1 cp/j Pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie ^[86]

Enfant : Chloroquine (Nivaquine® sirop 25mg/5ml, cp100mg) 1,5 mg/kg/j Pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie ^[30, 34]

II.8.2) Groupe 2 (table 7)

Adulte y compris femme enceinte :

✓ Chloroquine (Nivaquine® 100 mg) + proguanil (Paludrine® 100 mg) : 1 cp + 2 cp/j Savarine® : 1 cp/j. Au moins 24 heures avant le départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie ^[30, 67, 86].

✓ Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone®) : 1 cp/j Au moins 24 heures avant le départ, pendant le séjour et 1 semaine après avoir quitté la zone d'endémie (prescription limitée à 3 mois) peut être envisagé lors de la grossesse si nécessaire ^[30, 86]

Enfant

✓ Chloroquine + proguanil : cp 1,5 mg/kg/j + 3 mg/kg/j (séjour + 4 semaines après)^[22].

✓ Atovaquone : cp : 62,5 mg + proguanil 25 mg (Malarone enfants®) :

- 5 à 6 kg : ½ cp/j (hors autorisation de mise sur le marché [AMM])

- 7 à 10 kg : $\frac{3}{4}$ cp/j (hors AMM).
- 11 à 40 kg : 1 cp/10 kg/j (séjour + 1 semaine après) ^[34]

II.8.3) GROUPE 3 (table 8)

Adulte y compris femme enceinte

✓ Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone®) : 1 cp/j Au moins 24 heures avant le départ, pendant le séjour et 1 semaine après avoir quitté la zone d'endémie ; peut être envisagé lors de la grossesse si nécessaire ^[21, 86]

✓ Méfloquine 250 mg (Lariam®) 1^{ère} prise 10 jours avant le départ et 2^{ème} prise 3 jours avant le départ. Les prises suivantes se feront toutes les semaines à jour fixe. La dernière prise aura lieu au moins 3 semaines après le retour de la zone d'endémie ^[21, 34, 87].

✓ Doxycycline 100 mg/j Au moins 24 heures avant le départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie ^[21]. (Administration à éviter pendant le 1er trimestre de la grossesse par mesure de précaution et contre indiquée pendant les 2e et 3^e trimestres (coloration en jaune dents de lait du futur enfant) ^[34, 86, 87]

Enfant

✓ Atovaquone 62,5 mg + proguanil 25 mg (Malarone enfants®) ^[22]

- + 5 à 6 kg : $\frac{1}{2}$ cp/j (hors AMM).
- + 7 à 10 kg : $\frac{3}{4}$ cp/j (hors AMM).
- + 11 à 40 kg : 1 cp/10 kg/j (séjour + 1 semaine après) ^[86].
- + > 15 kg : méfloquine (Lariam®) 5 mg/kg/semaine (10 j avant + séjour + 3 semaines après) ^[1, 67].

❖ Avec un âge supérieur à 8 ans : Doxycycline

- < 40 kg : 50 mg/j^[86].
- > 40 kg : 100 mg/ (séjour + 4 semaines après)^[30, 34]

L'indication chimioprophylactique chez les voyages en l'Afrique subsaharienne (zone endémie) est très important. Quel que soit la durée de séjour et la condition de séjour, soit le type de séjour. Qui peut être : Toutes les durées, avec nuits en zone urbaine, moins que un mois avec les nuits en milieu rural, plus qu'un mois avec Les nuits en milieu rural, ou des Expatriés et les voyages de longue durée il est nécessaire d'insister sur chimioprophylaxie associé à la protection contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire, etc) le séjour en zone tropicale doit être signalé en cas de fièvre^[1, 22, 88]



***CHAPITRE III : ASSOCIATION DES
MEDICAMENTS PROPHYLACTIQUE
ET LES INTERACTIONS
MEDICAMENTEUSE ;***



Chapitre III : Association des médicaments prophylactique et les interactions médicamenteuse ;

III.1) Associations médicamenteuse recommande en chimioprophylaxie

❖ **CHLOROQUINE +PROGUANI** : SAVARINE® ; cp. Pell. 100 mg/200 mg^[22]
avec une demi-vie de 12 à 15 heures^[30]

➤ **Indication** : cet association est utilisé en prophylaxie du paludisme ^[38], en zone de résistance modérée à la chloroquine et au cycloguanil.

➤ **Contre-indications** : L'association de chloroquine et proguanil est contre indiquer chez les sujet présentant ; des hypersensibilités à ces molécule ou l'un de ces molécules, un âge inférieur à 15 ans ou poids inférieur à 50 kg et une rétinopathie ^[30]

➤ **Effet indésirable** : L'association chloroquine-proguanil peut provoquer des éruptions cutanées, du prurit, des convulsions nausées, des diarrhées, vertiges et des aptes ^[6]

➤ **Précautions d'emploi** : la chloroquine et le proguanil nécessitent une vigilance accrue en cas d'emploi chez les insuffisants rénaux et hépatiques. ^[30]

III.1.2) Atovaquone + Proguanil

❖ **ATOVAQUONE + PROGUANIL** : MALARONE ENFANT® + G, MALARONE ADULTE® + G ; Cp. Pell. 62, 5 mg/25 mg, Cp. Pell. 250 mg/100 mg^[22].

- ❖ **Propriété pharmacologique** : cette association a une demi- vi de 12 à 15 heures^[22], et doit être prise au cours d'un repas pour améliorer la biodisponibilité de l'atovaquone, l'atovaquone est éliminé par voie biliaire et celle-ci ne présente aucune métabolique contrairement à la proguanil dont le cycloguanil responsable de l'activité pharmacologique et aussi le proguanil et ses métabolites sont éliminés par voie urinaire.^[34, 89]
- ❖ **Spectre d'activité** : le *P. falciparum*, y compris chloroquinorésistance est sensible à cette molécule ^[30, 34]
- ❖ **Indication** : cette association est indiqué en prophylaxie du paludisme en zone de résistance modérée, de multirésistance ou à forte prévalence de chloroquino-résistance et en traitement du Paludisme de forme non compliquée sans vomissements. ^[34, 49, 56]
- ❖ **Contre-indications** : cette association est contre indiqué en cas d'hypersensibilités connues pour chacune des molécules, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)^[34, 55]
- ❖ **Effets indésirables** : l'utilisation de cette association en chimioprophylaxie entraîne peu d'effets indésirables comme la réaction le plus souvent rencontrée à la posologie de l'ordonnance est l'intolérance gastrique modérée en début de traitement. De rares réactions cutanées et pertes de cheveux ont été rapportées, ainsi que des aphtes, voire d'exceptionnelles stomatites (Troubles digestifs) ^[22, 34]

- ❖ **Précaution d'emploi** : Cette association est à éviter lors de l'allaitement, de même, aucune donnée concernant sa sécurité d'emploi pendant la grossesse n'est disponible, l'utilisation d'atovaquone/ proguanil ne doit être envisagée chez la femme enceinte qu'après avoir évalué le bénéfice du traitement pour la mère par rapport au risque potentiel encouru par le fœtus. [22, 89]
- ❖ **Modalités d'administration** : on l'administre par voie orale au cours d'un repas riche en graisses ou avec un laitage. Le comprimé est écrasable. La prise doit être renouvelée en cas de vomissements apparaissant dans l'heure [22, 30]

III.2) Intérêts de ces associations

Il est souvent recommandé d'associer différentes molécules antipaludéennes utiliser soit en prophylaxie ou traitement curative, afin de lutter contre le développement de résistances [30, 72]. Des associations fixes sont commercialisées avec un but de faciliter les prises et d'assurer la meilleure observance possible et indispensable pour garantir une prise en charge efficace. Dans un objectif de prophylaxie, il sera systématiquement conseillé aux patients d'associer des moyens répulsifs efficaces à la prise de médicaments antipaludiques [16, 89].

Les associations des antipaludiques sont utilisées soit :

- ⇒ Pour réaliser une synergie du type addition ou de type potentialisation, ceci surtout dans le traitement des accès aigus ;
- ⇒ Pour prévenir la sélection de souches résistantes, aussi bien chez un individu que dans une population, surtout en emploi prophylactique et sans que soit alors nécessaire ;

⇒ Pour agir sur deux stades différents du cycle parasitaire en employant un schizontocide tissulaire et un schizontocide sanguin. Cette double action permet une prophylaxie causale ou une cure radicale des infections à *P. vivax* et à *P. ovale* ^[90] .

III.3) Principales interactions médicamenteuses des médicaments antipaludéens.

Les principales interactions médicamenteuses des médicaments antipaludéens chimioprophylactique se trouvent dans le tableau IX. ^[16, 30, 34]

Médicaments	Contre-indication/déconseillé	Précautions d'emploi/à prendre en compte
Chloroquine	Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (citalopram, l'escitalopram et la dompéridone)	Topiques gastro-intestinaux (anti-acides) (diminution d'absorption chloroquine) Ciclosporine (augmentation de la ciclosporinémie)
Quinine	contre-indiquée avec l'astémizole ou la méfloquine. Voir méfloquine	
Méfloquine	--Contre-indique + Acide valproïque (effet pro convulsivant de la méfloquine ^[16] et augmentation du métabolisme de l'acide valproïque) + Quinine, respecter un minimum de 12 heures entre la fin de l'administration intraveineuse de quinine et le début de l'administration de méfloquine il existe	Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes Médicaments bradycardisants (bêtabloquant). Médicaments abaissant le seuil épileptogène Les vaccinations par germes vivants atténués devront être réalisées au moins trois jours avant la prise de méfloquine

	un risque de majoration d'apparition de crise convulsive si ces médicaments sont pris simultanément	
Luméfantine + arthéméter	Médicaments métabolisés par CYP2D6 Médicaments allongement de torsade de pointes, Puissant inducteur CYP3A4 (rifampicine)	Inducteur CYP3A4 (névirapine, éfavirenz), inhibiteur CYP3A4 (ritonavir)
Pipéraquine + dihydroartémisinine	Médicaments connus pour augmenter l'espace QTc	Inducteur CYP3A4 (rifampicine) et inhibiteur CYP3A4 (ritonavir)
Atovaquone + proguanil	Métoclopramide : diminution de 50 % des concentrations plasmatiques d'atovaquone (changer d'antiémétique) Association déconseillée Inducteurs enzymatiques Rifampicine, rifabutine, éfavirenz, ritonavir et inhibiteurs de protéases boostés : diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone ^[22]	Indinavir : diminution de la concentration minimale de l'indinavir Warfarine : potentialisation de l'effet de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques (surveillance de l' <i>international normalized ratio</i> [INR] et adaptation de la posologie de l'anticoagulant) À prendre en compte Tétracycline : diminution des concentrations plasmatiques de l'atovaquone ^[22]
Doxycycline	Rétinoïdes (risque hypertension intracrânienne) est contre indiqe	Ca ²⁺ , Fe ²⁺ , didanosine et agents antidiarrhéiques diminue l'absorption de la tétracycline. Les inducteurs de métabolisme enzymatique, diurétiques, méthoxyflurane (effet néphrotique), insuline, contraceptifs oraux et les AVK.

Tableau IX: Principales interactions des médicaments antipaludéens chimioprophylactique



***CHAPITRE IV :
PERSPECTIVES D'AVENIR.***



CHAPITRE IV : Perspectives d'avenir.

IV.1) Immunité naturelle de paludisme.

La concentration de la mortalité et de la morbidité sévère liée au paludisme seulement chez les petits enfant et la complication clinique de paludisme seulement chez les voyageurs dans les zones d'endémie palustre, principalement en Afrique subsaharienne, est généralement acceptée comme preuve qu'une exposition répétée et prolongée aux parasites Plasmodium par les piqûres de moustiques infectés peut conduire à une protection clinique substantielle contre la maladie, mais une infection continue du stade sanguin.^[23] Les anticorps agissent sur les stades sanguins des parasites pour inhiber la réplication et la présentation de l'antigène a lieu à différents stades du cycle de vie du parasite et les cellules T régulent à la fois les stades hépatique et sanguin de l'infection ^[23].

L'immunité acquise vis-à-vis du paludisme est lente et incomplète chez l'Homme on parle de prémunition plutôt qu'immunisation et les défenses immunitaires naturelles ne permettent pas d'éliminer la parasite qui persiste au longtemp à une faible concentration mais permettent un contrôle^[91]. Dans un zone endémie, pendant les trois première mois les enfants nés de mères immunisée, porte des défenses maternelles, et restent relativement résistants au paludisme^[91]. Après la perte des anticorps maternels, ils sont soumis aux manifestations graves de la maladie qui constitue à la fin de la première une année, sinon la cause majeure de mortalité^[91]. L'immunité est perdue régulièrement après qu'un individu quitte une zone endémique ou dans une population dont la transmission diminue ^[23].

IV.1.2) Immunité acquise naturellement contre le paludisme à *P. falciparum*

La corrélation du paludisme à *p. falciparum* entre l'âge et la sensibilité au paludisme dans les zones d'endémie reflète presque certainement l'acquisition naturelle d'une immunité protectrice en réponse à une exposition régulière aux parasites de *p. falciparum* ^[13]. Des preuves de longue date suggèrent que cette protection acquise contre le paludisme à la suite d'une exposition naturelle aux parasites de *p. falciparum* est largement médiée par les IgG ^[12], en raison de l'effet dramatique du transfert passif des IgG des adultes cliniquement immuns aux enfants gravement atteints de paludisme à *p. falciparum* ^[13]. Un ensemble de preuves plus récent, mais en croissance rapide, indique clairement l'acquisition séquentielle d'anticorps dirigés contre les sous-types de *pfemp1* ^[23].

Les antigènes variante de surface en clonage codés par les parasites (VSA) sont présents à la surface des érythrocytes infectés en tant que cible principale des IGg protectrices sont organisées en familles, dont la plus connue est la sévérité du paludisme (le phénotype VSA_{sm}), lié à la protéine membranaire érythrocytaire *p. falciparum* 1 (*pfemp1*)^[12]. Ils sont situés dans les structures dites de bouton sur la surface des érythrocytes infectés et assurent la médiation de la caractéristique adhésion d'érythrocytes infectés par des stades de développement matures (trophozoïtes et schizontes) à une gamme de récepteurs dans le système vasculaire de l'hôte.

IV.1.3) Rôle des IgG spécifiques du *vsa* dans la détermination de la sensibilité et de la gravité du paludisme.

Par la suite, plusieurs études ont montré que les érythrocytes infectés isolés d'enfants semi-immuns expriment du VSA auquel le patient n'a pas d'IgG

préexistante, même si des niveaux élevés d'IgG avec une spécificité pour d'autres VSA sont souvent trouvés^[13, 92]. Et que le système immunitaire réagit à un épisode clinique de maladie en montant une réponse anticorps avec une spécificité pour le VSA exprimée par les parasites qui le provoquent^[12]. L'expression du VSA in vivo est modulée par la durée d'exposition au parasite confirme la preuve que l'immunité spécifique au VSA est de importance majeure dans la protection clinique acquise naturellement^[13].

Les parasites isolés d'individus avec une immunité préexistante limitée, ont tendance à exprimer un sous-ensemble restreint de VSA qui sont similaires à ceux exprimés par les patients atteints de paludisme grave et qui pour cette raison est souvent appelé VSA_{SM} (VAS fréquent et hautement reconnu)^[13]. En revanche, les parasites isolés de personnes semi-immunes ont tendance à exprimer d'autres VSA (VSA_{UM}) (VSA moins fréquents et mal reconnus), souvent trouvés chez les personnes atteintes de paludisme simple ou d'infection asymptomatique^[12, 13]. L'autre résultat cohérent de ces études est que l'IgG spécifique au VSA_{SM} est acquise plus tôt que l'IgG spécifique au VSA_{UM}, cela suggère à son tour que les parasites exprimant VSA_{SM} dominent les infections chez les individus non immuns, une hypothèse qui est supportée par des preuves expérimentales récentes. Ces résultats, et l'observation selon laquelle VSA_{SM} montrent moins de variation inter clonale, géographique et lesquelles l'immunité contre le paludisme grave à *P. falciparum* se développe beaucoup plus rapidement que l'immunité contre les maladies non compliquées et parasitémie asymptomatique^[12, 13, 92].

IV.2) Vaccination de paludisme

Vaccins contre le paludisme

Les vaccins à sous-unités de paludisme sont conçus pour fournir une immunité contre les protéines exposées aux étapes critiques du cycle de vie [23, 38]. Principes Vers 1910, les frères Sargent en Algérie et Celli en Italie, sans succès tentèrent une vaccination contre le paludisme à partir de sporozoïtes. En 1941, le caractère immunogène des sporozoïtes tués chez les oiseaux a été démontré par Mulligan aux Indes. Fut essayé aux U.S.A en 1946, un vaccin contre le *Plasmodium vivax*. En 1973, Clyde démontra une élévation des anticorps spécifiques après injection chez des volontaires de plusieurs millions de sporozoïtes irradié. Plus récemment, des progrès considérables dans la connaissance de la biologie du parasite facilités par les possibilités de culture de *Plasmodium falciparum* in vitro sur permis d'abord de mieux cerner les différents paramètres conditionnant une éventuelle vaccination, puis entré dans la voie de la réalisation^[91].

IV.2.1) Intérêt d'un vaccin contre le paludisme

Dans le contexte actuel, un vaccin antipaludique aurait de nombreux avantages

➤ un vaccin antipaludique prometteur, un outil complémentaire de lutte contre le paludisme qui pourrait sauver la vie de milliers d'enfants^[93], Il compléterait les moyens de lutte qui ne permettent et ne permettront probablement pas de contrôler le paludisme dans les zones de forte endémie et dont l'efficacité est diminuée par l'extension des résistances des vecteurs aux insecticides, et de *P. falciparum* et de *P. vivax* aux antipaludiques^[94].

➤ l'administration d'un vaccin est moins contraignante que la mise à disposition immédiate de médicaments efficaces pour la prise en charge des cas dans les régions les plus reculées ou l'observance de la prise régulière d'une chimioprophylaxie ^[94].

Par ailleurs, la mise en œuvre d'une stratégie vaccinale contre le paludisme bénéficierait de différents facteurs :

➤ Délivrance efficace de vaccins à une proportion importante d'enfants vivant en zones d'endémie palustre pourrait être assuré par le programme élargi de vaccination, qui pourrait servir pour délivrer un vaccin antipaludique et

➤ Pour les pays les plus pauvres, tous les enfants n'ont pas d'accès égal à des professionnels de santé et à des établissements sanitaires en cas de maladie grave, la mise en place d'un vaccin suppose une infrastructure importante avec le soutien de la communauté internationale, notamment les États membres les plus riches. La fourniture gratuite de tels vaccins serait une approche équitable pour le contrôle du paludisme ^[93, 94].

Ces avantages potentiels rendent les vaccins particulièrement attractifs. Ils pourraient devenir le principal moyen de protection contre le paludisme des habitants de nombreuses régions d'endémie mais aussi des voyageurs et des militaires en opération dans

IV.2.2) Éléments qui ont des effets en réalisation de la vaccination contre le paludisme.

La multiplicité et Variable des Antigènes Plasmodiaux, Sélection des fractions antigéniques candidats et les adjuvants utilisés sont des éléments problématique pour réaliser la vaccination du paludisme^[95].

IV.2.2.1) Multiplicité et variable des antigènes plasmodiaux

Les Plasmodium constituant une mosaïque antigénique extrêmement complexe ^[96]. Par exemple le *P. falciparum*, le nombre de fractions d'antigène somatiques aux stades évolutifs (mérozoïtes) est probablement voisin de 2 000^[95]. Considérant l'antigène pfemp1 qui est impliqué dans le phénomène de cyto-adhérence des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire est caractérisé par une grande variabilité, taux élevé de son variation antigénique et par l'existence d'un grand nombre de copies de son gène dans le génome de *P. falciparum* qui complique la mise au point de vaccin^[94]. Et aussi A cette multiplicité des antigènes plasmodiaux s'ajoutent leur complexité et surtout leur variabilité ^[96]. La plupart de ces antigènes varient d'abord selon : les espèces plasmodiales (certains antigènes sont modifiés d'une souche parasitaire à l'autre pour une espèce plasmodiale donnée), le cycle évolutif du parasite (antigènes «stage specific»), et aussi l'évolution dans le temps.^[95] Cette dernière constitue l'un des mécanismes d'échappement des Plasmodium à la réponse immunitaire, dans des données scientifiques on a trouvé que la mosaïque antigénique plasmodiale comprend des épitopes dominants, exprimant le plus souvent à la surface des hématies parasitées, et contre ceux qui sont évidemment dirigés en priorité la réponse immunitaire spécifique. Sous l'effet de cette immunité, tous les parasites possédant ces antigènes dominants sont progressivement éliminés, au profit d'autres variantes antigéniques dont les épitopes dominants sont d'un autre type. S'amorce alors une véritable course-poursuite contre les variantes dont chaque génération échappe évidemment à une réponse immune dirigée contre la génération précédente. Ce mécanisme peut, a posteriori, expliquer l'échec de certains essais vaccinaux. Il est de même pour les véritables processus de compétition qui interviennent entre différents antigènes ^[95].

IV.2.2.2) Sélection des fractions antigéniques candidats

En réalité, la difficulté majeure est de sélection, parmi une multitude d'antigènes plasmodiaux, des fractions candidats à une éventuelle utilisation vaccinale. Les difficultés d'évaluation expérimentaire chez l'homme, l'absence de modèle animal pertinent et l'absence de la corrélation immunologique de protection.^[94, 95]

IV.2.2.3) Adjuvants utilisés.

Leur rôle le plus connu est d'augmenter quantitativement la réponse aux injections vaccinales mais ils peuvent aussi profondément transformer qualitativement cette réponse. Certains de ces adjuvants modifient en effet l'isotypie des anticorps intervenant dans une immunité à médiation humorale ou altèrent la spécificité de cette réponse humorale. D'autres (*Brucella abortus*) peuvent favoriser une réponse de type TH1, associée à une immunité à médiation cellulaire^[95, 97].

IV.3) Différent type des vaccins antipaludéenne à l'étude

Le vaccin antipaludéen est classé selon le stade d'évolution de parasite :

IV.3.1) Vaccins ciblant les stades pré-érythrocytaires (Vaccin antispozoïte).

C'est ici que le progrès dans les connaissances a été le plus sensible et que l'utilisation concrète d'un vaccin paraît la plus proche. la vaccination antispozoïte visent à générer des réponses immunitaires qui neutralisent la capacité de parasite à envahir ou de se développer dans les hépatocytes en empêchant toute libération de mérozoïtes dans le sang^[98]. Cet effet protectrice commence dès le moment de la piqûre infestant ou dès les premières étapes de la

multiplication plasmodiale intrahépatique^[99], il sera donc précieuse pour les voyageurs ou pour les expatriés n'ayant jamais été en contact avec le paludisme. En revanche, son intérêt est illusoire pour des sujets vivants en zones d'endémie qui ont été déjà plus ou moins anciennement et massivement infestés ^[95]. Un vaccin au stade pré-érythrocytaire qui confère une immunité stérilisante, largement diffusée dans une région où le paludisme est endémique, devrait réduire logiquement la transmission du paludisme et réduisent considérablement la charge de les mérozoïtes sortant du foie ^[98-101] donc générant un grand impact sur la santé public, comme d'autres interventions partiellement efficaces contre le paludisme (moustiquaires imprégnées d'insecticide, pharmacothérapie intermittente) ^[98]

IV.3.2) Vaccins ciblant les stades sanguins asexués (Vaccin antimerozoïtes)

Le vaccin contre les stades érythrocytaires asexués viserait soit à empêcher l'invasion des hématies et donc contrôler les densités plasmodiales circulantes, ou/et à empêcher l'évolution des infections vers les formes cliniques et potentiellement empêchant la gravité de la maladie ^[94, 98, 99]. La principale cible de ce vaccin est le mérozoïte, la forme du parasite qui est libérée par les schizontes hépatocytaires ou érythrocytaires qui ont la capacité d'envahir les hématies. On retrouve dans le sang des sujets impaludés un grand nombre des anticorps dirigés contre les protéines du stade érythrocytaire (antigènes somatiques ou métaboliques (exo antigènes)) du parasite et contrôlé la surface des hématies infectées qui comportent des fois des antigènes de surface des mérozoïtes ^[91, 102]. Les anticorps neutralisants peuvent inactiver les mérozoïtes avant l'invasion, ou engager des mécanismes effecteurs cytotoxiques dépendants

des anticorps contre les antigènes paludéens cibles exprimés sur les membranes des globules rouges infectés par le schizonte^[102]. Ces antigènes sont généralement soumis à des variations antigéniques importantes et / ou structurellement complexes et donc a plupart des vaccins candidats basés sur ces stades ne ciblent qu'une partie de la protéine native ^[98, 99]. L'existence de ce grand variation et complexité antigénique et aussi l'existence d'un grand nombre de copies de son gène dans le génome de *P. falciparum* rendre l'évaluation expérimentale chez l'homme très difficulté et donc compliquent la mise au point de ces vaccins et qui n'ont jusqu'ici abouti qu'à des échecs ^[94, 95].

IV.3.3) Vaccins anti gamétocytes (Vaccin ciblant les Stades sexuels)

Les vaccins bloquant la transmission dépendent des anticorps humains et du complément absorbés par les moustiques sonner un repas de sang. Au sein du moustique, les antigènes de surface des parasites au stade sexuel ou les sites de liaison des intestins du moustique peuvent être ciblés pour empêcher le développement réussi de sporozoïtes infectieux ^[98, 99]. Ce type de vaccin n'empêcherait pas la maladie chez une personne vaccinée ^[95, 99]. S'il est efficace, un tel vaccin qui son efficacité n'a encore jamais été évaluée chez des populations vivant en zone d'endémie pourrait être particulièrement utile dans les zones d'intensité de transmission faible à modérée^[98]. En termes de santé publique, ce type de vaccins doit être considéré au niveau de la communauté et non pas d'un individu. En effet, Ils ne peuvent empêcher ni l'infestation, ni la multiplication parasitaire, hépatique ou sanguine, ni la survenue des symptômes du paludisme (vaccins altruistes), en revanche, ils visent à interrompraient la transmission ou encore de vaccins pour l'anophèle et non pas de vaccins pour l'homme. ^[94, 95, 98]

IV.4) Vacciner l'Afrique contre le paludisme un vaccin à l'épreuve

Vaccin en développement tardif

Actuellement, aucun vaccin antipaludique n'est enregistré contre cette maladie parasitaires de l'homme malgré les efforts et des dépenses financier^[16, 98]. Un grand nombre de candidats vaccins contre le paludisme ont été testés en phase préclinique et essais cliniques de phase I et II^[103], mais seulement le RTS,S est le plus avancer en cours de développement où son grand essai de phase III mené dans 11 sites à travers sept pays d'Afrique subsaharienne.^[98] Le RTS,S est un vaccin dirigé contre les sporozoïtes consistait en sporozoïtes irradiés^[99].

Le RTS, S. développé et testé par GlaxoSmithKline Biologicals (GlaxoSmithKline), le Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), les Programmes for Appropriate Technology in Health (PATH) partenaires universitaires dans une collaboration qui a duré plusieurs années est de loin le principal candidat de synthèse^[98]. Le vaccin est basé sur la protéine circumsporozoïte (CS) de *P. falciparum*^[104], une protéine importante de surface des sporozoïtes qui contient des épitopes de cellules B et T^[94, 100]. cette protéine CS subit une modification confirmative importante lorsqu'elle passe du moustique à l'hôte mammifère permettant la motilité et l'invasion des hépatocytes^[98]. RTS, S consiste en une construction protéique de particules de type virus chimérique exprimant 19 répétitions NANP de la région centrale et de la région flanquant C-terminale entière fusionnées à l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg), et ce vaccin est produit en utilisant la technologie de l'ADN recombinant qui utilise un processus de fermentation de *Saccharomyces cerevisiae*.^[96, 100, 105] Un processus de fabrication global qui est

similaire à celui utilisé pour la production du vaccin commercial HBsAg. La protéine de fusion est co-exprimée avec HBsAg donnant un produit qui est composé de protéine de fusion CS-HBsAg et HBsAg dans un rapport d'environ 1: 3.^[98]

En 2016, un programme conçu en consultation avec l'OMS pour démontrer que le RTS, S vaccin peut fournir une protection durable et significative contre le paludisme clinique, y compris le paludisme grave, chez les jeunes enfants et les nourrissons lorsqu'il est administré via le programme élargi de vaccination (EPI)^[98]. Une série d'essais cliniques pivots menés au WRAIR qui ont incorporé un défi expérimental de sporozoïte du paludisme ont démontré une exigence absolue pour l'adjuvantation de RTS, S avec une formulation contenant le récepteur Toll-like (TLR) ^[98, 106]. Deux formulations adjuvantes (ASO2 et ASO1) apparentées ont été étudiées par la suite au cours de la phase II, ASO2 dans laquelle les immunostimulants sont combinés avec une émulsion huile dans l'eau et ASO1, dans laquelle les immunostimulants sont combinés avec des liposomes. Sur la base d'une immunogénicité supérieure, d'un profil de sécurité équivalent et d'une tendance vers une meilleure efficacité, la formulation ASO1 a finalement été sélectionnée pour la phase III ^[97, 98, 104].

Le RTS, S induit des réponses immunitaires chez l'homme qui sont censées protéger contre l'infection par les sporozoïtes du paludisme. Il s'agit notamment de niveaux élevés des anticorps contre le CS capables d'inhiber l'infection des sporozoïtes des cellules hépatiques in vitro. Il induit également des réponses CMI contre CS qui ont été montrées dans de nombreux modèles animaux comme associées à la protection. Le vaccin induit également des niveaux très élevés d'anticorps contre l'HBsAg.^[98, 100, 104]

Le vaccin RTS, S / AS01 est une construction hybride de l'antigène de surface de l'hépatite B fusionné avec un antigène recombinant dérivé d'une partie de la protéine circumsporozoïte (La couche protéique du sporozoïte).^[38, 98, 100] Les clés du succès du vaccin sont la nature polymérique immunogène des particules RTS, S et l'adjuvant breveté AS01^[105] dans le premier grand essai d'efficacité en double aveugle mené au Mozambique ^[16] Le vaccin est généralement bien toléré et immunogène dans tous les groupes d'âge et présente un profil de sécurité acceptable. ^[98, 104].

Pour le développement d'un vaccin contre le stade sanguin, les travaux sont concentrés sur les différents antigènes de surface des mérozoïtes (MSP1, MSP2, MSP3), l'antigène de surface érythrocytaire infecté par l'anneau (RESA) et les protéines associées à la rhoptries et la vacuole parasitophore. Des vaccins bloquant la transmission dirigée contre les gamétocytes de *P. falciparum* et des vaccins contre les sporozoïtes de *P. vivax* sont également en cours de développement ^[16, 98]

IV.4.1) Mise en œuvre efficace du programme RTS, S / AS01 de lutte contre le paludisme en Afrique subsaharienne :

Le programme de mise en œuvre du vaccin contre le paludisme, coordonné par l'Organisation mondiale de la santé, visait à lancer le déploiement du vaccin contre le paludisme RTS, S / AS01 dans 3 pays d'Afrique subsaharienne en 2018 (Malawi, Ghana et Kenya)^[93, 106]. L'essai antipaludique RTS,S a pour objectif de réduire le nombre de décès chez les enfants, de favoriser le recours systématique à la vaccination, notamment en examinant que les parents amènent leurs enfants à temps pour recevoir les quatre doses nécessaires, et d'évaluer la sécurité du vaccin dans le contexte d'une vaccination systématique pour l'avenir^[93, 106].

Avec une mise en œuvre sous-optimale, les études ont suggéré que la mise en œuvre efficace du programme de vaccination antipaludique nécessite une attention particulière au contexte socioculturel de chaque communauté. L'acceptation et l'absorption du vaccin antipaludique RTS, S / AS01 peuvent être considérablement améliorées si les perceptions des soignants sur les vaccins et leur importance sont suffisamment affinées. Pour y parvenir, la participation de la communauté et la fourniture d'informations adéquates sous une forme acceptable via des canaux de communication fiables semblent impératives^[93, 106].

IV.4.2) Principaux défis de la réceptivité aux vaccins étaient :

1) Engagement communautaire insuffisant en raison du manque d'informations sur le vaccin (peur des effets secondaires du vaccin),

2) La prestation inefficace des services de vaccination aux enfants, liée à des distances importantes par rapport aux sites de vaccination, aux longues files d'attente et aux longues heures de service sur les sites de vaccination,

3) Qualité sous-optimale des services de santé. Qui était liée au manque de fournitures médicales dans les hôpitaux, au personnel hospitalier insensible et à la mauvaise communication entre le personnel hospitalier et les patients^[107]

6) Partialité ou les difficultés de la protection fournie par le vaccin, les difficultés de stockage des vaccins, ainsi que les pratiques socioculturelles et religieuses dénominations contre la vaccination^[107].

**IV.4.3) principaux thèmes identifiés à partir des solutions proposées
étaient les suivants :**

- 1) Utiliser des modèles de communication dynamiques et des sources fiables pour fournir aux communautés des informations sur la santé liée aux vaccins,
- 2) Engagement communautaire au niveau national et au niveau du district,
- 3) Mettre en œuvre les nouveaux services de vaccination parallèlement aux services de santé existants déjà fournis.
- 4). Développement de la production de glace carbonique en interne pour le stockage des vaccins ^[107]



CONCLUSION



Malgré les moyens financiers et humains mis en place depuis quelques années, le paludisme reste encore, une des causes majeures de morbidité et de mortalité en Afrique subsaharienne. Notamment chez les enfants de moins de 5ans de la population vivant dans cette zone endémie du paludisme et aussi des complications cliniques même le décès des voyageurs non immunisé. À la fin du siècle précédent des progrès importants ont été enregistrés dans la compréhension des mécanismes de transmission et de physiopathologiques impliqués dans le paludisme grave à *Plasmodium falciparum* a permis de mieux prévenir et traiter l'infection palustre, limitant la mortalité qui lui était associée.

La prévention efficace de cette parasitose mondiale lié à la pauvreté, repose sur la combinaison de chimioprophylaxie vis-à-vis à la lutte contre des piqûres de moustique à la tombée de la nuit dans les zones endémique. Quel que soit le risque d'exposition à la maladie, les mesures personnelles de lutte anti vectorielle sont toujours indiquées. Les processus d'indications de la chimioprophylaxie qui visent principalement *Plasmodium falciparum* chez les voyageurs non immunisé et les nouveaux nés, dépend du groupe de pays chloroquino-résistance, nature de parasite, la durée de séjour et l'état physiopathologique et le moyen financier de la victime. Les voyageurs doivent être informés que le paludisme doit toujours être suspecté en cas de fièvre dans une zone endémie et après le retour d'un pays tropical à la maison jusqu'au la preuve contraire.

L'apparition et l'extension de la chimiorésistance de l'espèce *P. falciparum* a conduit à la réémergence du paludisme s'accompagnant d'une augmentation de la transmission, de la morbidité, de la mortalité et elle a aussi augmenté le coût global de la maladie due à la complication dans le traitement préventive, le

traitement curatif et donc développement de nouveau moyen de la prévention de paludisme soit par l'amélioration des méthodes de prévention. Une des raisons qui pourrait expliquer le phénomène de résistance aux antipaludiques est que les molécules ne peuvent pas atteindre leurs cibles d'action à la suite d'un efflux actif de l'antipaludique hors du parasite due à la mutation des centaines protéines de transport localisées au niveau de la membrane cytoplasmique et de la membrane de la vacuole digestive de *P. Falciparum*.

Actuellement, il n'existe aucune vaccine contre le paludisme. Mais Vaccine antipaludique RTS, S/AS01 est en cours de développement, l'optimisme de développement de la vaccine anti palustre est assuré par l'existence d'une immunité acquise avec l'âge par les populations vivant en zone d'endémie élevée. Néanmoins, il existe des éléments problématiques pour réaliser la vaccination du paludisme. La multiplicité et Variable des Antigènes Plasmodiaux, la sélection des fractions antigéniques candidats et les adjuvants utilisés, l'existence de plusieurs stades de développement du parasite, et les facteurs liés aussi à l'acceptance de la vaccine par les populations concernées. Un engagement politique, et des ressources humaines et financières adéquates est indispensable pour assurer le développement d'un vaccin sûr et efficace, qui est un outil essentiel manquant dans la lutte contre le paludisme.



RESUMES



Résumé

Titre : Chimio prophylaxie antipaludéen : évolutions consensuelles et perspectives d'avenir

Auteur : SOLOMON ENOCK ALKALI

Mots clés : Paludisme, Chimio prophylaxie, Résistance, Prémunition, vaccin

Le paludisme reste un problème de santé publique en Afrique subsaharienne. Le *Plasmodium falciparum* est responsable du taux de mortalité le plus élevé chez les jeunes enfants de moins de cinq ans dans une zone endémique, ainsi que causant des cas cliniques compliqués ou du décès de voyageurs en provenance de la zone exempte de paludisme vers cette région endémique. Jusqu'au début des années 1900, le paludisme était endémique sur tous les continents sauf l'Antarctique, et le rapport faisant état d'une chute drastique de l'incidence du paludisme dans certains pays résultait de l'utilisation d'une stratégie à plusieurs facettes comprenant le contrôle de l'environnement, la chimiothérapie / chimio prophylaxie, les moustiquaires et les insecticides. Pourtant, l'apparition de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la plupart des antipaludiques était l'origine des échecs du programme d'éradications mondiales de paludisme et les complications dans les traitements préventive ou curative de paludisme et donc un objet de recherche de la vaccine antipaludéenne. Les indications de la chimio prophylaxie qui visent essentiellement *Plasmodium falciparum* dans les zones fortement impaludées doivent reposer sur un schéma adapté au degré de Chloroquino-résistance, à la destination, à la durée du séjour et à l'état physiopathologique du sujet, pour les voyageurs venant d'une zone exempte de paludisme vers une zone endémique. Et l'efficacité de la chimio prophylaxie dépend de vis-à-vis de la protection contre des piqûres de moustique à la tombée de la nuit dans ces régions. Néanmoins, un vaccin sûr et efficace reste un outil essentiel manquant dans la lutte contre le paludisme.

Summary

Title: Antimalarial chemoprophylaxis: consensus evolution and future prospects

Author: SOLOMON ENOCK ALKALI

Keywords: Malaria, Chemoprophylaxis, Resistance, Premunition, Vaccine

Malaria remains a public health problem in sub-Saharan Africa. *Plasmodium falciparum* is responsible for the highest mortality rate especially among young children under the age five living in this malaria endemic region, as well as causing complicated clinical cases or death of travelers from the malaria-free zone to this endemic region. Until the early 1900s, malaria was endemic on all continents except Antarctica. The report of a drastic drop in the incidence of malaria in some countries resulted from the use of a multi-faceted strategy including environmental control, chemotherapy / chemoprophylaxis, mosquito nets and insecticides. However, the emergence of resistance of *Plasmodium falciparum* to most antimalarial drug and even to the latest marketed antimalarial drugs. However, the emergence of *Plasmodium falciparum* resistance to most antimalarial drugs was the cause of the failure of the global malaria eradication program and the complications in preventive or curative treatment of malaria and therefore a reason for of focus of research on an antimalarial vaccine. The malaria chemoprophylaxis, which mainly target *Plasmodium falciparum* in severely malarious areas, depend on a scheme adapted to the degree of chloroquino-resistance, to the destination, to the duration of stay and to the physiopathological state of the subject, for travelers coming from a malaria-free area to an endemic area. In addition, the effectiveness of malaria chemoprophylaxis depends on the protection against mosquito bites at nightfall in these areas. Nevertheless, a safe and effective vaccine remains an essential tool missing in the fight against malaria.

ملخص

العنوان: الوقاية الكيميائية المضادة للملاريا التطور التوافقي وآفاق المستقبل

المؤلف: سولومون اينوك الكالي

الكلمات الأساسية: الملاريا ، الوقاية الكيميائية ، المقاومة ، التحصين ، اللقاح.

لا تزال الملاريا مشكلة صحية عامة في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى .والمتصورة المنجلية هي المسؤولة عن أعلى معدل وفيات خاصة بين الأطفال الصغار دون سن الخامسة الذين يعيشون في هذه المنطقة الموبوءة بالملاريا ، وهي أيضا المسؤولة في تزايد حالات طبية معقدة ووفاة عدد من المسافرين القادمين من المناطق السليمة الخالية من الوباء إلى هذه المنطقة الموبوءة.

استوطنت الملاريا منذ سنين جميع القارات العالمية باستثناء القطبية الجنوبية حتى أوائل القرن العشرين .وتفيد التقارير- في هذا السياق -بأن الانخفاض الحاد في معدلات هاته الإصابة في بعض هذه البلدان ناتج عن استخدام استراتيجيات متعددة الأوجه بما في ذلك التحكم البيئي، العلاج الكيميائي / الوقاية الكيميائية ، والناموسيات والمبيدات الحشرية.

ومع ذلك ، فإن ظهور مقاومة المتصورة المنجلية لمعظم الأدوية المضادة للملاريا وحتى الأحداث منها(التي يتم تسويقها)كان سبب فشل البرنامج العالمي للقضاء على هذا الوباء وقايا وعلاجيا لبنصب- بعد هذا -التركيز أكثر في بحث لقاح مضاد له .

وأما الوقاية الكيميائية للملاريا- التي تستهدف بشكل رئيسي المتصورة المنجلية في المناطق شديدة الملاريا -فهي تعتمد بشكل كبير على برنامج تكيف مع مدي درجة مقاومة الكلوروكوينو بالجهة المقصودة، وبمدة الإقامة والحالة الفيزيولوجية المرضية للموضوع بالنسبة للمسافرين القادمين من مناطق خالية إلى المناطق الموبوءة.

وبالإضافة إلى ذلك، فإن فعالية الوقاية الكيميائية للملاريا تعتمد على الحماية من لدغات البعوض عند حلول الظلام في هذه المناطق.

ومع ذلك ، يظل لقاح آمن وفعال أداة أساسية مفقودة في مكافحة الملاريا



BIBLIOGRAPHIE



- [1] Delaigue, S., et al., *New guidelines for the prevention of imported malaria in France*. *Med Mal Infect*, 2020. **50**(2): p. 113-126.
- [2] Marasinghe, D.H., et al., *Risk of malaria associated with travel to malaria-endemic areas to visit friends and relatives: a population-based case-control study*. *CMAJ Open*, 2020. **8**(1): p. E60-e68.
- [3] Laloo, D.G., et al., *UK malaria treatment guidelines 2016*. *J Infect*, 2016. **72**(6): p. 635-649.
- [4] Pradines, B., M. Gendrot, and O. Delandre, *Implications des pompes membranaires de Plasmodium falciparum dans le transport et la résistance aux antipaludiques*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020. **2020**(519): p. 59-66.
- [5] Argy, N. and S. Houzé, *Épidémiologie et cycle parasitaire d'un fléau mondial, le paludisme*. *Actualités Pharmaceutiques*, 2018. **57**(574): p. 18-20.
- [6] Bourée, P., *Aspects actuels du paludisme*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2006. **2006**(385): p. 25-38.
- [7] Pradines, B., et al., *La résistance aux antipaludiques*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2010. **2010**(422): p. 51-62.
- [8] World Health, O., *WHO technical brief for countries preparing malaria funding requests for the Global Fund (2020–2022)*. 2020, Geneva: World Health Organization.
- [9] Minodier, P., G. Noël, and R. Laporte, *Chimioprophylaxie du paludisme*. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 2011. **24**(5): p. 244-252.

- [10] Minodier, P., G. Noël, and P. Blanc, *Chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant*. EMC - Pédiatrie, 2005. **2**(2): p. 179-186.
- [11] Ajayi, I.O., et al., *A qualitative exploration of malaria operational research situation in Nigeria*. PLoS One, 2017. **12**(11): p. e0188128.
- [12] Hviid, L., *Naturally acquired immunity to Plasmodium falciparum malaria in Africa*. Acta Tropica, 2005. **95**(3): p. 270-275.
- [13] Hviid, L., *Development of vaccines against Plasmodium falciparum malaria: taking lessons from naturally acquired protective immunity*. Microbes and Infection, 2007. **9**(6): p. 772-776.
- [14] Moss, W.J., S.N. Shah, and R.H. Morrow, *The History of Malaria and its Control*, in *International Encyclopedia of Public Health*, H.K. Heggenhougen, Editor. 2008, Academic Press: Oxford. p. 389-398.
- [15] Moss, W.J., S.N. Shah, and R.H. Morrow, *History of Malaria and Its Control*, in *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*, S.R. Quah, Editor. 2017, Academic Press: Oxford. p. 5-12.
- [16] White, N.J., *43 - Malaria*, in *Manson's Tropical Infectious Diseases (Twenty-third Edition)*, J. Farrar, et al., Editors. 2014, W.B. Saunders: London. p. 532-600.e1.
- [17] White, N.J., *Malaria*. 2014: p. 2.
- [18] Regional Committee for the Western, P., *Malaria eradication (Resolution)*. 1955, Manila : WHO Regional Office for the Western Pacific.

- [19] GOLVAN, M.G.E.Y.J., *élément de parasitologie médical*. bibliothèque, 1969: p. 289-325.
- [20] Golvan, M.G.e.Y., *Le paludisme*. bibliothèque, 1969: p. 289.
- [21] Gerstenlauer, C., *Recognition and Management of Malaria*. Nurs Clin North Am, 2019. **54**(2): p. 245-260.
- [22] Fougere, É., *Chimioprophylaxie du paludisme*. Actualités Pharmaceutiques, 2019. **58**(586): p. 14-17.
- [23] Ashley, E.A., A. Pyae Phyo, and C.J. Woodrow, *Malaria*. Lancet, 2018. **391**(10130): p. 1608-1621.
- [24] World Health, O., *World malaria report 2019*. 2019, Geneva: World Health Organization.
- [25] CDC, <https://www.cdc.gov/parasites/malaria/index.html>.
- [26] World Health, O., *Guidelines for malaria vector control*. 2019, Geneva: World Health Organization.
- [27] Milner, D.A., Jr., *Malaria Pathogenesis*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(1).
- [28] Golvan, M.G.e.Y., *le Paludisme*. bibliothèque, 1969: p. 309.
- [29] Golvan, M.G.e.Y., *Le paludisme*. bibliothèque, 1969: p. 192-193.
- [30] Faure, S., *Antipaludéens*. Actualités Pharmaceutiques, 2015. **54**(545): p. 49-54.
- [31] jeune, D.V.D.e.C.L., *guide pratiques Des Médicaments médicaments*, 2015. **34 e édition**: p. 1333-1346.

- [32] Newby, G., et al., *The path to eradication: a progress report on the malaria-eliminating countries*. Lancet, 2016. **387**(10029): p. 1775-84.
- [33] Haldar, K., S. Bhattacharjee, and I. Safeukui, *Drug resistance in Plasmodium*. Nat Rev Microbiol, 2018. **16**(3): p. 156-170.
- [34] Dailly, É. and M. Grégoire, *Chapitre 23 - Médicaments antipaludéens*, in *Pharmacologie des Anti-Infectieux*, T. Société Française de Pharmacologie et de, M. Collège National de Pharmacologie, and M.-C. Verdier, Editors. 2018, Elsevier Masson: Paris. p. 189-195.
- [35] Basu, S. and P.K. Sahi, *Malaria: An Update*. Indian J Pediatr, 2017. **84**(7): p. 521-528.
- [36] World Health, O., *World malaria report : 2012*. 2012, Geneva: World Health Organization.
- [37] SANITAIRE, I.D.V., *Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2011*. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2011.
- [38] Pannu, A.K., *Malaria today: advances in management and control*. Trop Doct, 2019. **49**(3): p. 160-164.
- [39] Gentilini, M., C. Caumes, and M. Danis, *Prophylaxie du paludisme*. La Revue de Médecine Interne, 1992. **13**(3): p. 233-237.
- [40] CHARMOT, G., *antipaludique la base therapeutique*. Bibliothèque p. 1642-1643.
- [41] KETTANI, N., *Le Guide Pratique Des MEDICAMENTS AU MAROC GMM*. pharmacologie: p. 1130-1135.

- [42] Fardet, L. and J. Revuz, *Antipaludéens de synthèse*. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005. **132**(8, Part 1): p. 665-674.
- [43] charmot, G., *pharmacologie clinique base de la therapeutique antipaludique*: p. 1641-1658.
- [44] prevention), C.c.f.d.c.a., *chloroquine and hydroxylchloroquine* p. https://www.cdc.gov/malaria/new_info/2020/chloroquine.html.
- [45] Biot, C., et al., *Synthesis and antimalarial activity in vitro of potential metabolites of ferrochloroquine and related compounds*. Bioorg Med Chem, 1999. **7**(12): p. 2843-7.
- [46] G.charmot, *pharmacologie clinique base therapeutique antipaludique*. pharmacologie clinique **2^{émé} édition**: p. 1649.
- [47] charmot, g., *pharmacologique clinique la base thérapeutique antipaludique*. bibliothèque: p. 1646.
- [48] Fougere, É. and J.-F. Faucher, *Traitement et prophylaxie du paludisme en pratique*. Actualités Pharmaceutiques, 2018. **57**(574): p. 36-39.
- [49] von Seidlein, L., et al., *Novel Approaches to Control Malaria in Forested Areas of Southeast Asia*. Trends Parasitol, 2019. **35**(6): p. 388-398.
- [50] DUCHIER, D.J.T.E.D.J., *DICTIONNAIRE DES MEDICAMENTS ET LEUR BONUSAGE*. pharmacologie: p. 1151,.
- [51] Dalmat, Y.-M., *Brève : Risque de la chloroquine en automédication*. Option/Bio, 2020. **31**(625): p. 5.

- [52] Tickell-Painter, M., et al., *Deaths and parasuicides associated with mefloquine chemoprophylaxis: A systematic review*. Travel Medicine and Infectious Disease, 2017. **20**: p. 5-14.
- [53] Nate, Z., et al., *A simple in-situ flame synthesis of nanocomposite (MWCNTs-Fe₂O₃) for electrochemical sensing of proguanil in pharmaceutical formulation*. Diamond and Related Materials, 2021. **111**: p. 108178.
- [54] Epelboin, L., et al., *Management and treatment of uncomplicated imported malaria in adults. Update of the French malaria clinical guidelines*. Médecine et Maladies Infectieuses, 2020. **50**(2): p. 194-212.
- [55] Patel, S.N. and K.C. Kain, *Atovaquone/proguanil for the prophylaxis and treatment of malaria*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2005. **3**(6): p. 849-61.
- [56] Shellvarajah, M., C. Hatz, and P. Schlagenhauf, *Malaria prevention recommendations for risk groups visiting sub-Saharan Africa: A survey of European expert opinion and international recommendations*. Travel Medicine and Infectious Disease, 2017. **19**: p. 49-55.
- [57] Tickell-Painter, M., et al., *Deaths and parasuicides associated with mefloquine chemoprophylaxis: A systematic review*. Travel Med Infect Dis, 2017. **20**: p. 5-14.
- [58] Siddiqui, A., et al., *Synthesis and sensitive detection of doxycycline with sodium bis 2-ethylhexylsulfosuccinate based silver nanoparticle*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2020. **225**: p. 117489.

- [59] Gugleva, V., et al., *Development and evaluation of doxycycline niosomal thermoresponsive in situ gel for ophthalmic delivery*. International Journal of Pharmaceutics, 2020. **591**: p. 120010.
- [60] Herath, H.M., et al., *Synthesis of [¹³C₆]primaquine*. J Labelled Comp Radiopharm, 2013. **56**(7): p. 341-3.
- [61] Azad, C.S., et al., *Synthesis of primaquine glyco-conjugates as potential tissue schizontocidal antimalarial agents*. Chem Biol Drug Des, 2017. **90**(2): p. 254-261.
- [62] Markus, M.B., *Killing of Plasmodium vivax by Primaquine and Tafenoquine*. Trends in Parasitology, 2019. **35**(11): p. 857-859.
- [63] Baird, J.K. and S.L. Hoffman, *Primaquine therapy for malaria*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(9): p. 1336-45.
- [64] Novitt-Moreno, A., et al., *Tafenoquine for malaria prophylaxis in adults: An integrated safety analysis*. Travel Medicine and Infectious Disease, 2017. **17**: p. 19-27.
- [65] Llanos-Cuentas, A., et al., *Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of Plasmodium vivax Malaria*. N Engl J Med, 2019. **380**(3): p. 229-241.
- [66] Maier, J.D., et al., *Efficacy and safety of tafenoquine for malaria chemoprophylaxis (1998–2020): A systematic review and meta-analysis*. Travel Medicine and Infectious Disease, 2021. **39**: p. 101908.
- [67] Dalibon, P., *Médicaments du paludisme*. Actualités Pharmaceutiques, 2016. **55**(555): p. 40-45.

- [68] Inoue, J., et al., *Plasmodium falciparum Plasmepsin 2 Duplications, West Africa*. Emerg Infect Dis, 2018. **24**(8): p. 1591-3.
- [69] Parzy, D., et al., *Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic de résistance de Plasmodium Falciparum aux antipaludiques*. Revue Française des Laboratoires, 1999. **1999**(315): p. 43-48.
- [70] Antony, H.A. and S.C. Parija, *Antimalarial drug resistance: An overview*. Trop Parasitol, 2016. **6**(1): p. 30-41.
- [71] Tse, E.G., M. Korsik, and M.H. Todd, *The past, present and future of anti-malarial medicines*. Malar J, 2019. **18**(1): p. 93.
- [72] White, N.J., *Does antimalarial mass drug administration increase or decrease the risk of resistance?* Lancet Infect Dis, 2017. **17**(1): p. e15-e20.
- [73] Rodríguez-Valero, N., et al., *Suspected quinine resistant P. falciparum severe malaria possibly acquired in Ivory Coast*. Parasitology International, 2018. **67**(6): p. 684-687.
- [74] Ross, L.S. and D.A. Fidock, *Elucidating Mechanisms of Drug-Resistant Plasmodium falciparum*. Cell Host Microbe, 2019. **26**(1): p. 35-47.
- [75] Verlinden, B.K., A. Louw, and L.M. Birkholtz, *Resisting resistance: is there a solution for malaria?* Expert Opin Drug Discov, 2016. **11**(4): p. 395-406.
- [76] Basco, L.K. and P. Ringwald, *Chloroquine resistance in Plasmodium falciparum and polymorphism of the CG2 gene*. J Infect Dis, 1999. **180**(6): p. 1979-86.

- [77] Cui, L., et al., *Antimalarial Drug Resistance: Literature Review and Activities and Findings of the ICEMR Network*. Am J Trop Med Hyg, 2015. **93**(3 Suppl): p. 57-68.
- [78] Runtuwene, L.R., et al., *Nanopore sequencing of drug-resistance-associated genes in malaria parasites, Plasmodium falciparum*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 8286.
- [79] World Health, O., *World malaria report 2015: summary*. 2016, World Health Organization: Geneva.
- [80] World Health, O., *World malaria report 2018*. 2018, Geneva: World Health Organization.
- [81] Anyanwu, P.E., et al., *Exploring the role of socioeconomic factors in the development and spread of anti-malarial drug resistance: a qualitative study*. Malar J, 2017. **16**(1): p. 203.
- [82] Charmot, G., *La chimioprophylaxie collective dans le contrôle du paludisme*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1969. **63**(4, Supplement): p. S31-S35.
- [83] Pinder, R.M., *Recent advances in the chemotherapy of malaria*. Prog Med Chem, 1971. **8**(2): p. 231-316.
- [84] Schmidt, L.H., *Chemotherapy of the drug-resistant malarial parasites*. Annu Rev Microbiol, 1969. **23**: p. 427-54.
- [85] Peters, W., *Utilisation des antipaludiques en Afrique : nouveaux concepts*. Médecine et Maladies Infectieuses, 1993. **23**(3): p. 244-249.

- [86] Delaigue, S., et al., *New guidelines for the prevention of imported malaria in France*. Médecine et Maladies Infectieuses, 2020. **50**(2): p. 113-126.
- [87] Schlagenhauf, P., et al., *Complex choices: Which malaria chemoprophylaxis can be recommended for the pregnant traveller?* Travel Med Infect Dis, 2019: p. 101525.
- [88] SANITAIRE, I.D.V., *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. Health recommendations for travellers, 2011, 2011.
- [89] Hanscheid, T., P. Schlagenhauf, and M.P. Grobusch, *Atovaquone/proguanil for malaria chemoprophylaxis – Could a difference in susceptibility during hepatic development explain the need to continue drug intake for 7 days post-exposure?* Travel Medicine and Infectious Disease, 2020. **33**: p. 101527.
- [90] charmot, G., *pharmacologie clinique la base thérapeutique* bibliothèque: p. 1648.
- [91] Lagardere, B., *Les vaccins contre le paludisme*. Médecine et Maladies Infectieuses, 1987. **17**(9, Part 2): p. 535-539.
- [92] Chen, Q., *The naturally acquired immunity in severe malaria and its implication for a PfEMP-1 based vaccine*. Microbes and Infection, 2007. **9**(6): p. 777-783.
- [93] Dalmat, Y.-M., *Paludisme en Afrique : un vaccin à l'épreuve*. Option/Bio, 2019. **30**(599): p. 9.
- [94] Rogier, C., et al., *Vaccins contre le paludisme : perspectives et réalité*. Médecine et Maladies Infectieuses, 2006. **36**(8): p. 414-422.

- [95] Ambroise-Thomas, P., *Vers une vaccination contre le paludisme*. La Revue de Médecine Interne, 1995. **16**(9): p. 717-723.
- [96] McCall, M.B.B., P.G. Kremsner, and B. Mordmüller, *Correlating efficacy and immunogenicity in malaria vaccine trials*. Seminars in Immunology, 2018. **39**: p. 52-64.
- [97] Stassijns, J., et al., *A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children*. Vaccine, 2016. **34**(6): p. 714-722.
- [98] Ballou, W.R. and J. Vekemans, *35 - Malaria Vaccines*, in *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*, S.A. Plotkin, et al., Editors. 2018, Elsevier. p. 561-566.e3.
- [99] Birkett, A.J., *Status of vaccine research and development of vaccines for malaria*. Vaccine, 2016. **34**(26): p. 2915-2920.
- [100] Kaslow, D.C. and S. Biernaux, *RTS,S: Toward a first landmark on the Malaria Vaccine Technology Roadmap*. Vaccine, 2015. **33**(52): p. 7425-7432.
- [101] Li, X., et al., *Human CD8+ T cells mediate protective immunity induced by a human malaria vaccine in human immune system mice*. Vaccine, 2016. **34**(38): p. 4501-4506.
- [102] Hill, D.L., L. Schofield, and D.W. Wilson, *IgG opsonization of merozoites: multiple immune mechanisms for malaria vaccine development*. International Journal for Parasitology, 2017. **47**(10): p. 585-595.

- [103] Letonturier, P., *Vaccination contre le paludisme, une route longue et chaotique*. La Presse Médicale, 2004. **33**(19, Part 1): p. 1358.
- [104] Otieno, L., et al., *Safety and immunogenicity of the RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children identified as HIV-infected during a randomized trial in sub-Saharan Africa*. Vaccine, 2020. **38**(4): p. 897-906.
- [105] Veve, M.P. and V. Athans, *Chapter 30 - Vaccines*, in *Side Effects of Drugs Annual*, S.D. Ray, Editor. 2019, Elsevier. p. 351-372.
- [106] Manus, J.-M., *Vacciner l'Afrique contre le paludisme : trois pays pilotes*. Revue Francophone des Laboratoires, 2019. **2019**(514): p. 8.
- [107] Dimala, C.A., et al., *Current challenges and proposed solutions to the effective implementation of the RTS, S/AS01 Malaria Vaccine Program in sub-Saharan Africa: A systematic review*. PLoS One, 2018. **13**(12): p. e0209744.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أحس بالله العظيم



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 32

سنة : 2021

الوقاية الكيميائية المضادة للملاريا: التطور التوافقي وآفاق المستقبل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد اينوك الكالي سولومون

المزاد في 06 فبراير 1993 ببيبو (نجيريا)

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الملاريا؛ الوقاية الكيميائية؛ المقاومة؛ التحصين؛ اللقاح

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ياسر بوسليمان أستاذ في علم السموم
مشرف	السيد سفيان الدراجي أستاذ في علم الأدوية والصيدلة السريرية
عضو	السيد مصطفى بوعطية أستاذ في الكيمياء التحليلية وعلم البرومات
عضو	السيد جواد الحارثي أستاذ في الكيمياء العلاجية
عضو مشارك	السيد محمدا رضا الصفريوي أستاذ مساعد في الكيمياء العلاجية