

UNIVERSITE MOHAMMED V – SOUISSI –
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N °: 07

LE PALUDISME:
ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mlle. YACHI Lamya
Née le 20 Avril 1988 à Tiflet

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Paludisme, Antipaludiques, Artésunate, Maroc.

JURY

Mr. J.TAOUFIK
Professeur de chimie thérapeutique
Mr. B. E. LMIMOUNI
Professeur de parasitologie-mycologie
Mr. I.LAHLOU AMINE
Professeur de Microbiologie
Mr. A.BELMEKKI
Professeur d'hématologie
Mr. J.LAMSAOURI
Professeur de chimie thérapeutique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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 AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur NajiaHAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUDA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
athologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-ptisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. KHARBACH Aïcha
56. Pr. MANSOURI Fatima
57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
58. Pr. SEDRATI Omar*
59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
61. Pr. ATMANI Mohamed*
62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
67. Pr. BENSOUDA Yahia
68. Pr. BERRAHO Amina
69. Pr. BEZZAD Rachid
70. Pr. CHABRAOUI Layachi
71. Pr. CHANA El Houssaine*
72. Pr. CHERRAH Yahia
73. Pr. CHOKAIRI Omar
74. Pr. FAJRI Ahmed*
75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
76. Pr. KHATTAB Mohamed

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

76 -Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

77. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

78. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH

Pharmacologie

79. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

80. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

81. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

82. Pr. BENSOUADA Adil

Anesthésie Réanimation

83. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Radiologie

84. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

85. Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

86. Pr. DAOUDI Rajae

Ophtalmologie

87. Pr. DEHAYNI Mohamed*

Gynécologie Obstétrique

88. Pr. EL HADDOURY Mohamed

Anesthésie Réanimation

89. Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

90. Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

91. Pr. GHAFIR Driss*

Médecine Interne

92. Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

93. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine

Gynécologie Obstétrique

94. Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

95. Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

Mars 1994

96. Pr. AGNAOU Lahcen

Ophtalmologie

97. Pr. AL BAROUDI Saad

Chirurgie Générale

98. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie

99. Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie

100. Pr. BENJELLOUN Samir

Chirurgie Générale

101. Pr. BEN RAIS Nozha

Biophysique

102. Pr. CAOUI Malika

Biophysique

103. Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

104. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT

Gynécologie Obstétrique

105. Pr. EL AOUAD Rajae

Immunologie

106. Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Traumatologie-Orthopédie

107. Pr. EL HASSANI My Rachid

Radiologie

108. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur

Médecine Interne

109. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*

Chirurgie Cardio- Vasculaire

110. Pr. ERROUGANI Abdelkader

Chirurgie Générale

111. Pr. ESSAKALI Malika

Immunologie

112. Pr. ETTAYEBI Fouad

Chirurgie Pédiatrique

113. Pr. HADRI Larbi*

Médecine Interne

114. Pr. HASSAM Badredine

Dermatologie

115. Pr. IFRINE Lahssan

Chirurgie Générale

116. Pr. JELTHI Ahmed

Anatomie Pathologique

117. Pr. MAHFOUD Mustapha

Traumatologie – Orthopédie

118. Pr. MOUDENE Ahmed*

Traumatologie- Orthopédie

119. Pr. OULBACHA Said

Chirurgie Générale

120. Pr. RHRAB Brahim
 121. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
 122. Pr. SLAOUI Anas

Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

123. Pr. ABBAR Mohamed*
 124. Pr. ABDELHAK M'barek
 125. Pr. BELAIDI Halima
 126. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 127. Pr. BENTAHILA Abdelali
 128. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 129. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 130. Pr. CHAMI Ilham
 131. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
 132. Pr. EL ABBADI Najia
 133. Pr. HANINE Ahmed*
 134. Pr. JALIL Abdelouahed
 135. Pr. LAKHDAR Amina
 136. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

137. Pr. ABOUQUAL Redouane
 138. Pr. AMRAOUI Mohamed
 139. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 140. Pr. BARGACH Samir
 141. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
 142. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
 143. Pr. DIMOU M'barek*
 144. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 145. Pr. EL MESNAOUI Abbes
 146. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 147. Pr. FERHATI Driss
 148. Pr. HASSOUNI Fadil

 149. Pr. HDA Abdelhamid*
 150. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 151. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 152. Pr. MANSOURI Aziz
 153. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 154. Pr. RZIN Abdelkader*
 155. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 156. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique
 et Hygiène

 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

157. Pr. AMIL Touriya*
 158. Pr. BELKACEM Rachid
 159. Pr. BELMAHI Amin

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique

160. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 161. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 162. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 163. Pr. GAOUZI Ahmed
 164. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 165. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 166. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 167. Pr. MOULINE Soumaya
 168. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 169. Pr. OUZEDDOUN Naima
 170. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

171. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 172. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 173. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 174. Pr. BIROUK Nazha
 175. Pr. BOULAICH Mohamed
 176. Pr. CHAOUIR Souad*
 177. Pr. DERRAZ Said
 178. Pr. ERREIMI Naima
 179. Pr. FELLAT Nadia
 180. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 181. Pr. HAIMEUR Charki*
 182. Pr. KANOUNI NAWAL
 183. Pr. KOUTANI Abdellatif
 184. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 185. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 186. Pr. NAZI M'barek*
 187. Pr. OUAHABI Hamid*
 188. Pr. SAFI Lahcen*
 189. Pr. TAOUFIQ Jallal
 190. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

191. Pr. AFIFI RAJAA
 192. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 193. Pr. ALOUANE Mohammed*
 194. Pr. BENOMAR ALI
 195. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 196. Pr. ER RIHANI Hassan
 197. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 198. Pr. KABBAJ Najat
 199. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-ptisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Pneumo-ptisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

200. Pr. BENKIRANE Majid*
201. Pr. KHATOURI ALI*
202. Pr. LABRAIMI Ahmed*
Janvier 2000

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

203. Pr. ABID Ahmed*
204. Pr. AIT OUMAR Hassan
205. Pr. BENCHERIF My Zahid
206. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
207. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
208. Pr. CHAOUI Zineb
209. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
210. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
211. Pr. EL FTOUH Mustapha
212. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
213. Pr. EL OTMANY Azzedine
214. Pr. GHANNAM Rachid
215. Pr. HAMMANI Lahcen
216. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
217. Pr. ISMAILI Hassane*
218. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
219. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
220. Pr. TACHINANTE Rajae
221. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida
Novembre 2000

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

222. Pr. AIDI Saadia
223. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
224. Pr. AJANA Fatima Zohra
225. Pr. BENAMR Said
226. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
227. Pr. CHERTI Mohammed
228. Pr. ECH-CHEIF EL KETTANI Selma
229. Pr. EL HASSANI Amine
230. Pr. EL IDGHIRI Hassan
231. Pr. EL KHADER Khalid
232. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
233. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
234. Pr. HSSAIDA Rachid*
235. Pr. LACHKAR Azzouz

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie

236. Pr. LAHLOU Abdou
237. Pr. MAFTAH Mohamed*
238. Pr. MAHASSINI Najat
239. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
240. Pr. NASSIH Mohamed*
241. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

242. Pr. ABABOU Adil
243. Pr. AOUAD Aicha
244. Pr. BALKHI Hicham*
245. Pr. BELMEKKI Mohammed
246. Pr. BENABDELJLIL Maria
247. Pr. BENAMAR Loubna
248. Pr. BENAMOR Jouda
249. Pr. BENELBARHDADI Imane
250. Pr. BENNANI Rajae
251. Pr. BENOUACHANE Thami
252. Pr. BENYOUSSEF Khalil
253. Pr. BERRADA Rachid
254. Pr. BEZZA Ahmed*
255. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
256. Pr. BOUHOUCHE Rachida
257. Pr. BOUMDIN El Hassane*
258. Pr. CHAT Latifa
259. Pr. CHELLAOUI Mounia
260. Pr. DAALI Mustapha*
261. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
262. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
263. Pr. EL HIJRI Ahmed
264. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
265. Pr. EL MADHI Tarik
266. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
267. Pr. EL OUNANI Mohamed
268. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
269. Pr. ETTAIR Said
270. Pr. GAZZAZ Miloudi*
271. Pr. GOURINDA Hassan
272. Pr. HRORA Abdelmalek
273. Pr. KABBAJ Saad
274. Pr. KABIRI EL Hassane*
275. Pr. LAMRANI Moulay Omar
276. Pr. LEKEHAL Brahim
277. Pr. MAHASSIN Fattouma*
278. Pr. MEDARHRI Jalil

Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

279. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
280. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
281. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
283. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
284. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
285. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
286. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
287. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

288. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
289. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
290. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
291. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
292. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
293. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
294. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
295. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
296. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
298. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
299. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
300. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
301. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
302. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
303. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
304. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
305. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
306. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
307. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
308. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
309. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
310. Pr. IKEN Ali	Urologie
311. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
312. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
313. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
314. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
315. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
316. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
317. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
318. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne

320. Pr. OUJILAL Abdelilah
 321. Pr. RACHID Khalid *
 322. Pr. RAISS Mohamed
 323. Pr. RHOU Hakima
 324. Pr. SIAH Samir *
 325. Pr. THIMOU Amal
 326. Pr. ZENTAR Aziz*
 327. Pr. ZRARA Ibtisam*

Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

328. Pr. ABDELLAH El Hassan
 329. Pr. AMRANI Mariam
 330. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 331. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 332. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 333. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 334. Pr. BOULAADAS Malik
 335. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 336. Pr. CHAGAR Belkacem*
 337. Pr. CHERRADI Nadia
 338. Pr. EL FENNI Jamal*
 339. Pr. EL HANCI ZAKI
 340. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 341. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 342. Pr. HACHI Hafid
 343. Pr. JABOUIRIK Fatima
 344. Pr. KARMANE Abdelouahed
 345. Pr. KHABOUZE Samira
 346. Pr. KHARMAZ Mohamed
 347. Pr. LEZREK Mohammed*
 348. Pr. MOUGHIL Said
 349. Pr. NAOUMI Asmae*
 350. Pr. SAADI Nozha
 351. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 352. Pr. TARIB Abdelilah*
 353. Pr. TIJAMI Fouad
 354. Pr. ZARZUR Jamila

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

355. Janvier 2005

356. Pr. ABBASSI Abdellah
 357. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 358. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 359. Pr. ALLALI Fadoua
 360. Pr. AMAR Yamama
 361. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 362. Pr. AZIZ Nouredine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie

363. Pr. BAHIRI Rachid
 364. Pr. BARKAT Amina
 365. Pr. BENHALIMA Hanane
 366. Pr. BENHARBIT Mohamed
 367. Pr. BENYASS Aatif
 368. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 369. Pr. BOUKLATA Salwa
 370. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 371. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 372. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 373. Pr. HAJJI Leila
 374. Pr. HESSISSEN Leila
 375. Pr. JIDAL Mohamed*
 376. Pr. KARIM Abdelouahed
 377. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 378. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 379. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 380. Pr. NIAMANE Radouane*
 381. Pr. RAGALA Abdelhak
 382. Pr. SBIHI Souad
 383. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 384. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 425. Pr. AKJOUJ Saïd*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq

Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie

444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *

 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique
 et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne

Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimiHachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Pharmacologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

* *Enseignants Militaire*



Dédicaces

A mon très cher papa Hajj Lhoussaine Yachi

*En témoignage de tant d'années de sacrifices, d'encouragement et de prières.
Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection
et de l'admiration que j'éprouve pour toi.*

*Veillez trouvez dans ce travail, le fruit de vos peines et Vos efforts, ainsi que
le témoignage de ma grande reconnaissance.*

*Puisse dieu te procurer bonheur, santé, longue vie Et te garder à mes côtés le
plus longtemps possible.*

Je t'aime papa

A ma très chère maman Aicha lakhouit

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

« Mère exemplaire »

Je t'aime fort Maman♥♥

A mon très cher frère Rachid Yachi

Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi.

Mon ange gardien dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je t'aime frère ...♥

A mes très chères sœurs Zahra, Siham et leurs maris, Fadoua, Ouafae.

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements. Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont vous serez fier.

J'espère que vous trouverez dans cette thèse le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux,

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Je vous adore

A mon ange Amine chaḳouri

La joie

Le bonheur

L'espoir

L'amour

Merci pour tous ce que tu m'offres dans ton regard.

*Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité
et ton élan chaleureux, je te dédie, ce travail en témoignage de mon amour.*

A ma chère grande mère Hajja Rekia Othman

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de
formuler dans tes prières.*

*Que DIEU tout puissant te réserve santé et longue vie pour te combler à
mon tour. Inchallah.*

A mes oncles et tantes,

A mes cousins et cousines

A tous les membres de la famille

*En témoignage de ma gratitude et de mon affection la plus sincère, je vous dédie
ce travail.*

Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.

A mes très chères amies

Meriama, Soukaina, Meryem, Oumnia, Siham, Kawtar

Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers vous, pour votre soutien et votre patience, pour vos efforts et votre dévouement.

Je dédie ce travail à toutes nos préparations, les jours et les nuits blanches, nos larmes et nos fous rires, nos déceptions et nos éclats de joie. A tous les moments qu'on a passés ensemble. A notre belle amitié.

Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

Dans le regret de ne pouvoir tous citer, je dédis ce travail à toute personne qui a contribué de près ou de loin à sa réalisation.



Remerciements

*A notre maître et président de thèse
Monsieur Jamal Taoufik,
Professeur de chimie thérapeutique*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant
la présidence du jury de thèse.*

*Jamais nous n'oublierons le professionnalisme dont vous avez fait preuve lors
des cours de chimie thérapeutique.*

*Nous vous prions, cher professeur, d'accepter à travers ce travail le témoignage
de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et notre sincère
respect.*

*A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur B.E.LMIMOUNI
Professeur de Parasitologie*

*Cher maître, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous votre
encadrement.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous
avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la réalisation
de ce travail.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et notre
grande estime.*

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur Idriss Lahlou Amine
Professeur de Microbiologie*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant parmi notre jury de thèse.*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Veillez croire cher maître à l'assurance de ma grande estime
et sincère reconnaissance*

*A Notre Maître et juge de Thèse
Monsieur Abdelkader belmekki
Professeur d'hématologie*

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en

Acceptant de jurer notre travail.

Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation de notre

Plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

*A notre Maître et Juge de Thèse,
Monsieur Jamal LAMSAOURI
Professeur chimie thérapeutique*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

*Certes, votre sérieux, vos qualités humaines et professionnelles seront un
exemple pour nous dans l'exercice de notre profession.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grand
estime.*

Liste des abréviations

JC : Jésus Christ

OMS : Organisation mondiale de la santé.

CDC : Centers for Disease Control and Prevention_

BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire.

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation.

CTA : Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine.

AS : Artésunate.

AQ : Amodiaquine.

SP : sulfadoxine-pyriméthamine.

CQ : chloroquine

IV : Intraveineuse.

IM : Intramusculaire.

ARN : Acide ribonucléique.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

DHFR: Déhydrofolate réductase.

DHDD : Dihydro-oroate déshydrogénase.

G6PD : Glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

MIV : Malaria Vaccine Initiative.

Liste des tableaux

Tableau 1 : classification chimique des antipaludiques.

Tableau 2 : Posologie du Malarone[®] chez l'enfant en fonction du poids.

Tableau 3 : posologie de l'artésunate selon le poids

Tableau 4 : posologie de Coarsucam[®] en fonction de l'âge.

Tableau 5: dosage de la chloroquine et de la primaquine selon l'âge.

Tableau 6 : dosage de la chloroquine selon l'âge.

Tableau 7 : dosage du Coartem[®] selon l'âge et le poids.

Tableau 8 : classification française du BEH 2012 « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » pour les zones de chloroquinorésistance.

Tableau 9 : recommandations du BEH 2012 pour la chimioprophylaxie du paludisme (concernant la population adulte, sans grossesse et sans pathologie associée).

Tableau 10 : classification et recommandations de l'OMS selon les zones à risque de paludisme (pour la population générale adulte, sans grossesse et sans pathologie associée).

Liste des figures

Figure1 : arbre de quinquina.

Figure2 : pays et territoires affectés par le paludisme en 2010.

Figure3 : Anophèles albimanus au cours d'un repas sanguin.

Figure4 : carte des pays où le paludisme est endémique (hors continent Américain).

Figure5 : zones de méfloquine résistance.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....

Chapitre I : Généralités sur le paludisme

- I. Aspects historiques.....
- II. Aspects épidémiologiques.....
- III. Situation au Maroc.....

Chapitre II : Traitement du paludisme

- I. Définition
- II. Objectifs du traitement.....
- III. Classification des antipaludiques
- III.1. Schizonticides érythrocytaires.....
- III.1.1. Les antipaludiques naturels.....
 - 1. Alcaloïdes de quinquina
 - 2. Dérivés Du Qinghao (Armoise).....
- III.1.2. Les antipaludiques de synthèse.....
 - 1. Les amino-4-quinoléines
 - 1.1. Chloroquine
 - 1.2. Amodiaquine.....
 - 2. Les amino-alcools
 - 2.1. Mefloquine
 - 2.2. Halofantrine.....
 - 2.3. Luméfantrine
 - 3. Les antifoliques, antifoliniques.....
 - 3.1. Sulfadoxine pyriméthamine
 - 3.2. Cycloguanil, proguanil

4. Autres antipaludiques.....
5. Les antibiotiques.....
5.1 Doxycycline
5.2 Clindamycine.....
III.2. Les gamétocytocides ou gaméticides.....
1. Primaquine.....
2. Tafénoquine.....
IV. Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques
IV.1. Définition.....
IV.2. Raisonnement pour les combinaisons thérapeutiques antipaludiques
IV.3. Les anciens antipaludiques associés.....
1. Sulfadoxine pyriméthamine.....
IV.4. Les nouveaux antipaludiques associés.....
1. Atovaquone- proguanil.....
2. Combinaison à base d'artémisinine
2.1. But de combinaisons.....
2.2. Les combinaisons recommandées par l'OMS.....
a) Artésunate+Sulfaméthoxypyrasine +pyriméthamine.....
b) Artésunate +Amodiaquine.....
c) Artémether+luméfantrine.....
d) Artésunate+Méfloquine.....
V. Modalités du traitement.....
V.1.Critères du choix d'un antipaludique.....
V.2. Schémas thérapeutiques recommandés chez l'adulte.....
V.2.1 Paludisme simple, non compliqué.....
V.2.2 Paludisme grave.
V.2.2.1 Traitement antipaludique curatif.....
V.2.2.2 Traitements symptomatiques de l'accès pernicieux
V.3.Cas particulières.....

V.3.1. Femme enceinte.....

V.3.2. Femme allaitante.....

V.3.3. Jeune enfant.....

VI. Protocole Thérapeutique au Maroc.....

VII. PROPHYLAXIE.....

VII.1. Chimio prophylaxie

VII.2. Prophylaxie d'exposition.....

VIII. PERSPECTIVE.....

CONCLUSION.....

RESUMES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



INTRODUCTION

INTRODUCTION ^[30,45] :

Le paludisme est une maladie parasitaire, potentiellement mortelle, due à l'infestation des hématies par des protozoaires (hématozoaires) appartenant au genre *Plasmodium*. Ces hématozoaires sont inoculés chez l'hôte humain par l'anophèle femelle lors d'un repas sanguin, uniquement vespéro-nocturne. Les quatre principales espèces de *Plasmodium* qui infestent l'Homme sont: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Il arrive parfois que l'on rencontre des infestations par des hématozoaires touchant habituellement le singe, tel *P.knowlesi*.

La répartition et la gravité de la maladie varient en fonction de l'espèce plasmodiale des agents pathogènes, des vecteurs, de l'hôte et du milieu. Parmi les quatre *Plasmodium* responsables, seul *P. falciparum* est à l'origine de formes létales; les trois autres provoquent une maladie moins grave avec des risques de rechutes et de reviviscences.

Le paludisme est une cause importante de maladie et de décès chez l'enfant comme chez l'adulte, en particulier dans les pays tropicaux. En 2008; 40 % de la population mondiale vit dans des zones impaludées. Le paludisme a touché 216 millions de personnes et a causé le décès de 781 000 d'entre elle en 2010.

Depuis 2006, la plupart des pays où *P. falciparum* est endémique ont progressivement actualisé leur politique de traitement, passant de la chloroquine (CQ) et de la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) qui sont en situation d'échec, aux associations thérapeutiques à base d'artémisinines (CTA) actuellement recommandées. Ces dernières constituent désormais le meilleur traitement contre le paludisme simple à *falciparum*. Malheureusement, la mise en œuvre de ces politiques a pris du retard pour un certain nombre de raisons, et notamment leur cout élevé.



CHAPITRE I :
GENERALITES SUR
LE PALUDISME

I. Aspects historiques ^[2, 12] :

Historiquement, le paludisme est une maladie très ancienne. En 3000 avant JC, les Egyptiens en souffraient et en mourraient déjà. Cette certitude est issue de la découverte de Plasmodie dans des momies (Miller, 1994). A peu près à la même époque, soit à partir de 2700 avant JC, des cas d'accès palustres sont décrits en Chine. Cette maladie étant déjà à l'époque un mal familial, le paludisme a sa place dans la mythologie chinoise. Il y est représenté sous la forme de trois démons armés respectivement de marteau, brasero et marmite d'eau froide, illustrant les céphalées, fièvres et frissons.

Cependant, bien que les hommes souffrent du paludisme depuis si longtemps, il faudra attendre l'année 1630 pour voir apparaître le premier traitement à base d'écorce de Quinquina découvert par Don Francisco Lopez. Les pharmaciens J. Pelletier et J.B. Caventou parviennent à isoler l'agent actif : la quinine.



Figure 1 : L'arbre Quinquina (Caventou et Pelletier 1820)

En 1897, les moustiques *Anophèles* sont reconnus comme étant les vecteurs de la maladie et en 1922, les quatre *Plasmodiums* (P.) infectant l'homme sont enfin tous décrits : *P.falciparum*, *P.malariae*, *P. vivax* et *P. ovale*. Il faudra alors près de 60 ans pour comprendre entièrement le cycle parasitaire et ses caractéristiques. La chloroquine et l'amodiaquine, deux antipaludiques de synthèse très utilisés, font leur apparition en 1944. Malheureusement, dès 1960, des souches de *P falciparum* résistantes à la chloroquine sont découvertes sur deux continents (Asie et Amérique du Sud). Ces chimiorésistances apparaissent simultanément avec des résistances des anophèles à l'usage du DDT, utilisé depuis 1948 (dès 1953 en Grèce).

En 1976, la science progresse grâce à W. Trager et J.B. Jensen qui mettent au point la culture *in vitro* de *P. falciparum* (Trager, 1976). Cette importante avancée ouvre la voie aux approches moléculaires et immunologiques. Elle permet ainsi de faciliter l'étude de nouvelles molécules antipaludiques et d'avancer vers la mise au point d'un vaccin.

Ces dernières années ont vu l'apparition sur le marché d'antipaludiques dérivés de l'artémisinine, un médicament « redécouvert » issu de la pharmacopée chinoise. Il apporte un regain d'espoir dans le cadre de la chimiothérapie antipaludique. Cependant, il existe d'ores et déjà une pression de sélection qui tend à l'apparition de chimiorésistance.

C'est la raison pour laquelle l'OMS a préconisé en 2005 que les dérivés d'artémisinine soient utilisés uniquement en bithérapie et jamais seuls, dans le but de limiter l'apparition du phénomène (OMS, 2005).

II. Aspects épidémiologiques :

On compte chaque année au moins 300 millions de cas aigus de paludisme dans le monde, et plus d'un million de décès. Environ 90% de ces décès surviennent en Afrique, principalement chez les jeunes enfants. Le paludisme est la **principale cause de mortalité chez les moins de cinq ans en Afrique** (20 % des décès sont liés au paludisme) et il représente 10 % de la charge totale de la morbidité du continent. Il est responsable de 40 % des dépenses de santé publique, et de 30 à 50 % des consultations externes dans les zones à forte transmission. ^[36]

Le paludisme est endémique à l'heure actuelle dans une large bande autour de l'Équateur, dans les régions des Amériques, de nombreuses régions d'Asie et une grande partie de l'Afrique; Cependant, c'est en Afrique subsaharienne, où se produisent les 85-90 % des décès. La répartition géographique du paludisme dans les grandes régions est complexe, et les zones affligée de paludisme et exempte de paludisme se trouvent souvent proches les uns des autres. Dans les zones sèches, les épidémies de paludisme peuvent être prédites avec une précision raisonnable par les pluies. ^[14]

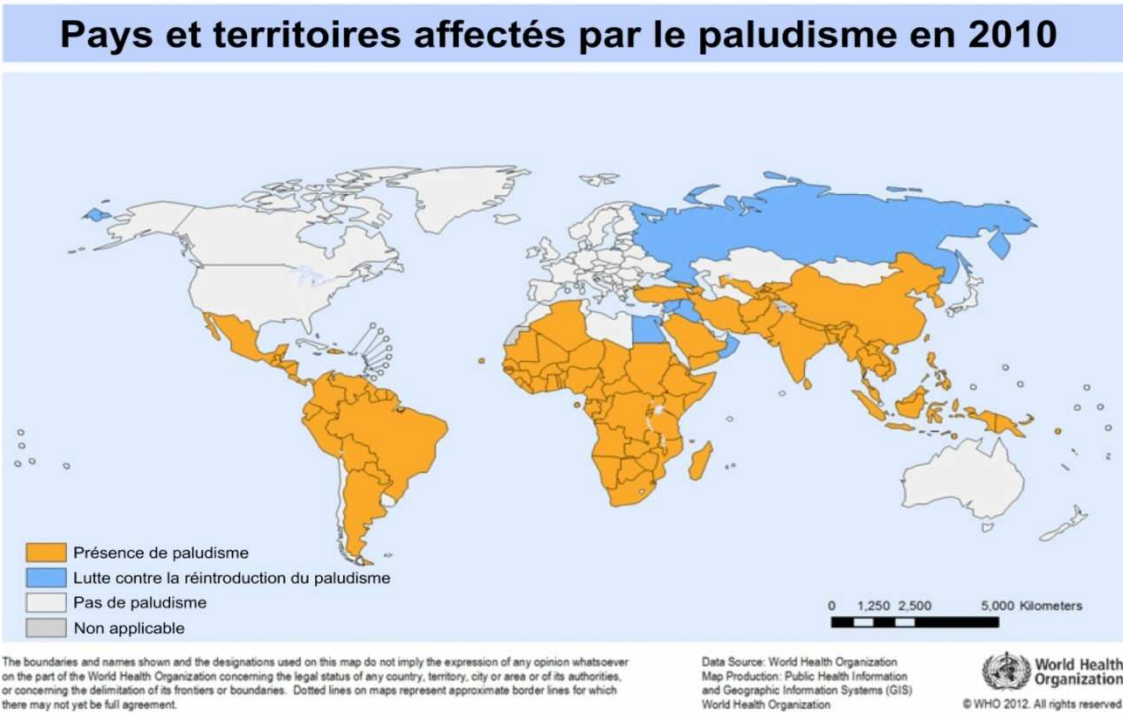


Figure 2 : pays et territoires affectés par le paludisme en 2010 (OMS 2012)

III. Situation au Maroc ^[39] :

Après environ quatre décennies de lutte contre le paludisme autochtone au Maroc, la situation épidémiologique a évolué favorablement vers un arrêt de la transmission de la maladie en 2003. Ainsi, depuis l’année 2005, aucun cas autochtone de paludisme n’a été enregistré dans notre pays. Cette réalisation a permis à notre pays d’être certifié, par l’OMS, indemne de paludisme autochtone en mai 2010.

En parallèle à cet événement, la situation épidémiologique a été exclusivement dominée, depuis l’année 2005, par la notification de cas de paludisme importé de l’étranger. De ce fait, un changement stratégique a été opéré selon les recommandations de l’OMS. Ainsi, la stratégie de maintien de l’élimination du paludisme autochtone a été adoptée et mise en œuvre, à partir de l’année 2011, pour prévenir la réintroduction de la maladie dans notre pays et prendre en charge précocement les cas de paludisme importé grave. Ce changement stratégique a été également accompagné de l’actualisation du protocole thérapeutique.

Sur le plan épidémiologique, les années 2011 et 2012, ont connues une augmentation de plus de 30% des cas diagnostiqués par rapport aux années précédentes, avec une moyenne de 300 cas. L'espèce *Plasmodium falciparum* représente à elle seule plus de 80% des espèces identifiées.

A ce propos, la prise en charge thérapeutique doit être adaptée à l'espèce plasmodiale une fois le diagnostic parasitologique confirmé. Ce traitement doit être administré soit dans un milieu hospitalier surveillé pour les cas graves ou en ambulatoire sous la surveillance du personnel de santé pour les cas simples.

La confirmation de la guérison, pour tous les cas, doit être effectuée par une surveillance clinique et un suivi parasitologique.



Figure 3 – *Anopheles albimanus* au cours d'un repas sanguin.



CHAPITRE II :
TRAITEMENT DU
PALUDISME

I. Définition :

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie orale, parentérale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de détruire le *Plasmodium* ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme.

II. Objectifs du traitement ^[6]:

Les objectifs du traitement sont fonction de la gravité des cas

•Paludisme simple :

Les objectifs du traitement du paludisme simple sont de :

- Obtenir la guérison sans rechute
- Prévenir l'évolution vers une forme grave surtout s'il s'agit d'une infestation à *P.falciparum* et éviter les complications dues à un échec thérapeutique
- Réduire le réservoir infectieux afin de diminuer le risque de transmission de l'infestation à d'autres personnes
- Eviter les complications iatrogènes
- Eviter l'apparition et la propagation d'une résistance aux antipaludiques.

▪Paludisme grave : Neuropaludisme

L'objectif principal du traitement spécifique et symptomatique est de prévenir le décès ainsi que les éventuelles complications et leurs séquelles.

Dans toutes les situations, l'efficacité des médicaments, leur tolérance et la rapidité de la réponse thérapeutique doivent être prises en considération.

III. Classification des antipaludiques :

Les antipaludiques peuvent être classés selon plusieurs modalités. Nous en retiendrons deux qui sont la classification chimique et la classification selon le site d'action.

- *Classification chimique*

Elle tient compte de la structure chimique ^[30] :

Tableau1 : classification chimique des antipaludiques.

CATEGORIES		D.C.I.	
Amino-4-quinoléïne		Chloroquine Amodiaquine	
Amino-alcools	4-quinoléïne-méthanols	Quinine Méfloquine	
	9-phénanthrène-méthanols	Halofantrine Luméfantrine	
Dérivés de l'artémisinine		Artéméter Artésunate Dihydroartémisinine	
Antifoliniques	Diguanide	Proguanil	
	Diamino-pyrimidines	Pyriméthamine Triméthoprime	
Antifoliques	Sulfamides et sulfones	Sulfadoxine Sulfalène Dapsone	
		Amino-8-quinoléïne	Primaquine
		Hydroxynaphtoquinone	Atovaquone

- *Classification selon le site d'action* ^[17,30] :

Selon la localisation du mode d'action dans le cycle de vie des *plasmodiums*; les antipaludiques sont principalement divisés en deux grands groupes : les schizonticides et gamétocytocides.

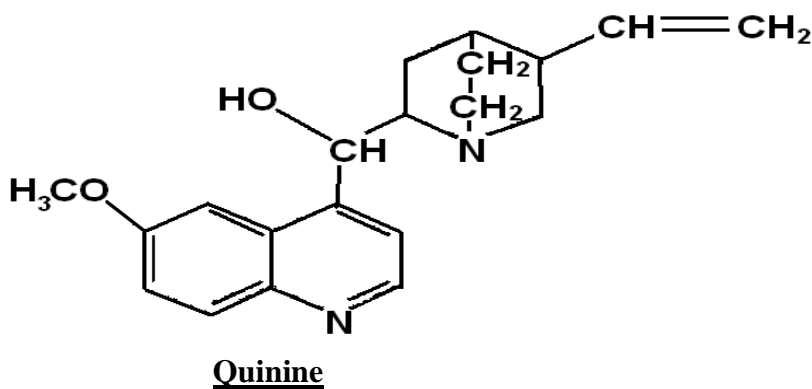
III.1. Schizonticides érythrocytaires:

Les schizonticides sont des médicaments qui agissent sur les formes érythrocytaires asexuées, ils préviennent l'accès palustre mais n'empêchent pas sa réapparition, après l'arrêt d'un traitement.

III.1.1. Les antipaludiques naturels :

1. Alcaloïdes de quinquina :

- Quinine (Quinimax[®]) [30,33,51] :



La quinine est un alcaloïde extrait de l'écorce de quinquina. Bien que sa synthèse soit possible, la quinine utilisée en pratique est d'origine naturelle.

Mode d'action:

La quinine est une base faible (quinoléine-méthanol) se concentrent moins efficacement que la chloroquine dans les vacuoles digestives acides (action lysosomotropes) du trophozoïte érythrocytaire. Elle est cependant plus lipophile et pourrait ainsi avoir des sites d'action différents. Elle est peu active sur les schizontes âgés sanguins, les gamétocytes matures et les stades préérythrocytaires.

Pharmacocinétique:

La quinine se lie pour 85% aux protéines plasmatiques, en particulier à l'orosomucoïde (acide α -1glycoprotéine). La quinine libre responsable à la fois de l'efficacité et la toxicité de la molécule, représente 15% de la quinine totale.

Les concentrations plasmatiques sont augmentées au cours de l'accès palustre, en rapport avec une diminution du volume apparent de la distribution de la clairance totale (hépatique et rénale), la demi-vie d'élimination est augmentée. En cas d'accès sévère prolongé il existe un risque de surdosage 2 à 3 jours après le début de traitement, nécessitant une adaptation des doses.

La fixation protéique de la quinine est également modifiée en raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques d'acide α -1glycoprotéine: la fraction libre de la quinine passe de 15% chez le sujet sain et de 5 à 10% dans l'accès palustre.

Le volume de distribution de la femme enceinte et de l'enfant est de 30% inférieure à celui de l'adulte, mais la clairance est identique.

Résistance:

Les mécanismes de résistance sont imparfaitement connus. Un certain degré de résistance croisée existe avec la chloroquine, En fait la quinino-résistance évoquée cliniquement depuis 1910 au Brésil reste marginale, partielle et limitée à l'Amazonie et aux jungles d'Asie du Sud-est. Dans ces conditions, une efficacité complète impose à la dose standard de 25 mg/kg/j, l'association à une cycline ou un macrolide (érythromycine, clindamycine) en cas de contre-indication aux cyclines, dans les autres contextes d'impaludation, il faut par ailleurs noter que les vrais échecs d'un traitement à la quinine seule sont exceptionnels, et sont plutôt à mettre en relation avec une réduction de dose et une posologie insuffisante.

Mode d'utilisation:

Les doses thérapeutiques étant exprimées en quinine base et les formulations commerciales étant parfois présentées en sels. Il est nécessaire de tenir compte de la teneur en quinine base de chaque produit pour le calcul des posologies selon le poids.

Les formulations commerciales de quinine ne sont pas équivalentes, le Quinoforme[®] (ampoules injectables de 2 ml, dosée de 0,5 g de formiate de quinine) contient 87,6% de quinine base par ampoule. Le Quinimax[®] est association de bichlorohydrates de quinine, quinidine, cinchonine, cinchoridine, exprimée directement en quinine base pour les comprimés sécables et pelliculés (pour masquer l'amertume du produit) de 125 à 500 mg. L'ancienne forme injectable contient 60% de quinine base par ampoule (ampoules de 100, 200 et 400 mg) la nouvelle forme galénique 98%.

Indications et posologie :

La quinine est proposée comme traitement de l'accès simple à *P.falciparum*, en particulier en situation de contre indication à l'halofantrine et à la méfloquine. Le traitement de sécurité est le sulfate de quinine orale à la dose de 25mg/Kg/j pendant 7 jours. L'association à la doxycycline (200 mg/j), à l'érythromycine (1,5 g/j) ou à la clindamycine (10 mg/Kg/toutes les 8 heures) est prescrite si la souche plasmodiale est issue d'Asie du Sud-est ou d'Amérique de sud. Elle est inutile en présence d'une souche africaine.

La définition d'un accès compliqué à *P.falciparum* exclut tout traitement oral et implique une hospitalisation où le traitement consistera en l'administration de sels de quinine par voie intraveineuse, avec une dose de charge (16,7 mg/Kg de quinine base en 4 heures). Quatre heure après la fin de la dose de charge, l'entretien est réalisé par l'administration 8,3 mg/Kg de quinine base en 4 heures, toutes les 8 heures (ou éventuellement en perfusion continue à la seringue électrique).

Il faut noter que la dose de charge justifiée en urgence ne vise pas à atteindre une concentration sanguine plus élevée, mais une concentration efficace plus précoce, compte tenu d'une action lente de la quinine, le parasite y étant insensible dans les premières heures

de son développement dans l'hématie humaine la voie intraveineuse directe est contre indiquée: elle expose à des arrêts cardiaques, à des convulsions et au coma.

Lorsque la voie intraveineuse ne peut pas être utilisée la quinine (dihydrochloride) diluée entre 60 et 100 mg/l, peut être administrée par injection intramusculaire lente, la dose de charge initiale peut être divisée en deux. La biodisponibilité de la quinine par voie intramusculaire est bonne (=90), même au cours de l'accès grave. Les injections de la quinine non diluées (300mg /l) sont douloureuses et peuvent être à l'origine de nécrose tissulaire voire d'abcès infectieuse si l'asepsie n'a pas été rigoureuse.

Chez l'enfant, en particulier en Afrique la quinine est souvent administrée par voie intramusculaire. Cette administration est douloureuse et à risque de complications infectieuses liées au chimiotactisme leucocytaire négatif (abcès à pyogènes, voire tétanos) ou neurologique (par atteinte du nerf sciatique, si l'injection est mal réalisée). Pour pallier cet inconvénient, on injecte la quinine diluée dans le muscle droit antérieur crural en plusieurs points. Mieux l'administration intrarectale de Quinimax[®] dilué (20mg /Kg 2fois/j) s'est avéré aussi efficace que l'administration parentérale et constitue une alternative.

Effets secondaires :

L'administration orale de la quinine est parfois mal tolérée, les effets secondaires connus sous le terme «cinchonisme» associent acouphènes et hypoacousie, sensations vertigineuses, phosphènes, céphalées, nausées. Administrée par voie veineuse (perfusion lente) ou intramusculaire, la quinine peut provoquer des complications cardiovasculaires, troubles de la conduction, rythme cardiaque, défaillance ventriculaire lors d'injections très rapides ou à doses très élevées. Surtout la quinine favorise la libération de l'insuline et peut provoquer l'apparition d'accidents hypoglycémiques, en particulier lors du coma prolongé ou chez la femme enceinte et l'enfant. L'infection palustre diminue le volume de distribution de la clairance de la quinine mais augmente sa liaison aux protéines de l'inflammation (orosomucoïde), ce qui limite donc la forme libre active. Ceci explique que les posologies élevées administrées au cours de l'accès palustre soient aussi bien tolérées, alors qu'elles

seraient toxiques chez les sujets non infectés, ou associées à la survenue de cécité (amauroses) et de surdité après tentatives d'empoisonnement (>10mg/l).

Des thrombopénies d'origine immunoallergique sont régulièrement rapportées, également chez les sujets sensibilisés après consommation des boissons « tonic » contenant de faibles doses de quinine. Les accidents d'hémolyse intravasculaire accompagnés d'insuffisance rénale constituent «la fièvre bilieuse hémoglobinurique» décrite chez les sujets vivant dans les zones d'endémie et traités de façon itérative par la quinine ou les antipaludiques de même famille.

Contre-indications :

Les troubles de la conduction intra ventriculaire, une fièvre bilieuse hémoglobinurique, une hypersensibilité à la quinine, sont autant de contre-indications absolues à l'utilisation de la quinine.

Interactions médicamenteuses:

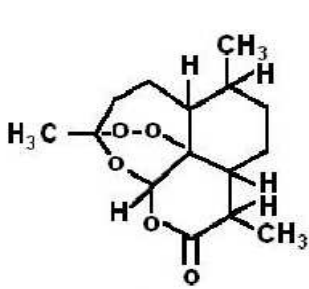
Théoriquement, il ne faut pas administrer en même temps la quinine avec des médicaments susceptibles d'allonger l'espace QT, encore qu'on n'ait pas établi avec certitude si la quinine augmente ou non le risque de tachyarythmie ventriculaire. Il faut probablement proscrire les antiarythmiques comme le flecainide ou l'amiodarone. Il pourrait y avoir un risque accru d'arythmie ventriculaire avec des antihistaminiques tels que la terfenadine et avec des antipsychotiques comme le pimozide ou la thioridazine.

L'halofantrine, qui provoque un allongement marqué de l'espace QT, doit être évitée, mais l'association avec d'autres antipaludéens comme la luméfántrine ou la méfloquine est sans danger. La quinine augmente la concentration plasmatique de la digoxine. La cimétidine inhibe la métabolisation de la quinine, d'où une élévation de la concentration de quinine, alors que la rifampicine accroît son élimination métabolique, ce qui a pour effet d'abaisser la concentration plasmatique et d'augmenter le taux d'échec thérapeutique.

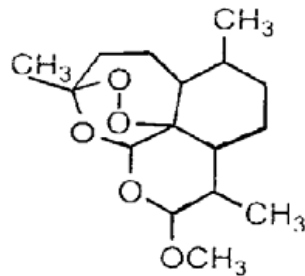
2. Dérivés Du Qinghao (Armoise) ^[10,11,21] :

- Artémisinine et ses dérivées (artémether, artésunate)

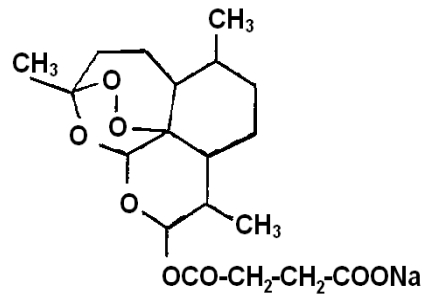
L'artémisinine et ses dérivés sont extraits d'une variété d'armoise *Artemisia annua* ou *ghinghaosu*; les vertus médicinales d'une infusion de *ghinghaosu* furent découvertes depuis plus de 2000 ans par les chinois pour baisser la fièvre et soulager d'autres symptômes associés au paludisme.



Qinghaosu



Artémether



Artésunate

Mode d'action :

L'artémisinine et ses dérivés: ces antipaludiques sont parmi les plus actifs et possèdent le spectre d'activité le plus large, une absorption et une élimination rapide. Le métabolite actif inhibe la synthèse protéique plasmodiale et bloque la répllication des acides nucléique. Son mode d'action implique probablement des radicaux libres oxygénés grâce à l'effet oxydant du groupement époxy en présence de fer. L'activité est rapide et entraîne la lyse des parasites intracellulaires.

Ces composés agissent sur les formes jeunes du parasite, permettent leur clairance et inhibent le développement de formes mûres responsable de l'adhésion des érythrocytes parasités à des cellules non infectées (rosetting) ou à l'endothélium vasculaire (cytoadhérence).

Pharmacocinétique et mode d'utilisation:

L'artémisinine est très peu hydrosoluble et n'est disponible que sous forme orale ou intrarectale, l'artésunate se trouve sous forme orale, intraveineuse ou intramusculaire. L'artémether et l'arté-éther sont deux dérivés liposolubles pour lesquels n'existe pas de forme intraveineuse.

L'artésunate est le composé le plus actif du groupe, peut être à cause de sa biodisponibilité après administration par voie intraveineuse et son absorption rapide après administration orale ou intramusculaire. La demi-vie d'élimination brève de ces composés serait responsable d'un taux important de recrudescence, leur association à la méfloquine de demi-vie longue permettrait de limiter ces recrudescence et de conserver une efficacité sur des souches méfloquinorésistantes; la proportion de rechutes est élevée chez les sujets non immuns traités 5 jours pour un accès simple. On préfère pour ces sujets, un traitement court complété par une dose de méfloquine.

L'artésunate par voie intraveineuse : c'est une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des accès graves à *P. falciparum*. L'OMS recommande désormais l'utilisation de l'artésunate IV en première intention dans le paludisme grave à *P. falciparum*. L'artésunate IV (Malacef[®]) se présente en poudre et solvant pour solution injectable en IV direct (vitesse d'injection: 3 ml par minute), à la posologie de 2,4 mg/kg à heure 0, heure 12, heure 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours. Le relais est pris par un antipaludique oral après 3 jours.

Rectocaps d'artésunate : gélule rectale utilisée seule par voie rectale, utile pour la prise en charge du paludisme grave en zone isolée, dosages de 50, 100 ou 200 mg, dose recommandée : 10 mg/kg/j. Le traitement par suppositoires d'artésunate ou d'artémisinine est recommandé par l'OMS dans les zones où le délai pour atteindre un Centre de Santé est long en attendant de pouvoir être pris en charge dans une structure sanitaire.

Artémether (PALUTHER[®]) : dérivé de l'artémisinine utilisé seul par voie injectable. Il se présente en ampoules pour intramusculaire profonde (ampoules de 40 mg/0,5 ml et 80 mg/1 ml). Il est prescrit dans les formes graves à *P. falciparum* à la posologie de 1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1 (3,2 mg/kg/24h), puis 1,6 mg/kg/24h de J2 à J5. il peut être utilisé dans des

régions peu médicalisées, compte tenu de son mode d'administration par voie IM. Il est bien toléré.

Résistance :

In vitro, l'artémisinine et la méfloquine sont synergiques. Cependant un degré notable de résistance croisée est observé in vitro entre ces deux molécules. La résistance de *P.falciparum* aux artémisinines a été confirmée en 2009 à la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande, mais malgré l'évolution de la sensibilité des plasmodies à ces produits, l'efficacité clinique et parasitologique des ACT n'est pas encore compromise. Depuis 2008, on s'active à contenir la propagation des plasmodies résistantes aux artémisinines.^[21]

Effets indésirables :

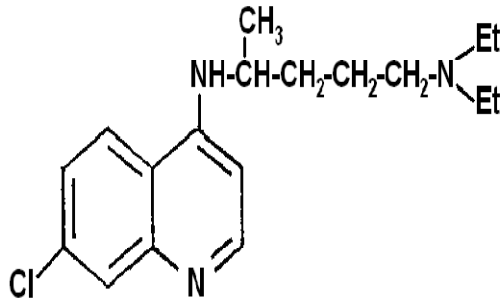
Généralement sont bien tolérés, des effets indésirables ont été décrits: une baisse de taux de réticulocytes et élévation transitoire et modérées des ASAT/ALAT.

III.1.2. Les antipaludiques de synthèse :

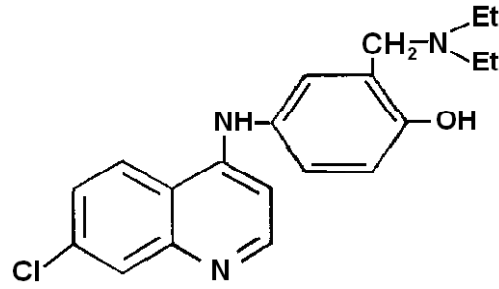
1. Les amino-4-quinoléines :

La synthèse des amino-4-quinoléines a été réalisée dès 1938 pour le dérivé chloré, la chloroquine et en 1946 pour l'amodiaquine.

Considérés comme les antipaludiques de choix jusqu'à la survenue et l'extension des phénomènes de résistance, ces produits ont une action schizonticide excellente et demeurent, même actuellement, les antipaludiques les plus utilisés.



Chloroquine



Amodiaquine

1.1. Chloroquine (Nivaquine[®]) [33,44] :

Mode d'action:

La chloroquine est une base faible lysosomotrope, c'est-à-dire capable de traverser la membrane de l'érythrocyte parasite qui s'accumule dans la vacuole digestive du parasite en suivant le gradient de PH, sa demi vie d'élimination est très longue (plusieurs mois) et un volume apparent de distribution énorme (100 à 1 000 L/Kg). Les concentrations sanguines diminuent rapidement après la phase d'absorption selon une courbe multiexponentielle.

Elle bloque la dégradation enzymatique de l'hémoglobine, source principale de parasite en acide aminés.

La cible spécifique, non encore définie est peut être l'hémozoine insoluble. Les composés de ce groupe agiraient au niveau de la détoxification de l'hème, sur la formation de l'hémozoine, leur action concerne donc essentiellement les stades asexués, dégradant l'hémoglobine des trophozoïtes âgés et schizontes immatures. Le parasite va lutter contre l'accumulation d'hème libre toxique en le polymérisant en cristaux non toxiques (pigment malarique insoluble). La chloroquine agit sur ce processus, conduisant à une accumulation d'hème toxique pour le parasite.

Résistance :

Toutes les souches résistantes sont dans l'incapacité d'accumuler la chloroquine dans la vacuole digestive, probablement en rapport avec un efflux. La chloroquine se lierait avec une

glycoprotéine de transfert, la pgh-1, dont la conformation perturbée à la suite d'une mutation permettrait l'expulsion de la chloroquine. La chimiorésistance consistant à empêcher l'expulsion du médicament par le parasite résistant avec une molécule non antipaludique a été obtenue; notamment avec le vérapamil ou la désipramine. Cependant aucun des essais cliniques effectués n'a permis de réversion de la résistance à des doses bien tolérées de ces molécules. Une autre voie concerne le développement d'organométalliques du type chloroquine ferrocène permettant d'augmenter la concentration du principe actif dans la vacuole digestive plasmodiale.

Situation de la chloroquinorésistance :

Les zones et les niveaux sont de fréquence et d'étendues très inégales selon les pays. Par exemple, au Cambodge coexistent des zones avec un peu de chloroquinorésistance au nord-est, alors qu'au sud-ouest la fréquence et le niveau sont parmi les plus élevés au monde. La prévalence des souches chloroquinorésistantes in vitro tend à se stabiliser à 50% en Afrique intertropicale. La cartographie du paludisme chloroquinorésistant, largement tributaire des mouvements de population, évolue constamment dans le temps. L'indication de la chloroquine en monophylaxie est donc devenue limitée : 5 à 10 mg/Kg/semaine en monoprise hebdomadaire ou adaptée en prise quotidienne sans dépasser 600 mg/semaine chez l'adulte.

Contre-indication :

La chloroquine doit être utilisée avec prudence en cas de maladies hépatiques ou de graves désordres gastro-intestinaux ou neurologiques ou sanguins. Si de tels désordres surviennent au cours du traitement le médicament doit être arrêté.

Pour les patients recevant un traitement à long terme, un contrôle ophtalmologique et neurologique est recommandé tous les trois à six mois.

Effets secondaires :

Cet anti malarique est habituellement bien toléré, en dehors de la survenue de signes cutanés (prurit sur peau à phototype foncé, pigmentation ardoisée des phanères), digestifs (nausées ou

vomissements) voire de rares troubles de l'humeur ou d'un syndrome cérébelleux. Il ne doit jamais être injecté en bolus rapide ou à une dose supérieure à 3,5 mg/Kg par les voies sous-cutanée et intramusculaire, car il entraîne des accidents hypotensifs et des troubles de la conduction.

Sa prise au long cours dans le cadre de chimioprophylaxie impose classiquement une surveillance ophtalmologique à la recherche d'une chorioretinopathie iatrogène; réalisée par l'étude de la vision des couleurs, la mesure du champ visuel et l'électrorétinogramme tous les 6 mois, à compter d'une prise cumulée de 120g et surtout en cas de prises quotidiennes importantes (500mg), c'est-à-dire dans les indications rhumatologiques.

Interactions médicamenteuses ^[1,38] :

Les interactions majeures sont très courantes. Il y a théoriquement un risque d'arythmie lorsque la chloroquine est administrée en même temps que de l'halofantrine ou d'autres médicaments qui allongent l'espace QT; un risque éventuellement accru de convulsions en présence de méfloquine; une réduction de l'absorption en présence d'antiacides; une réduction du métabolisme et de l'élimination en présence de cimétidine; un risque accru de réactions dystoniques en présence de métronidazole; une réduction de la biodisponibilité de l'ampicilline et du praziquantel; une réduction de l'effet thérapeutique de la thyroxine; un effet antagoniste possible sur l'action antiépileptique de la carbamazépine et du valproate de sodium et une augmentation de la concentration plasmatique de la cyclosporine.

1.2. Amodiaquine ^[33] :

L'amodiaquine (flavoquine[®]) est une molécule du même groupe; sa toxicité hépatique et hématologique (agranulocytose) n'autorise pas son utilisation en prophylaxie. Elle se révèle plus efficace que la chloroquine en situation de chloroquinorésistance. Elle peut donc constituer une alternative efficace intéressante.

2. Les amino-alcools :

Deux molécules nées de la recherche intense menée devant l'apparition et l'extension de la chloroquinorésistance ont été récemment développées: la méfloquine (Lariam[®]) et l'halofantrine (Halfan[®]). Toutes deux sont des amino alcools proches de la quinine.

2.1. Méfloquine (Lariam[®]) [33, 30, 51, 36, 54,24] :



Méfloquine

Mode d'action:

La méfloquine (aryl-amino-alcool-4-quinoléine-méthanol) est un schizonticide actif sur *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae* par inhibition de la multiplication asexuée du parasite dans les hématies. Elle n'a pas d'activité prophylactique causale car elle est inactive sur les formes intrahépatocytaires qui se développent normalement après l'inoculation anophélienne. Son mode d'action reste partiellement identifié. Elle s'accumule modérément dans les hématies non parasitées et se fixe aux membranes érythrocytaires, et de façon moindre à l'hémoglobine, mais pas à l'acide désoxyribonucléique (ADN), elle se concentre plus activement dans l'hématie parasitée.

Pharmacocinétique:

Sa demi-vie longue (d'environ 3 semaines) permet la prescription d'une dose hebdomadaire en prophylaxie. La méfloquine n'est que faiblement active sur les parasites (RRP : 10-103) et n'agit que sur la deuxième partie du cycle. Il n'est donc pas rare de voir la parasitémie

augmenter dans les heures suivant la prise. De même, la clairance parasitaire peut atteindre 7 jours sans que cela indique un échec thérapeutique.

Résistance :

La chimiorésistance est associée à la surexpression du gène pfMDR1, et une corrélation inverse est observée entre la méfloquine ou halofantrino-résistance et la chloroquino-résistance il peut exister cependant des bi-résistances. La résistance à la méfloquine est en extension en Thaïlande où la molécule a été mise sur le marché, associée à la pyriméthamine et la sulfadoxine dès 1989 (échecs thérapeutiques du Fansidar[®]), elle est exceptionnelle ailleurs en Afrique, des échecs chimioprophylactiques et thérapeutiques ont été observés.

Mode d'utilisation :

Dans la prise en charge de l'accès non compliqué, la méfloquine (comprimé sécable à 250mg) est prescrite à la dose de 25mg /Kg et délivrée en trois prises sur 24 heures. D'autres auteurs proposent un fractionnement en deux prises, avec 15mg /kg, suivies de 10 mg, 8 heures après.

La méfloquine ne doit pas être administrée, en principe, à des enfants pesant moins de 15Kg sans que cette recommandation ne repose sur des arguments scientifiques établis.

Dans le cadre prophylactique, la méfloquine, disponible en comprimés à 250 et 50mg, a l'avantage d'entraîner une meilleure compliance quant à sa prise hebdomadaire, que les autres régimes à prises quotidiennes. La chimioprophylaxie par la méfloquine est indiquée dans les zones à haut niveau de chloroquino-résistance ou de multi-résistance (pays du groupe 3) pour des séjours de moins de 3 mois. Au-delà, on recommande l'association chloroquine-proguanil.

Effets secondaires :

La méfloquine est souvent mal tolérée, occasionnant des troubles digestifs et neurologiques ou psychiatriques parfois sévères, qui ont limité son utilisation, en particulier chez le sujet ayant des antécédents neurologiques.

L'analogie structurale entre les amino-alcools (méfloquine, halofantrine) suggère la potentialisation des effets secondaires et implique la recherche d'une prise antérieure de ces médicaments avant d'entreprendre un nouveau traitement. L'importance de ses effets secondaires, notamment neuropsychiques quelquefois graves (troubles de sommeil, convulsions, hallucinations, troubles psychiatriques aigus syndrome dépressifs) en limite l'usage en particulier chimioprophylactique.

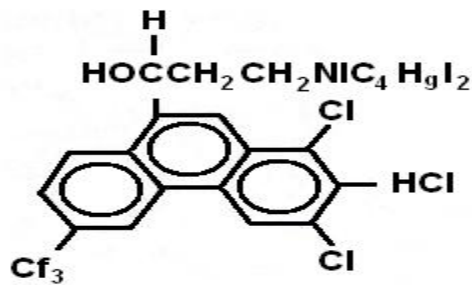
Contre indications :

Les contre indications absolues sont les antécédents de convulsions et de troubles psychiatriques et en principe en situation de voyage sportif (plongée, alpinisme, conditions « extrêmes »), la grossesse reste une contre indication de principe. Des données récentes font état d'un risque accru d'interruption prématurée de grossesse sous chimioprophylaxie à la méfloquine, et de mort à la naissance après exposition à un traitement à la méfloquine en fin de grossesse.

Interactions médicamenteuses :

Un risque accru d'arythmie n'est pas exclu si la méfloquine est administrée en même temps que des bêtabloquants, des inhibiteurs calciques, de l'amiodarone, du pimozide, de la digoxine ou des antidépresseurs. Il est également possible qu'il y ait une augmentation du risque de convulsions en présence de chloroquine ou de quinine. La concentration de méfloquine augmente lorsqu'elle est administrée avec de l'ampicilline, une tétracycline ou du métoclopramide. La prudence est de rigueur avec l'alcool.^[1]

2.2. Halofantrine (Halfan®) [33,54] :



Halofantrine

Mécanisme d'action :

L'halofantrine (aryl-amino-alcool-9-phénanthrène méthanol) est un schizonticide ayant le même spectre d'activité que la méfloquine mais intrinsèquement plus active (RRP : 102-104). Il semble que la molécule agisse au niveau de la détoxification de l'hème.

Pharmacocinétique :

Elle est aussi plus rapidement absorbée, mais la demi-vie est plus courte (2 à 3 jours) ainsi que celle de son métabolite principal (est actif sur le parasite). La desbutylhalofantrine (4 à 7 jours). Son absorption est augmentée en présence de corps gras, mais un effet de saturation survient de doses supérieures à 500 mg par prise chez les adultes.

Résistance :

Une résistance croisée possible entre les molécules pourrait lui enlever tout intérêt de recours en cas d'échec de la méfloquine. Quelques résistances à l'halofantrine d'un niveau modéré ont été observées en Thaïlande. Les échecs sont souvent causés par la biodisponibilité médiocre de la molécule par voie orale et surtout très variable d'un sujet à l'autre. Elle peut néanmoins être améliorée par une forme micronisée, malheureusement non disponible actuellement.

Mode d'utilisation :

L'halofantrine est spécialisée sous le nom d'Halfan[®] (comprimé sécable à 250mg, suspension buvable à 150 mg/5ml).

L'administration d'halofantrine, au regard de son efficacité et de sa relative tolérance, est considérée par certains comme un traitement de choix de l'accès simple à *P. falciparum*. Elle est administrée en dehors des repas gras, qui augmentent de trois à six fois sa biodisponibilité du fait de l'augmentation de la solubilisation du produit dans les sels biliaires, on note de grande variabilité interindividuelle de son absorption.

L'halofantrine permet une cure à la dose de 24 mg/Kg de poids en trois prises espacées de 6 heures et à distance des repas.

Effets secondaires :

- Nausées, gêne épigastrique, diarrhée, prurit, rash cutanés.
- Risque d'allongement de l'espace QT et de survenue de troubles graves du rythme ventriculaire.
- Rares cas de convulsions.
- Quelques cas de réactions hémolytiques avec complication rénale.
- Un cas de réaction de type anaphylactique.

Contre-indications :

- Allergie à l'un des constituants, cardiopathie, bradycardie ou d'arythmie congénitale ou acquise, antécédents de syncopes ou familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de QT,
- Prise concomitante de médicaments cardiotoxiques (sultopride), antécédents fièvre bilieuse hémoglobinurie à l'halofantrine, à la quinine et la méfloquine, chez les traités par la méfloquine dans les trois semaines précédentes,

- Femme enceinte ou allaitante ou enfant de moins de 1 an.

2.3. Luméfantrine ^[33] :

La luméfantrine est une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludéens halofantrine et méfloquine.

Cette molécule n'est pas recommandée en monothérapie, la luméfantrine n'est disponible qu'en combinaison fixe avec l'artémether.

3. Les antifoliques, antifoliniques ^[33,43, 54] :

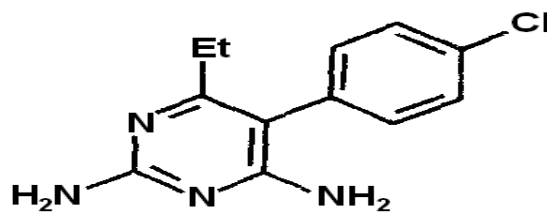
3.1. Sulfadoxine :

Les sulfamides sont des antifoliques inhibant la dihydroptéroate synthétase (DHPS) en prenant la place de son substrat, l'acide para-amino-benzoïque. Ils sont inactifs sur les gamétocytes et les formes préérythrocytaires, peu actifs sur les trophozoïtes, modérément actifs sur les schizontes érythrocytaires. Leur rôle essentiel est la potentialisation des antifoliniques.

La chimiorésistance correspondrait aux mutations Ala→Gly en 437 ou 581 de la DHPS, et augmenterait avec des mutations additionnelles et un faible apport en folates.

3.2. Pyriméthamine :

C'est une Diaminopyrimidine possédant des activités antipaludiques.



Pyriméthamine

Mode d'action :

La pyriméthamine est un antifolique d'action lente, inhibant la déhydrofolate réductase (DHFR), dont le mode d'action est similaire à celui du proguanil. Son spectre d'activité sur les différents stades et espèces plasmodiaux est identique à celui des biguanides. La pyriméthamine et les biguanides sont actifs sur les stades préérythrocytaires et altèrent la gamagonie chez l'anophèle, ce qui diminue la transmission. Leur activité et leur élimination sont lentes.

Résistance :

La résistance est bien connue et correspond à la mutation Ser→Asp en 108 de la DHFR. Deux ou trois mutations cumulées élèvent le niveau de résistance. Le plus souvent, la mutation est unique et la résistance est d'un niveau différent pour la pyriméthamine et le cycloguanil. Elle s'est rapidement étendue après l'utilisation prophylactique de la pyriméthamine (non associée) et en traitements de masse à partir de 1950 en Asie du Sud-est et en Afrique anglophone.

Des niveaux élevés de résistance ne pourront être surpassés, ni par une dose plus forte, ni par un traitement plus long, ni par l'association avec un sulfamide.

Mode d'utilisation :

Son activité est actuellement presque nulle, même associée avec un sulfamide dans la péninsule indochinoise, elle serait très diminuée en Amazonie et en voie de rapide diminution en Afrique de l'Est. En Afrique de l'Ouest, une utilisation restreinte lui conserve une efficacité en règle satisfaisante.

Ainsi, les antifoliques ne sont pas utilisées en monothérapie au cours du paludisme, mais toujours en association. Leur activité antiplasmodiale est potentialisée par l'association avec un sulfamide, le plus souvent la sulfadoxine.

Le Fansidar[®] (sulfadoxine-pyriméthamine) est utilisé en traitement curatif dans les zones chloroquino-résistantes sous forme de comprimé (contenant 500mg de sulfadoxine et 25mg de

pyriméthamine) ou de solution injectable par voie intramusculaire (contenant 400mg de Sulfadoxine et 20mg de pyriméthamine), à la dose unique de 20mg base/kg de Sulfadoxine et 1mg base/kg de pyriméthamine, ou comme candidat idéal en association avec d'autres antipaludiques, comme la quinine, afin de diminuer la durée du traitement et d'en améliorer la tolérance.

En raison de sa toxicité potentiellement grave, ce traitement n'est plus utilisé en prophylaxie. Par ailleurs, son activité lente et le niveau de résistance de beaucoup de souches font que ce traitement est très rarement utilisé en monothérapie curative.

Effets secondaires :

Ces médicaments ont une longue durée d'action et les inconvénients majeurs sont donc la sélection des parasites, le risque d'agranulocytose et les réactions allergiques cutanées gravissimes à type de syndrome de Stevens- Johnson ou de syndrome de Lyell, souvent mortels.

Pour pallier ces inconvénients, des études in vitro utilisant des associations d'antifoliques à durée très courte sont en cours.

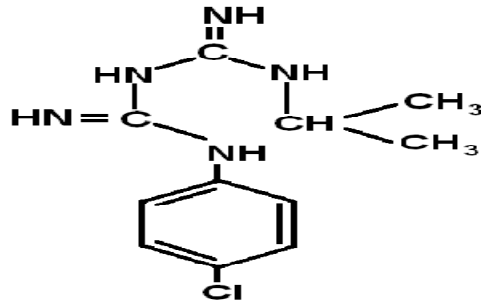
Contre-indications :

Absolue : hypersensibilité aux sulfamides ou pyriméthamine, troubles hépatiques et rénaux graves.

Relative : enfants de moins de 2 mois, pas de prophylaxie sauf femme enceinte.

3.2. Cycloguanil, proguanil ^[33]:

Il est né de la recherche sur l'action antipaludique des biguanides.



Proguanil

Mode d'action :

Le proguanil et le cycloguanil sont des précurseurs du Cycloguanil et du chlorcycloguanil, des inhibiteurs de la DHFR. Ils sont actifs à la fois sur le stade préérythrocytaire, la deuxième partie du cycle asexué et les sporozoïtes de l'anophèle. La cyclisation hépatique dépendante du cytochrome P450 du proguanil forme une molécule proche de la pyriméthamine dont elle partage le mode d'action. Il existe une résistance croisée importante au proguanil et la pyriméthamine. La fréquence de la résistance au proguanil serait moindre que celle de la pyriméthamine. Ce produit n'est utilisé qu'en chimioprophylaxie, en association avec la chloroquine, pour des séjours en zone 2 ou 3.

Mode d'utilisation :

Les formes disponibles sont la Paludrine[®] (comprimé à 100mg de chlorhydrate de proguanil) et la Savarine[®] (comprimé contenant 100mg de chloroquine et 200mg de proguanil), permettant de simplifier la prophylaxie quotidienne. La posologie est de 200 mg/j en association avec 100 mg /j de chloroquine.

Effets secondaires :

Aucun effet secondaire grave n'a été signalé jusqu'à présent. Une aphtose buccale est fréquemment rapportée, de même que des éruptions, des troubles digestifs voire une alopecie. La survenue d'effets indésirables, même bénins comme les nausées ou vomissements, doit être connue pour en informer le voyageur et lui donner une conduite à tenir, afin de maintenir l'adhésion à la prise médicamenteuse, gage de son efficacité.

Le proguanil est sans danger pendant la grossesse, mais la conversion du proguanil en cycloguanil serait réduite de 50% chez la femme enceinte.

Contre-indications :

Insuffisances rénaux et hépatiques, pas en traitement curatif.

Interactions médicamenteuses :

Des interactions peuvent se produire en cas d'administration concomitante de warfarine. L'absorption du proguanil est réduite s'il y a administration concomitante de tri silicate de magnésium.

4. Autres antipaludiques ^[1, 17,33] :**4.1. Atovaquone :****Mode d'action :**

L'atovaquone est une hydroxynaphtoquinone, un analogue structural des ubiquinones inhibant la dihydro-orotate déshydrogénase (DHDD), enzyme clé du transport mitochondrial des électrons chez de nombreux protozoaires. L'approvisionnement en pyrimidines nécessite cette voie et leur concentration en uridine triphosphate chute rapidement au contact de cet antimétabolite. Elle possède un effet antiplasmodial original.

Son action concerne les trophozoites tissulaires et érythrocytaires des quatre espèces plasmodiales. La sélection de mutants est très rapide chez *P.falciparum* et 30% de rechutes sont d'autant plus fréquentes que la charge parasitaire était élevée au début du traitement. Il a

été vérifié que l'isolat de la rechute était résistant à l'atovaquone. Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antipaludiques.

Pharmacocinétique :

L'absorption digestive est lente et la prise alimentaire, riche en lipides, augmente l'aire sous la courbe des concentrations plasmodiques et le pic de concentration, l'atovaquone est liée aux protéines plasmatiques, mais ne déplace pas d'autres molécules à forte liaisons protéiques in vitro, l'élimination est digestive, sous forme inchangée. La demi-vie se situe entre 50 et 84 heures.

Mode d'utilisation :

Il existe une synergie in vitro avec le proguanil et l'association est efficace et bien tolérée dans le traitement du paludisme.

L'atovaquone ne pouvant être utilisée seule, en dehors du traitement de la pneumocystose pulmonaire (Wellvone[®]), elle est associée au proguanil (sous le nom de Malarone[®]), à la posologie respective de 1g/j et 400 mg/j pour l'atovaquone et le proguanil (prise unique de quatre comprimés de Malarone[®]) pendant 3 jours, ce qui a donné un taux de cure radicale supérieur à 98% en toutes régions.

Effets secondaires :

La toxicité au cours du traitement du paludisme semble rare, ont été rapportés de rares signes cutanés, digestifs, et une augmentation plasmatique des transaminases et de l'amylase.

Interactions médicamenteuses : ^[1, 38]

Il peut y avoir réduction de la concentration plasmatique en cas d'administration concomitante de métoprolol, de tétracyclines et peut-être aussi d'aciclovir, d'anti diarrhéiques, de benzodiazépines, de céphalosporines, de laxatifs, d'opioïdes et de paracétamol. L'atovaquone réduit la métabolisation de la zidovudine et du Cotrimoxazole.

Théoriquement, elle peut également déplacer d'autres médicaments fortement liés aux protéines de leurs sites de fixation aux protéines plasmatiques.

4.2. Pyronaridine : ^[33]

La pyronaridine a été synthétisée en Chine en 1970. Elle a une structure très voisine de celle de l'amodiaquine, mais possède en plus un atome d'azote supplémentaire dans sa structure cyclique. Elle montre une activité marquée contre les schizontes sanguins, aussi bien dans les souches chloroquinorésistantes sensibles du paludisme des rongeurs *in vivo* et de *P.falciparum* *in vitro*.

5. Les antibiotiques ^[54] :

Parmi les antibiotiques ayant une activité antiplasmodiale, seules la doxycycline et la clindamycine sont utilisées en clinique. Ces antibiotiques, qui n'ont qu'une action parasitostatique, ne doivent jamais être utilisés seuls en traitement curatif.

Dans le cadre du paludisme grave, l'association à la quinine de la doxycycline (100 mg/12 heures chez l'adulte) ou de la clindamycine (10 mg/kg/8 heures chez l'enfant et la femme enceinte) a été recommandée, uniquement en cas de suspicion de souche de sensibilité diminuée à la quinine.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude prouvant l'intérêt de ces antibiotiques, qui n'ont pas d'AMM, dans le paludisme grave.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés

5.1. Doxycycline (Doxypalu[®]) : ^[8]

Mode d'action :

Les cyclines sont une famille d'antibiotiques connus depuis longtemps pour inhiber la synthèse protéique des bactéries. Leur mécanisme d'action a même été élucidé au niveau moléculaire puisqu'elles se fixeraient aux protéines S4, S7 et S9 de la petite sous unité

ribosomale 30S et à différents acides ribonucléiques de l'ARN ribosomal 16S, empêchant la liaison de l'aminocyl ARN de transfert au site A du ribosome et bloquant ainsi l'élongation de la traduction. En revanche, leurs mécanismes d'action sur *Plasmodium* sont bien moins clairement identifiés (même si le dictionnaire Vidal au sujet du Doxypalu[®] tient pour acquis l'inhibition de la synthèse protéique cytoplasmique plasmodiale).

Pharmacocinétique :

La doxycycline est très rapidement absorbée per os puisqu'elle est détectable dans le sang 15 à 30 minutes après sa prise. La majeure partie de l'absorption s'effectue au niveau du duodénum et n'est pas modifiée par l'alimentation; les laitages ou les cations, en revanche la didanosine, les sels de fer, les topiques gastro-intestinaux, les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, l'alcool et la dénutrition diminuent son absorption. La biodisponibilité de la doxycycline est élevée avec près de 95%. La concentration plasmatique maximale de la doxycycline (C_{max}) varie de 1,5 à 7 µg/ml et est habituellement atteinte en 3 heures, sa demi-vie varie de 14 à 26 heures. Les C_{max} sont plus importantes chez les personnes âgées en raison d'une baisse de l'élimination digestive et sont plus faibles chez les adolescents pour des raisons inconnues. La doxycycline est fortement liée aux protéines plasmatiques jusqu'à 93% et ne s'accumule pas véritablement dans les globules rouges où sa concentration n'est que de 2,3 fois plus élevés que celle dans le milieu de culture correspondant. Elle possède une très bonne diffusion tissulaire du fait son extrême liposolubilité et n'est pas métabolisée. Elle est excrétée en trois jours dans les fèces par la bile près de 40% et pour 30% dans les urines.

Mode d'utilisation :

Toutes les études menées dans les années 1950 et 1970 avaient montré l'efficacité des cyclines en monothérapie dans le traitement d'accès simples à *P.falciparum* et *P.vivax*. Cependant, en cas d'infections à *P.vivax*, des rechutes étaient systématiquement observées deux à trois mois suivant le premier accès, voire à moins d'un mois dans une étude récente, témoignant d'une inactivité des cyclines sur les hypnozoïtes. En outre, pour obtenir une cure radicale, une durée minimale de traitement de 7 jours était nécessaire et la disparition des parasites n'était effective qu'en quatre à cinq jours en moyenne pour *P.falciparum* et environ

de 7 jours pour *P.vivax* (à la dose de 200 mg/jour de doxycycline). Etant donné le risque rapide d'évolution d'un accès palustre simple de *P.falciparum* vers une forme grave, il est donc totalement exclu d'utiliser les cyclines seules (schizonticide lents) en thérapie. En revanche, leurs associations à d'autres molécules antipaludiques en zone de multirésistances (principalement la Thaïlande) ont fait l'objet de nombreuses études.

Le traitement « standard » des accès simples à *P.falciparum* en zone de multirésistances peut reposer sur l'association de la quinine (10 mg/kg/jour) à la doxycycline (200 mg/jour) pendant 7 jours. Il permet d'obtenir une cure radicale même en cas de diminution de la sensibilité in vitro d'isolats à la quinine.

Résistance à la doxycycline :

Malgré l'extension d'échecs prophylactique avec la doxycycline, aucune résistance n'a été véritablement objectivée par des tests de sensibilité in vitro. A ce jour, il n'existe aucun marqueur moléculaire associé à une résistance de *P.falciparum* à la doxycycline. Par ailleurs, les échecs thérapeutiques rapportés avec l'association quinine+doxycycline n'ont jamais été documentés vis-à-vis d'une résistance à la doxycycline.

Contre-indications :

La doxycycline est contre indiqué en cas d'allergie aux cyclines, chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse en raison d'un risque d'anomalies du bourgeon dentaire et chez l'enfant de moins de huit ans à cause du risque de dyschromie et l'hypoplasie de l'émail dentaire. L'association à des rétinoïdes est également contre-indiquée, car elle peut engendrer une hypertension intracrânienne.

Effets secondaires :

Les effets secondaires des cyclines sont parfaitement connus depuis leur utilisation dans le traitement des infections bactériennes. Leur tolérance est très bonne dans le traitement de l'acné au long cours (de plusieurs mois jusqu'à cinq ans) et à faible dose (250mg d'oxytétracycline une à deux fois par jour ou 100mg de minocycline une à deux fois par jour), ne nécessitant aucun suivi biologique particulier. Dans le cadre de la chimioprophylaxie du

paludisme, ou la doxycycline peut également être utilisée pendant plusieurs mois à faible dose (100 mg/j), ses principaux effets secondaires rapportés dans la littérature sont par ordre de fréquence :

-Des troubles digestifs (dans 2,5 à 20 % des cas selon les études), avec des rares œsophagites et ulcération œsophagiennes qui ne sont pratiquement plus rapportées depuis l'introduction de la forme monohydrate moins ulcérogène que l'ancienne formule monohydrate.

-Des troubles de sommeil (dans 1,3 à 14 % des cas) et des maux de tête (environ 10 %) sont rapportés.

-Des signes cutanés (dans 0,6 à 8 % des cas selon les auteurs) avec urticaires, photosensibilisation [la photosensibilité de la doxycycline est fonction de la dose, à 200 mg de sujets sont photosensibilisés, desquamation, rash cutanés, exceptionnellement elle peut induire des photo-onycholyses.

-Des candidoses vaginales peuvent survenir chez environ 1% des femmes.

-Des cas d'hypertension intracrânienne ont été recensés chez des patients sans facteur de risques cardiovasculaires ou neurologiques particuliers suite à la prise de doxycycline en chimioprophylaxie du paludisme.

Interactions médicamenteuses :

La doxycycline fixe moins facilement le calcium que les autres tétracyclines, de sorte qu'elle peut être prise en même temps que des aliments ou du lait. Toutefois, les antiacides et le fer peuvent quand même perturber son absorption. Sa métabolisation peut être accélérée par des inducteurs des transaminases hépatiques, comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine ainsi qu'en cas d'alcoolisme chronique

5.2. Clindamycine : ^[38]

Dérivé chloré de la lincomycine, la clindamycine est un antibiotique qui appartient au groupe des lincosamides. Elle est très soluble dans l'eau. Elle inhibe les premiers stades de la synthèse des protéines par un mécanisme similaire à celui des macrolides. Elle peut se prendre

par voie orale sous la forme de gélules de chlorhydrate ou encore sous forme de préparations liquides de chlorhydrate/palmitate.

La clindamycine s'administre par voie parentérale sous forme de phosphate, en injection intraveineuse ou intramusculaire. On l'utilise pour le traitement des infections bactériennes à germes anaérobies et Gram-positifs, de la babesiose, de la toxoplasmose et de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii*.

Formulations :

Gélules dosées à 75 mg, 150 mg ou 300 mg de clindamycine base sous forme de chlorhydrate.

Pharmacocinétique :

Après administration par voie orale, la dose est absorbée dans la proportion d'environ 90%. La prise d'aliments ne gêne pas l'absorption mais peut la retarder. Le phosphate et le palmitate/chlorhydrate de clindamycine sont rapidement hydrolysés en libérant le médicament. Le pic de concentration peut être atteint en 1h chez l'enfant et en 3h chez l'adulte. La clindamycine se distribue largement dans l'organisme mais ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien. Elle traverse la barrière placentaire et se retrouve aussi dans le lait maternel. Elle est liée à hauteur de 90% aux protéines plasmatiques et s'accumule dans les leucocytes, les macrophages et la bile. Sa demi-vie est de 2 à 3h mais peut-être plus longue chez le nouveau-né et les insuffisants rénaux. La clindamycine est métabolisée en métabolites actifs (N-déméthyl- et sulfoxyde) et inactifs. La dose initiale est excrétée à hauteur d'environ 10% dans l'urine sous forme de médicament ou de métabolites actifs et à hauteur d'environ 4% dans les matières fécales. Le reste est excrété sous forme de métabolites inactifs. L'excrétion est très lente et dure des jours. La dialyse ne permet pas d'éliminer efficacement la clindamycine de l'organisme.

Effets indésirables :

Des diarrhées se produisent chez 2 à 20% des malades. Chez certains d'entre eux, une colite pseudomembraneuse peut apparaître pendant ou après le traitement et avoir une issue fatale. Parmi les autres effets gastro-intestinaux signalés on peut citer des nausées, des

vomissements, des douleurs abdominales et un goût désagréable dans la bouche. Près de 10% des malades présentent une réaction d'hypersensibilité qui peut prendre la forme d'une éruption cutanée, d'une urticaire ou d'un choc anaphylactique. Autres effets indésirables: leucopénie, agranulocytose, éosinophilie, thrombocytopénie, érythème polymorphe, polyarthrite, ictère et lésions hépatiques. Certaines formulations destinées à la voie parentérale contiennent de l'alcool benzylique qui peut provoquer un syndrome de halètement mortel chez le nouveau-né.

Interactions médicamenteuses : ^[1]

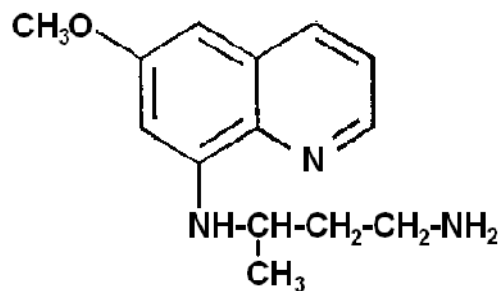
La clindamycine peut renforcer les effets des médicaments qui agissent par blocage neuromusculaire et comporte un danger potentiel de dépression respiratoire. Il peut également y avoir des effets additifs de dépression respiratoire avec les opioïdes. La clindamycine peut antagoniser l'activité des para sympathicomimétiques.

III.2. Les gamétocytocides ou gaméticides

1. Les amino-8-quinoléines

1.1. Primaquine (primaquine[®]) : ^[30,37]

Il s'agit d'une amino-8-quinoléine ayant un effet gamétocytocide et une action sur les formes exoérythrocytaires.



Primaquine

Mode d'action :

Très active sur les gamétocytes de toutes les espèces infectant l'homme et sur les hypnozoïtes des rechutes de *P. vivax* et *P. ovale*.

Pharmacocinétiques :

La primaquine est rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité est de 96% et est augmentée par la prise au cours d'un repas. Les concentrations maximales sériques sont obtenues entre une et trois heures après la prise. Le métabolisme de la molécule est mal connu. Le principal métabolite est la carboxy-primaquine. Si les paramètres pharmacocinétiques de la primaquine ne sont pas modifiés lors d'une administration chronique, il y a un effet cumulatif pour la carboxy-primaquine.

La demi-vie d'élimination de la molécule est d'environ 6 heures.

Effets secondaires :

- Douleurs abdominales : la survenue des douleurs est dose dépendante ; le fractionnement des prises et la prise au cours d'un repas (tartine beurrée) permettent de les limiter.
- Toux.
- Méthémoglobinémie : l'augmentation du taux de méthémoglobine est constante au cours d'un traitement par primaquine; les taux de méthémoglobinémies observés sont de l'ordre de 5% et reviennent à la normale (< 1,5 %) dans les 15 jours suivant l'arrêt du traitement. De tels taux sont sans conséquence clinique, la méthémoglobine est responsable d'une cyanose quand son taux atteint 20%.
- Hémolyse modérée : il est possible d'observer d'une diminution de 1 à 2 g/dL d'hémoglobine chez les sujets non déficitaires en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et traités 14 jours à raison de 30 mg/jour.

Contre-indications :

Déficit en G6PD : la primaquine est responsable d'une hémolyse chez les sujets déficitaires en G6PD. L'hémolyse est sévère chez les sujets présentant un variant appartenant à la classe II de l'OMS (variant méditerranéen par exemple), elle est modérée chez les sujets présentant un déficit appartenant à la classe III de l'OMS (variant Africain par exemple).

L'utilisation de la primaquine est en règle générale contre indiquée chez les sujets déficitaires. Cependant, l'efficacité de cette molécule étant fonction de la dose cumulée absorbée, l'OMS a proposé un schéma thérapeutique adapté: la primaquine peut être administrée aux sujets présentant un déficit modéré en G6PD à raison de 0,75 mg/kg une fois/semaine pendant 8 semaines.

Les zones d'endémies du paludisme à *P.vivax* et des déficits en G6PD sont souvent superposées en Afrique et en Asie. La recherche d'un déficit en G6PD est un préalable indispensable à la mise en place d'un traitement. La détermination de l'activité enzymatique G6PD doit se faire à distance d'une crise hémolytique. En effet; les réticulocytes sont en général assez riches en enzymes et l'activité G6PD pourra être faussement normale en présence d'une réticulocytose importante.

Déficit en méthémoglobine réductase connu.

Hémoglobine instable.

Grossesse : En effet, on ne peut préjuger du statu en G6PD du fœtus.

Polyarthrite rhumatoïde.

Lupus érythémateux disséminé.

Association à d'autres thérapeutiques méthémoglobinisantes (dapsone).

Interactions médicamenteuses :

Les médicaments susceptibles d'accroître le risque d'hémolyse ou de dépression de la moelle osseuse sont à proscrire.

1.2. Tafénoquine :^[35]

C'est un analogue synthétique de la primaquine à demi-vie beaucoup plus longue (14 jours contre six jours). Au Gabon, 200 mg/j de tafénoquine base pendant 3 jours successifs ont permis d'obtenir une protection de 100% pendant une durée de 11 semaines au moins. En faisant suivre la dose de charge (200 mg à 400 mg/j pendant 3 jours), par une dose d'entretien de 200 à 400 mg par semaine, l'efficacité protectrice est de 86 à 89%. Plus récemment, 400 mg/j pendant 3 jours, suivis de 400mg par mois, ont montré une bonne efficacité chez l'adulte en zone de haut niveau de chimiorésistance. La tolérance de la tafénoquine semble comparable à celle d'un placebo. Les personnes porteuses d'un variant A de déficit en G6PD (variant fréquent en Afrique) ne semblent pas faire d'hémolyse particulière. La prise orale mensuelle permise avec ce produit est, bien entendu, un argument extrêmement intéressant pour améliorer la compliance.

IV. Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques

IV.1. Définition

Selon l'OMS une combinaison thérapeutique d'antipaludiques est l'usage simultané de 2 ou plusieurs schizonticides sanguins ayant des modes d'actions et des cibles biochimiques différentes au niveau du parasite.

Il y a deux sortes de combinaisons :

- La combinaison libre, c'est la co-administration de deux médicaments distincts.
- La combinaison fixe, c'est la co-formulation de deux principes actifs sous une même forme galénique.

IV.2. Raisonnement pour les combinaisons thérapeutiques antipaludiques :^[15]

- Avantages de combiner deux ou plusieurs médicaments antipaludiques :
 - Les taux de guérison sont généralement augmentés

- Dans les rares cas où le parasite mutant résistant à l'un des médicaments réapparaît au cours de l'infection, il sera tué par l'autre médicament. Cette protection mutuelle prévient l'émergence de la résistance.
- Les deux médicaments partenaires dans une combinaison doivent être indépendamment efficaces.

IV.3. Les anciens antipaludiques associés :

1. Sulfadoxine- pyriméthamine (FANSIDAR[®]) : [11, 43,44]

Indication :

Traitement des accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum* en cas de résistance aux amino-4-quinoléines ou en cas de contre indication aux autres antipaludiques.

Spectre d'action :

Espèces habituellement sensibles : *plasmodium falciparum* chloroquino-résistant.

Plasmodium malariae.

Plasmodium ovale.

Plasmodium vivax.

Mode d'action :

Antipaludique associant un sulfamide antifolinique à une diaminopyrimidine antifolinique.

L'association a une activité schizonticide en inhibant le métabolisme de l'acide folique (elle bloque la déhydrofolate-réductase) dont l'hématozoaire a besoin pour sa croissance.

Fansidar[®] se montre efficace vis-à-vis de souches de plasmodium résistantes à d'autres antipaludiques.

Toutefois, il existe des souches de *plasmodium falciparum* résistantes à Fansidar[®].

Les sulfamides sont peu efficaces sur *plasmodium ovale* et *plasmodium vivax*.

Pharmacocinétique :

Bonne résorption après administration orale.

Demi-vie plasmatique de la pyriméthamine ; environ 4 jours

Demi-vie plasmatique de la sulfadoxine : 8 jours

Les 2 molécules sont finalement excrétées dans les urines, en partie sous forme de métabolites pour la pyriméthamine.

Posologie et mode d'administration :

Traitement des accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum* :

Adultes : la posologie usuelle est de 50 à 75mg de pyriméthamine et 1 à 1,5mg de sulfadoxine soit 2 à 3 comprimés en 1 seule prise ou 2 à 3 ampoules en 1 seule injection.

Dans l'éventualité où le traitement doit être répété, un délai de 8 jours doit être respecté entre chaque prise.

NB :

- Les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau, sans les croquer.
- Ne pas injecter par voie intraveineuse stricte.

Enfants : La posologie est d'environ ½ comprimé pour 10 kg de poids

- Enfant de 30 à 50 kg (soit de 10 à 15 ans) :
1,5 à 2 comprimés en 1 seule prise, ou 1,5 à 2 ampoules en 1 seule injection
- Enfant de 20 à 30 kg (soit de 6 à 10 ans) :
1 à 1,5 comprimés en 1 seule prise ou 1 à 1,5 ampoules en 1 seule injection
- Enfants de 12 à 20 kg (soit de 30 mois à 6 ans) :

Comprimé écrasé en 1 seule prise, ou ½ à 1 ampoule en 1 seule injection

- Enfant en dessous de 12 kg (soit moins de 30 mois) :

½ comprimé écrasé en 1 seule prise, ou ¼ ou ½ ampoule en 1 seule injection.

Dans l'éventualité où le traitement doit être répété, un délai de 8 jours doit être respecté entre chaque prise.

Mode d'administration :

Comprimé :

- Les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau, sans être croqués ;
- Pour les enfants en dessous de 20 kg ; il est recommandé d'écraser les comprimés.

Solution injectable :

- Administration par voie intramusculaire en une seule injection ;
- Ne pas utiliser la voie intraveineuse directe.

Effets indésirables :

Troubles de l'état général (rares/exceptionnels) : bouffée vasomotrice, somnolence diurne, vertige, étourdissement ;

Troubles du système immunitaire : Adénopathie, arthralgie, arthrite, éruption cutanée, maladie sérique, myalgie, œdème cutanée, vascularite : rares/exceptionnels ;

Erythème polymorphe, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson : plus fréquents.

Dus aux sulfamides antibactériens:

- Atteintes pulmonaires (rares/exceptionnels):

Pneumopathie à éosinophiles, infiltrat pulmonaire à éosinophiles (syndrome de Loffler) avec fièvre, dyspnée, toux, râles pulmonaires, un ou plusieurs infiltrats pulmonaires, bradypnée (symptôme dominant).

→Evolution favorable chez la plupart des patients en quelques jours après l'arrêt du traitement par sulfamide mais des séquelles pulmonaires sont possibles en cas d'arrêt tardif du traitement.

- Atteintes hépatique (rares /exceptionnels) :

Hépatite de nature cytolytique ou mixte, cholestase, présentant un déficit en glutathion synthétase en cas de traitement par sulfadiazine.

- Troubles neurosensoriels (rares /exceptionnels) :

Insomnie, asthénie, neuropathie périphérique, névrite optique, vertige, étourdissements

- Troubles gastro-intestinaux (fréquents) :

Nausées, vomissements, anorexie, diarrhées, gastralgies

L'incidence de ces troubles digestifs est augmentée en cas de forte dose d'insuffisance rénale ou de susceptibilité individuelle.

- Troubles du système immunitaire (fréquent) :

Eruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, urticaire, érythème noueux, réactions de photosensibilisation médicamenteuse, toxidermies bulleuses : syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson.

- Troubles rénaux (rares /exceptionnels) :

Anurie, glomérulonéphrite, insuffisance rénale aiguë (par néphrotoxicité du médicament), lithiase rénale (par cristallisation du médicament et / ou de ses métabolites les moins solubles au niveau rénal), nécrose tubulaire rénale, néphrite interstitielle, oligurie, syndrome néphrotique.

- Autres (rares /exceptionnels) :

Troubles visuels : uvéite, myope transitoire.

Manifestations cutanées de type lupus érythémateux, syndrome lupique.

Méningites aseptiques.

Dus à la pyriméthamine :

- Troubles gastro-intestinaux (fréquents) :

Crampes abdominales, anorexie, vomissements, glossite atrophique.

- Troubles neurosensoriels (fréquents) :

Insomnie, vertige, étourdissements, ataxie, céphalées, convulsions, tremblements (dus à un mécanisme de toxicité directe de la pyriméthamine)

- Troubles du système immunitaire (rares /exceptionnels) :

Eruptions cutanée, réactions de photosensibilisation médicamenteuse, lichen.

Contre- indications :

Absolues :

Antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'un des composants : pyriméthamine, sulfamides, sulfadoxine ou l'un des excipients.

Insuffisance rénale ou hépatique sévères (sauf si l'on ne dispose pas d'autre traitement).

Antécédents d'hépatite liée à l'administration de Fansidar[®].

Porphyrie hépatique.

Spécifiques de Fansidar[®] solution injectable:

Enfants de moins de 3 ans, nourrisson, nouveau-né : tenir compte de la présence d'alcool benzylique : excipient à effet notoire.

Spécifiques de Fansidar[®] comprimé:

Syndrome de malabsorption de glucose/galactose, anomalie du métabolisme du galactose, déficit en lactase : tenir compte de la présence de lactose excipient à effet notoire.

Relatives:

Femme enceinte ou qui allaite.

IV.4. Les « nouveaux » antipaludiques associés

1. Association Atovaquone- proguanil (Malarone[®]) : [23,44 ,52]

Il s'agit d'une association fixe d'atovaquone et de proguanil. Elle est commercialisée sous forme de comprimés pelliculés pour l'adulte et il existe également des formes galéniques à usage pédiatrique. Bien que l'atovaquone soit dotée d'une activité antipaludique, on constate une recrudescence de la parasitémie chez les tiers des malades atteints d'infection à *P.falciparum* lorsque l'atovaquone est utilisée en monothérapie. Toutefois, en association avec du chlorhydrate de proguanil, un effet synergétique se manifeste. L'association atovaquone-proguanil est extrêmement efficace contre le *P.falciparum*, y compris contre les souches résistantes à la chloroquine et à la méfloquine, avec des taux de guérison de 94 à 100% [11].

Présentation : [23]

Comprimés Malarone[®] (atovaquone à 250mg et chlorhydrate de proguanil à 100mg).

Comprimés pédiatriques Malarone[®] (atovaquone à 62,5mg et chlorhydrate de proguanil à 25mg).

Mode d'action :

Les constituants de Malarone[®] (association fixe d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil, par comprimé), agissent sur deux voies métaboliques distinctes de la biosynthèse des

pyrimidines nécessaires à la réplication des acides nucléiques. Le mode d'action de l'atovaquone contre *P.falciparum* se fait par l'inhibition du transport d'électrons dans les mitochondries, au niveau du complexe cytochrome bc₁, et la chute du potentiel de la membrane mitochondriale; un des modes d'action du proguanil, par l'intermédiaire de son métabolite le cycloguanil, est l'inhibition de la déhydrofolate réductase, ce qui entrave la synthèse du désoxythymidylate. Le proguanil exerce aussi une activité antipaludéenne indépendante de son métabolisme au cycloguanil et le proguanil, pas le cycloguanil, n'est en mesure d'augmenter la capacité de l'atovaquone à faire chuter le potentiel de la membrane mitochondriale chez les parasites de la malaria. Ce dernier mode d'action pourrait expliquer la synergie que présente l'association de l'atovaquone et du proguanil.

L'atovaquone et le proguanil agissent tous les deux contre *P.falciparum* aux stades hépatiques et contre les parasites asexués de la malaria au stade sanguin.

Indications :

Malarone[®] est indiqué pour la prophylaxie de la malaria à *P.falciparum*, notamment dans les régions où une résistance à la chloroquine a été signalée. Et est indiqué pour le traitement de la malaria aigu non compliqué à *P.falciparum*, lorsque le traitement par voie orale est approprié.

Malarone[®] s'est révélé efficace dans les régions où *P.falciparum* peut être résistant à certains autres antipaludéens.

Contre-indications :

Malarone[®] (atovaquone et chlorhydrate de proguanil) est contre indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité connue à l'atovaquone, au chlorhydrate de proguanil ou à tout autre ingrédient de la préparation.

Malarone[®] est contre indiqué dans la prophylaxie de la malaria à *P.falciparum* chez les patients présentant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine <30 ml/min).

Dans la mesure du possible, on substituera chez les patients accusant une atteinte rénale grave un autre agent à Malarone[®] pour le traitement de la malaria à *P.falciparum*.

Effets indésirables :

Les effets indésirables associés à l'emploi de Malarone[®], de l'atovaquone ou du chlorhydrate de proguanil sont résumés ci-dessous.

-Système sanguin et lymphatique : anémie, neutropénie, Pancytopénie chez les patients présentant une atteinte rénale grave.

-Système endocrinien et métabolisme : Anorexie, hyponatrémie.

-Appareil digestif : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, intolérance gastrique, ulcères de la bouche, stomatite.

-voies hépatobiliaires et pancréas : élévation des taux d'enzymes hépatiques et rapports d'hépatite, cholestase et élévation des taux d'amylase. Des données d'essais cliniques portant sur MALARONE[®] ont indiqué que les anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique (concentration élevées de bilirubine et de transaminases) étaient réversibles et ne s'accompagnaient pas d'épisodes cliniques fâcheux.

-Système immunitaire /Hypersensibilité : Réactions allergiques, y compris éruptions cutanées, urticaire, prurit, œdème de Quincke, cas isolés d'anaphylaxie et vasculaire.

-Système respiratoire inférieures : Toux.

-Manifestations générales : Fièvre.

-Peau : éruptions cutanées et alopécie.

Posologie :

Adultes

Quatre comprimés Malarone[®] (250mg d'atovaquone et 100mg de chlorhydrate de proguanil) en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs.

Enfants

Tableau 2 : Posologie du Malarone[®] chez l'enfant en fonction du poids.

Poids (KG)	Schéma posologique
11-20	Un comprimé MALARONE[®] (présentation pour adultes) par jour pendant trois jours consécutifs.
21-30	Deux comprimés MALARONE[®] (présentation pour adultes) en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs.
31-40	Trois comprimés MALARONE[®] (présentation pour adultes) en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs.
>40	Quatre comprimés MALARONE[®] (présentation pour adultes) en une seule prise quotidienne pendant trois jours consécutifs.

Pour traiter efficacement le paludisme, il importe de prendre Malarone[®] pendant trois jours consécutifs conformément au schéma posologique prescrit.

Malarone[®] n'est pas recommandé pour le traitement de la malaria chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 11kg.

2. Combinaisons à base d'artémisinine

2.1. But de combinaison : ^[21]

- Augmenter l'efficacité thérapeutique des deux médicaments agissant de façon synergique pour obtenir une guérison rapide en 3 jours;
- Raccourcir la durée du traitement qui est de 7 jours pour les dérivés de l'artémisinine utilisés seuls pour la ramener à 3 jours;
- Retarder l'apparition de la résistance des parasites à cette combinaison.

Une bonne combinaison exige du partenaire du dérivé de l'artémisinine de n'avoir pas connu de résistance par le passé quelque part dans le monde.

C'est pour cette raison que la chloroquine n'a pas été retenue en général comme candidate pour CTA (combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine).

2.2. Combinaisons thérapeutiques recommandées par l'OMS : ^[11, 47]



Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAs) sont recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme non compliqué. Elles comportent un médicament

d'action rapide et de courte durée de demi-vie (dérivés de l'artémisinine) et un autre médicament partenaire d'action lente et de longue durée de demi-vie:

- Artémether +luméfantrine (RIAMET[®] /COARTEM[®])
- Artésunate+amodiaquine (AS/AQ[®], COARSUCAM[®])
- Artésunate+Sulfadoxine+pyriméthamine
- Artésunate+méfloquine (AS/MQ)

DE nouveaux CTAs arrivent sur le marché : Dihydro artémisinine-pipéraquline (EURARRTESIM[®]).

a. Artésunate Sulfamethoxypyrasine +pyriméthamine (Co-Arinate[®]) :^[30]

Présentations: Blisters comprenant 6 comprimés

Formes	3comprimés d'artésunate à	3 comprimés de pyriméthamine/Sulfamethoxypyrasine
Adulte	200 mg	25/500 mg
Enfant	100 mg	12,5/250 mg
Bébé	50 mg	6,25/125 mg

Indications et posologie :

Toutes les formes de paludisme (hors grossesse) :

En une prise par jour pendant 3 jours.

Tableau3 : Posologie de l'artésunate.

Poids corporel	Formes à utiliser	Artésunate	Pyriméthamine/ Sulfamethoxypyrasine
40-80 kg	Adulte	1cp = 200 mg	1cp= 25/500 mg
20-39 kg	Adulte ou	½ cp= 100 mg	1/2 cp = 12,5 / 250 mg
12-19 kg	Enfant	1 cp = 100 mg	1 cp = 12,5 / 250 mg
< 12,5 kg	Bébé	1 cp = 50 mg	1 cp = 6,25 / 125 mg
Nourrisson < 2 mois	contre-indiqué	0	0

Contre indications :

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Hypersensibilité aux sulfamides.
- Nourrisson de moins de 2 mois.
- Anémie mégaloblastique par déficit en folates.
- Atteinte hépatique ou insuffisance rénale sévères.
- Allaitement.
- Deux dernières semaines de grossesse.
- L'utilisation de cette association n'est pas recommandée durant le 1er trimestre de la grossesse.

b. Artésunate+Amodiaquine (ASAQ[®]/COARSUCAM[®]) : [21,29, 27,34]

ASAQ[®] : c'est un antipaludique dont la production et l'exportation sont assurées par la société multinationale MAPHAR qui réside à Casablanca.

Son utilisation est destinée principalement à l'Afrique subsaharienne. Ce médicament est disponible à bas prix : moins de 1 dollar pour un traitement adulte et moins 0,5 dollar moins pour les enfants. ^[29]

Présentation :

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 25/67,5mg, 50/135 mg ou 100/270 mg d'artésunate et d'amodiaquine (Asaq[®], Coarsucam[®]). Des comprimés sécables séparés, respectivement doses à 50 et 153 mg d'artésunate et d'amodiaquine base, sont également présentés sous forme de plaquette thermoformée (*blister*) (Arsucam[®]).

Indications thérapeutiques :

Ce médicament est un antipaludique. Il contient l'artésunate et l'amodiaquine. Il est préconisé dans le traitement des crises de paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*, en particulier en cas de résistance aux autres antipaludiques.

Posologie et durée de traitement :

La posologie est à adapter en fonction du poids à raison de 4 mg /Kg d'artésunate et de 10mg /Kg d'amodiaquine 1 fois par jours pendant 3 jours.

Un comprimé d'artésunate contient 50 mg d'artésunate et un comprimé d'amodiaquine contient 153 mg d'amodiaquine base.

Tableau 4 : Posologie de l'Artésunate-amodiaquine en fonction de l'âge

Patient	Molécules	1 ^{er} jour de traitement	2 ^{ème} jour de traitement	3 ^{ème} jour de traitement
Enfants moins de 1 an (poids < 10 kg)	Artésunate	½ comprimé	½ comprimé	½ comprimé
	Amodiaquine	½ comprimé	½ comprimé	½ comprimé
Enfant de 1 à 6 ans (poids 10 à 20 kg)	Artésunate	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
	Amodiaquine	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
Enfant de 7 à 13 ans (poids 21 à 40 kg)	Artésunate	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés
	Amodiaquine	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés
≥14 ans (poids > 40 kg)	Artésunate	4 comprimés	4 comprimés	4 comprimés
	Amodiaquine	4 comprimés	4 comprimés	4 comprimés

Cette association ne s'est révélée suffisamment efficace que la ou les taux de guérison à 28 jours obtenus avec l'amodiaquine administrée en monothérapie dépassent 80%. Il est probable que la résistance s'aggrave du fait que les monothérapies par la chloroquine et l'amodiaquine sont encore disponibles ^[38].

Mode et voie d'administration :

Avaler les comprimés avec un peu d'eau, après un repas. Pour les enfants les plus jeunes, les comprimés sont à écraser et à donner avec de l'eau.

Contre-indications :

a) Liées à l'amodiaquine

Hypersensibilité à l'un des constituants;

Antécédents d'atteinte hépatique et(ou)hématologique lors de traitement par l'amodiaquine :

Rétinopathie (en cas de traitements fréquents).

b) Liées à l'artésunate :

Les données cliniques disponibles pour l'amodiaquine et l'artésunate sont insuffisantes pour évaluer leur innocuité durant la grossesse chez la femme enceinte. En absence de données complémentaires; ARSUCAM[®] ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sans avis médical et en particulier pendant les 3 premiers mois.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi :

a) Amodiaquine :

Ce médicament peut être responsable d'hépatite et (ou) d'agranulocytose. Il convient de surveiller attentivement toute apparition de symptômes évoquant :

- Une hépatite en phase pré ictérique (anorexie, asthénie importante, douleurs abdominales, amaigrissement anormal, fièvre, nausée, vomissement).
- Une agranulocytose (fièvre et/ou angine et /ou ulcérations buccales),

De tels symptômes imposent :

- De l'arrêt immédiat du traitement.
- Le contrôle immédiat des fonctions hépatiques et (ou) de l'hémogramme.

En effet ; la poursuite de la prise d'amodiaquine majore les risques de mortalité.

b) Artésunate : ne pas dépasser la dose prescrite

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les données cliniques disponibles pour l'amodiaquine et l'artésunate sont insuffisantes pour évaluer leur innocuité durant la grossesse chez la femme enceinte. En absence de données complémentaires, ARSUCAM[®] ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sans avis médical et en particulier pendant les 3 premiers mois.

Allaitement :

En l'absence de données concernant le passage dans le lait de l'amodiaquine et de l'artésunate chez la femme qui allaite; l'utilisation de ce médicament est à éviter.

Effets indésirables :

a) liés à l'amodiaquine :

Plusieurs cas d'hépatites, parfois mortelles, et quelques cas d'accidents hématologiques (leucopénies, agranulocytoses); parfois mortels, ont été rapportés.

Rarement :

- Prurit, éruption cutanées,
- Pigmentation ardoisée, en particulier des doigts et des muqueuses.

Aux doses élevées et lors de traitements prolongés (à déconseiller) :

- Troubles digestifs ;
- Troubles oculaires, de type et de gravité variable : troubles transitoires de l'accommodation, opacification cornéenne régressant à l'arrêt du traitement, exceptionnelles rétinopathies irréversibles justifiant une surveillance ophtalmique particulière ;

- Rarement, neuromyopathie.

b) liés à l'artésunate :

Dans quelques cas, des modifications biologiques peuvent survenir : baisse du nombre des réticulocytes et augmentation légère des transaminases.

En principe, ces perturbations ne doivent pas être liées à des manifestations cliniques perceptibles.

Surdosage :

a) Amodiaquine :

Dose dangereuse : en raison du faible nombre de cas connus, elle ne peut être indiquée avec précision; par analogie avec la chloroquine, elle peut être estimée à 2 grammes environ en une prise chez l'adulte.

Symptômes : céphalées, étourdissements, troubles visuels, collapsus cardiovasculaires et convulsions, suivis par l'arrêt respiratoire et cardiaque brutal et précoce.

Conduite à tenir : transfert d'urgence en milieu spécialisé.

b) Artésunate :

En cas de surdosage un traitement symptomatique doit être entrepris d'urgence en milieu spécialisé.

Propriétés pharmacologiques :

a) propriétés pharmacodynamiques :

Liées à l'amodiaquine :

L'amodiaquine est un antipaludique de synthèse. Son activité est caractérisée par une action schizonticide sur *Plasmodium falciparum*, *plasmodium vivax*, *plasmodium ovalae* et *plasmodium malariae*, d'où son emploi pour le traitement des accès aigus, par destruction des

formes intra-érythrocytaires. Il existe des souches de *plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines, dans de nombreuses régions dont la répartition géographique est constante évolution.

Liées à l'artésunate :

L'artésunate est un dérivé hémisuccinate de la dihydroartémisine, elle même obtenue par réduction de l'artémisinine. L'artémisinine est extraite d'une plante de la médecine traditionnelle chinoise, connue sous le nom d'*Armoise sesquiterpène lactone* (C₁₅H₂₂O₅). L'efficacité schizonticide de l'artésunate, administré par voie orale, a été prouvée in vivo sur des souches de plasmodium chloroquino-sensibles (*P.berghei* chez la souris et *P.knowlesi* chez le singe) et sur des souches chloroquinorésistantes (*P.berghei* chez la souris).

Dans tous les modèles animaux étudiés, la rapidité d'action de l'artésunate administré par voie orale a toujours été supérieur à celle de la chloroquine (per os) et à celle de la quinine (IV) quelle que soit la souche et la dose testée.

Chez le macaque (modèle animal le plus proche de l'homme), la dose curative a été la même que celle de la quinine pour guérir des macaques infectés par *P.knowlesi* (souche chloroquino-sensible).

Les études de pharmacologie générale ont montré que l'artésunate, administré à une dose équivalente a au moins 50 fois la dose thérapeutique chez l'homme, n'affectait pas les systèmes nerveux central, cardiovasculaire et respiratoire dans les modèles animaux testés.

b) propriétés pharmacocinétiques:

Amodiaquine :

Des études par voie intraveineuse ont montré que l'amodiaquine disparaît rapidement du plasma avec une demi-vie apparente d'élimination variant d'une demi-heure à 6 heures selon les auteurs.

Son volume de distribution est de l'ordre de 20 à 40 L/Kg en moyenne et sa clairance plasmatique de l'ordre de 2 à 20 L/kg/h avec une grande variabilité interindividuelle.

L'élimination de l'amodiaquine se fait principalement par biotransformation; on ne retrouve que des quantités négligeables d'amodiaquine inchangées dans les urines. L'amodiaquine est rapidement absorbée par voie orale.

Après administration orale de doses de 200, 400, 600 mg, la cinétique de la molécule mère est linéaire. On retrouve essentiellement dans le sang, à des concentrations beaucoup plus élevées que celle de l'amodiaquine, de la monodéséthylamodiaquine qui est le métabolite actif principal de l'amodiaquine. La demi-vie apparente d'élimination de la monodéséthylamodiaquine est très variable : de 1 à plus de 10 jours.

Artésunate :

L'artésunate est fortement métabolisé. Son principal métabolite, la dihydro artémisinine, s'accumule de manière préférentielle dans les érythrocytes impaludés.

La demi-vie d'élimination de l'artésunate est inférieure à 1 heure environ, chez l'homme.

c. Artémether+luméfantrine : (RIAMET[®]/COARTEM[®]) : [16,25]

Le Coartem[®] est une association stable de deux substances actives, l'artémether, un dérivé de l'artémisinine, et la luméfantrine, une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludiques halofantrine et méfloquine. Par rapport à d'autres antipaludéens, le Coartem[®] est bien toléré et efficace. De plus, sa toxicité est moindre, notamment du point de vue des effets indésirables cardiaques et neurotoxiques, et il provoque moins de troubles gastro-intestinaux et nerveux centraux. De même, les paramètres hématologiques, hépatiques et rénaux ne montrent pas de modifications importantes.

L'artémether possède une action schizonticide et gamétocytocide. Il est caractérisé par une action rapide et un temps de demi-vie de deux heures environ.

La luméfantrine a une action schizonticide, un temps de demi-vie de deux à trois jours.

L'artémether a le même mécanisme d'action que l'Artésunate.

En association avec la luméfantine, ils bloquent la synthèse d'acides nucléiques et de protéines parasitaires. La luméfantine semble interférer avec la polymérisation intra-parasitaire.

Les deux substances agissent en synergie; tant in vitro qu'in vivo. Après 24 heures environ; plus de 95% des parasites sont éliminés, après deux jours, la clairance parasitaire est à son maximum et la formation de gamétocytes est fortement ralentie. Jusqu'à présent, aucune résistance de *Plasmodium falciparum* à l'artémether n'a été signalée.

Grâce à son association avec la luméfantine et sa demi-vie relativement courte; le développement de résistances est retardé. Le Coartem[®] est également indiqué pour les enfants en bas âge (à partir de 5kg).

Chez la femme enceinte, l'innocuité de cette association doit encore faire l'objet d'investigations approfondies.

Du fait de son profil efficacité/risque, le Coartem[®] est un bon candidat pour devenir le médicament de premier choix pour le traitement stand-by, c'est-à-dire en cas d'infection survenant malgré une prophylaxie bien conduite du paludisme à *P.falciparum* non compliqué.

Posologie :

La posologie de Coartem[®] 6 doses (en 3 jours) pour le traitement du paludisme simple.

- 5 à < 15Kg 1 comprimé x 2 fois par jour
- 15 à < 25Kg 2 comprimé x 2 fois par jour
- 25 à < 35Kg 3 comprimé x 2 fois par jour
- ≥35 kg 4 comprimé x 2 fois par jour

d. Artésunate + méfloquine (co-blisters : Artéquin[®]) : ^[11]

Présentation :

Cette association est actuellement disponible sous forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 50 mg d'artésunate et 250 mg de méfloquine base. Une association fixe d'artésunate et de méfloquine est à un stade avancé de développement.

Indications :

L'Artéquin est utilisé pour le traitement des patients atteints de paludisme aigu non compliqué à *Plasmodium falciparum*, contracté dans des régions à haut risque de transmission de la maladie (comme par exemple en Afrique).

Ce médicament est également recommandé pour le traitement du paludisme à germes pathogènes du genre *falciparum* résistant aux autres antipaludéens, ou pour le traitement du paludisme causé par plusieurs agents pathogènes.

Contre-indications :

Artéquin[®] ne doit pas être utilisé si vous avez déjà présenté une réaction allergique à l'artésunate ou à la méfloquine, à des substances apparentées telles que les dérivés de l'artémisinine, la quinine ou la quinidine, ou à d'autres excipients des comprimés.

En raison du nombre limité de données, il est actuellement déconseillé d'utiliser Artéquin[®] 600/750 pour le traitement de patients pesant moins de 30 Kg. Il ne doit pas être utilisé pour la prophylaxie du paludisme.

Comment utiliser Artéquin[®] :

Un traitement complet par Artéquin[®] se compose de 3 doses journalières identiques de 2 comprimés : 1 comprimé de 200 mg d'artésunate et 1 comprimé de 250 mg de méfloquine. Les deux comprimés composant la dose journalière d'Artéquin[®] doivent être pris en même

temps (simultanément), sans être mâchés, avec une grande quantité d'eau et si possible pendant un repas. Les personnes ayant des difficultés à avaler peuvent écraser et dissoudre les comprimés dans un peu d'eau.

La première dose doit être prise au moment du diagnostic initial de paludisme (jour 1 du traitement) suivi par une deuxième dose de 2 comprimés 24 heures plus tard (jour 2 du traitement) et par une troisième (et dernière) dose de 2 comprimés 48 heures après la première dose (jour 3 du traitement).

Chaque jour est identifié par une couleur différente (rouge pour le premier jour, bleu pour le jour2 et vert pour le jour3).

Précaution d'emploi :

En raison du risque de trouble cardiaque, vous ne devez pas prendre de l'halofantrine si vous prenez déjà un médicament antipaludéen contenant de la méfloquine ou si vous en avez pris récemment. Des sensations de vertige et de trouble de l'équilibre peuvent parfois survenir pendant le traitement ainsi que jusqu'à 3 semaines après la dernière prise du médicament.

Grossesse et allaitement :

Artéquin[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf avis contraire de votre médecin. Informer votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, il serait recommandé de prendre des mesures contraceptives pendant toute la durée du traitement par Artéquin[®] et pendant les 3 mois suivant la dernière prise.

Effets indésirables :

Douleurs abdominales, nausée, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, sensation de vertige, maux de tête, insomnie, fatigue et faiblesse générale.

Plus rarement, des éruptions cutanées et des démangeaisons peuvent survenir.

V. Modalités du traitement

La prise en charge thérapeutique doit être adaptée à l'espèce plasmodiale une fois le diagnostic parasitologique confirmé. Ce traitement doit être administré soit dans un milieu hospitalier surveillé pour les cas graves ou en ambulatoire sous la surveillance du personnel de santé pour les cas simples.

La confirmation de la guérison, pour tous les cas, doit être effectuée par une surveillance clinique et un suivi parasitologique

V.1. Critères du choix d'un antipaludique : ^[6]

Le choix du médicament antipaludique doit dépendre :

- des médicaments disponibles, de leurs contre-indications et effets indésirables possibles ;
- du terrain (femme enceinte, jeune enfant, antécédents du malade, intolérances antérieures aux antipaludiques...) ;
- de la présence de vomissements ou de troubles de la conscience au moment de la prise en charge ;
- de la prise récente par le malade d'un traitement antipaludique à visée prophylactique ou thérapeutique ;

V.2. Schémas thérapeutiques recommandés chez l'adulte : ^[3, 7, 13,22, 31,48]

V.2.1. Paludisme simple, non compliqué

- **Paludisme à *P.falciparum* :** ^[13, 42,48]

Depuis 2005, l'OMS recommande l'association artémether et luméfántrine pour le traitement des cas à *P.falciparum*.

La quinine et la méfloquine sont proposées comme alternatives, en raison d'un traitement long pour la quinine (7 jours) et d'une tolérance médiocre, avec des effets indésirables neuropsychiques parfois graves pour la méfloquine.

Les antipaludiques suivants conviennent au traitement des voyageurs à leur retour dans des zones non endémiques :

- artémether-luméfantrine :
- atovaquone-proguanil ;
- quinine+doxycycline ou clindamycine.

En présence de vomissements, il faut recourir à la quinine à la dose de 8 mg/kg, diluée dans du sérum glucosé à 5%, administrée en perfusion lente sur 4 heures, répétée toutes les 8 heures, ou en perfusion continue à la seringue électrique. Le relai est pris, dès la sédation des troubles digestifs, par un antipaludique oral à dose curative, soit la quinine, soit l'artémether-luméfantrine; la méfloquine et l'atovaquone-proguanil étant actuellement consacrées à la chimioprophylaxie.

- **Paludisme à *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* :** ^[7, 31,42]

L'association artémether-luméfantrine comme pour le paludisme à *P. falciparum*, peut être employée contre le paludisme à *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* en association avec la primaquine (0,25 mg de primaquine base/kg de poids corporel, en une prise journalière avec des aliments pendant 14 jours) pour obtenir une cure radicale.

Le traitement antirevivescence par la primaquine (cure radicale), à raison de 15 mg de base/jour (0,25 mg/kg de poids corporel par jour), pendant 14 jours, ne doit être administré qu'aux malades chez qui un diagnostic de paludisme à *P. vivax* a été confirmé sauf dans les zones de forte transmission où le risque de ré-infestation est élevé. La primaquine provoque une gêne abdominale lorsqu'elle est prise sur un estomac vide; il faut toujours la prendre avec des aliments.

En cas de déficit modéré en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), on administrera une fois par semaine pendant 8 semaines 0,75 mg de primaquine base/kg de poids corporel. En cas de déficit grave, la primaquine est à proscrire. Toute hémolyse importante survenant au cours du traitement, impose l'arrêt immédiat de la primaquine.

- **Co infestation** ^[6] :

Les associations à base d'artémisinine (artémether-luméfantrine) sont efficaces contre toutes les espèces de *Plasmodium* et constituent le traitement de choix. Un traitement radical par la primaquine doit être associé en cas d'infestation confirmée à *P. vivax*, sauf dans les zones de forte transmission où le risque de ré infestation est élevé.

V.2.2. Paludisme grave : ^[3, 42, 48,57]

V.2.2.1. Traitement antipaludique curatif

1- Paludisme à *P.falciparum* :

- **Traitement du paludisme grave par l'artésunate en IV ou en IM :**

L'artésunate Intraveineuse IV c'est le traitement du choix du paludisme (**Recommandation forte**), il est plus efficace, plus maniable et mieux tolérée que la quinine en perfusion intraveineuse dans le traitement de l'accès pernicieux palustre. Elle est délivrée en France par Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

Avantages de l'artésunate :

L'administration d'artésunate par voie intraveineuse présente un certain nombre d'avantages par rapport à la quinine qui sont :

- Il ne nécessite pas de perfusion à débit contrôlé ;
- Il ne nécessite pas de surveillance de la fonction cardiaque ;
- Il ne nécessite pas de modification de la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ;
- Il réduit le risque d'hypoglycémie ;
- Il réduit sensiblement le risque de décès par un paludisme grave à *falciparum* recommandation forte.

Posologie :

Chez l'adulte et l'enfant, l'artésunate à raison de 2,4 mg/kg de poids corporel en intraveineuse ou en intramusculaire administré dès l'admission (temps zéro), puis au bout de 12 et 24 heures et ensuite une fois par jour, constitue le traitement recommandé.

- **Traitement par la quinine :**

Le traitement du paludisme grave par la quinine est antérieur aux méthodes modernes reposant sur les essais cliniques. Plusieurs sels de quinine ont été formulés pour un usage par voie parentérale, mais c'est le di chlorhydrate qui est le plus largement utilisé. Après injection intramusculaire, le pic de concentration est analogue à celui que l'on obtient par perfusion intraveineuse. Les études de modélisation pharmacocinétique donnent à penser qu'une dose de charge de 20mg de sel de quinine par kg de poids corporel, soit le double de la dose d'entretien, réduit la durée nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique thérapeutique. La dose d'entretien est de 10mg de sel par kg de poids corporel à intervalles de 8heures en commençant 8h après la première dose. Une administration trop rapide de la quinine est dangereuse. Chaque dose doit être administrée lentement, par perfusion à débit contrôlé (en général en dilution dans du dextrose à 5% sur une durée de 4 heures). Le débit de la perfusion ne doit pas dépasser 5mg de sel par kg de poids corporel et par heure.

- **Poursuite du traitement :**

A la suite du traitement parentéral initial, une fois que le malade est capable de tolérer une thérapie par voie orale, il est essentiel de poursuivre et d'achever le traitement au moyen d'un antipaludéen efficace par voie orale, c'est-à-dire de mener à son terme le schéma thérapeutique basé sur l'administration d'une CTA efficace (artésunate + amodiaquine, artémether + luméfantrine ou dihydro artémisinine + pipéraquine), d'artésunate (avec de la clindamycine ou de la doxycycline) ou de quinine (avec de la clindamycine ou de la doxycycline). La doxycycline est préférable aux autres tétracyclines parce qu'on peut la donner une fois par jour et qu'elle ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale.

2- Paludisme à *P. vivax* :

La prise en charge rapide et efficace de l'éventualité rare d'un paludisme grave à *P. vivax* doit être la même que pour le paludisme grave et compliqué à *P. falciparum*.

V.2.2.2. Traitements symptomatiques de l'accès pernicieux :

Le malade atteint de paludisme grave doit être pris en charge dans un service de soins intensifs. L'hémodialyse devra être démarrée rapidement en cas d'insuffisance rénale aiguë

ou d'acidose métabolique grave. Le remplissage vasculaire et une ventilation en pression positive doivent être démarrés rapidement en cas de défaillance hémodynamique, d'anomalie respiratoire, de crise convulsive réfractaire au traitement, ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Les fièvres élevées sont associées, chez les jeunes enfants, à des vomissements, notamment des médicaments, et à des crises convulsives. Un antipyrétique et des moyens physiques permettant de faire baisser la fièvre doivent être appliqués aux enfants très fébriles (température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). Le traitement fait appel à l'épongeage à l'eau tiède et aux antipyrétiques. Le paracétamol à raison de 15 mg/kg de poids corporel toutes les 4 heures et l'ibuprofène sont les produits privilégiés pour faire baisser la fièvre. L'acide acétylsalicylique (aspirine) est à proscrire chez l'enfant à cause des risques de syndrome de Reye.

Les vomissements sont courants dans les accès palustres aigus et peuvent être graves. Les antiémétiques sont largement utilisés.

Les convulsions généralisées sont plus fréquentes chez l'enfant présentant un accès palustre à *P. falciparum* et sont parfois, le prodrome d'un neuropaludisme. On administrera des anti-convulsivants (benzodiazépines par voie parentérale ou rectale).

V.3. Cas particulières

V.3.1. Femmes enceintes : ^[6,38]

Recommandations de l'OMS :

➤ Au premier trimestre de la grossesse:

La quinine injectable doit être administrée en milieu hospitalier à raison de **10 mg/kg** toute les **8 heures** en perfusion lente dans du sérum glucosé **10%** pendant **4 heures**;

L'administration d'une CTA n'est indiquée que s'il est le seul traitement immédiatement disponible.

➤ **Au second et troisième trimestre:**

Au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse, le risque de contracter un paludisme grave est important chez les femmes enceintes par rapport aux autres adultes ;

Une hypoglycémie est souvent récurrente chez la femme au deuxième et troisième trimestre de la grossesse traitée par la quinine ; d'où la nécessité d'un contrôle fréquent de la glycémie.

Le traitement indiqué est à base de :

- **Si accès simple**

Artémether-Luméfantine (COARTEM®) + Clindamycine gélules à 150 et gélules à 300 mg à raison de 30 mg/kg de poids corporel pendant 7 jours ;

Ou

Quinine injectable (Quinine Dihydrochloride ®) : La quinine injectable doit être administrée en milieu hospitalier à raison de 10 mg/kg toute les 8 heures en perfusion lente dans du sérum glucosé 10 % pendant 4 heures ;

- **Si accès grave**

Quinine injectable (Quinine Dihydrochloride ®) : Ce traitement doit être administré en milieu hospitalier (réanimation) en administrant une dose de charge de 20 mg/kg (17 mg/kg de quinine base) en perfusion continue pendant 4 heures suivi d'une dose de 10 mg/kg (8 mg de quinine base) toutes les 8 heures en perfusion lente (le débit de perfusion ne doit pas dépasser 5 mg/kg par heure) dans du sérum glucosé 10 % en raison du risque d'hypoglycémie.

V.3.2. Femme allaitante : ^[38]

Les quantités des différents antipaludiques retrouvées dans le lait maternel, et pouvant être ingérées par un nourrisson au sein, sont relativement faibles. Seules les cyclines sont contre-indiquées à cause de leur effet sur les os et les dents du nourrisson.

V.3.3. Jeunes enfant : ^[18, 26,41]

Le traitement indiqué est à base de :

- Artémether-Luméfantrine (COARTEM®)

En première intention pour le traitement des nourrissons et des jeunes enfants en veillant à l'exactitude de la posologie et en s'assurant de la prise du médicament. Le transfert dans un hôpital est indiqué pour un jeune enfant incapable d'avaler correctement.

- Quinine injectable (Quinine Dihydrochloride ®).

Le protocole est le même que chez l'adulte sauf que la dose d'entretien doit être administrée chez l'enfant toutes les 12 heures.

VI- Le protocole thérapeutique au Maroc du paludisme importé de l'étranger (Ministère de la santé 2013).

La prise en charge des cas de paludisme se fait selon le protocole thérapeutique national élaboré conformément aux directives et normes de l'OMS aux différents niveaux et secteurs suivants :

- Le secteur public : en ambulatoire au niveau des centres de santé, en hospitalier dans les services de réanimation, des urgences médicales et de médecine ;
- les cliniques du secteur privé ;
- le secteur hospitalier et ambulatoire militaire.

VI.1.Traitement du paludisme à *P.Vivax* et *P. Ovale* :

Les accès palustres de ces deux espèces seront traités de la même manière. La prise en charge du traitement est réalisée dans la mesure du possible en présence d'un personnel de santé.

VI.1.1 Traitement radical :

Il consiste en l'administration d'une association de deux médicaments : chloroquine et primaquine selon le schéma suivant :

- **Chloroquine (nivaquine®) :**
10 g/kg/j de poids les 1^{er} et 2^{ème} jour
5mg/kg/j de poids le 3^{ème} jour } sans dépasser 600 mg /jour
- **Primaquine : 0,25 mg/kg de poids du 1^{er} au 14^{ème} jour.**

Tableau 5: Dosage de la chloroquine et de la primaquine selon l'âge.

Jours	Produits		Dosage en mg				
	Base	Nom commercial	-1ans	1-4 ans	5-9ans	10-14ans	15ans et +
1 ^{er}	Chloroquine	Nivaquine	75 mg	150mg	300mg	400 mg	600 mg
	Primaquine	Primaquine	0	3 mg	5 mg	10 mg	15 mg
2 ^{ème}	Chloroquine	Nivaquine	75 mg	150mg	300mg	400 mg	600 mg
	Primaquine	Primaquine	0	3 mg	5 mg	10 mg	15 mg
3 ^{ème}	Chloroquine	Nivaquine	50 mg	100mg	150mg	200 mg	300 mg
	Primaquine	Primaquine	0	3 mg	5 mg	10 mg	15 mg
4 au 14 ^{ème}	Primaquine	Primaquine	0	3 mg	5 mg	10 g	15mg

VI.1.2. Cas particuliers

- Paludisme grave à *P. vivax*

Bien que le paludisme à *P. Vivax* soit considéré comme bénin, il peut provoquer un paludisme grave (neuropaludisme, anémie sévère, ictère, rupture de rate) dont les signes cliniques sont similaires au paludisme grave à *P. falciparum*. Dans ce cas la prise en charge doit être précoce et identique à celle d'un paludisme grave à *P. falciparum*.

- **Traitement prophylactique**

Envisager un traitement radical de 14 jours par la primaquine pour les voyageurs qui ont passé un séjour de 3 mois ou plus dans une zone d'endémie du *P. Vivax*, qui veulent s'installer dans des zones à risque au Maroc, malgré la négativité de l'examen parasitologique direct.

Paludisme à *P. Vivax* chloroquinorésistant (Asie du sud et notamment en Indonésie et en Océanie).

Dans ce cas le traitement se fait par le Coartem[®] associé à la Primaquine, selon un schéma identique à celui du traitement de l'accès simple du paludisme à *P. falciparum*.

V.4.2. Traitement du paludisme à *P. Malariae* :

Il est à base de chloroquine seule, selon le schéma suivant :

- **Chloroquine (NIVAQUINE[®]) :**

10 mg/kg/j de poids les 1ers et 2èmes jours }
5 mg/kg/j de poids le 3ème jour } **sans dépasser 600 mg/jour**

Tableau 6 : Dosage de la chloroquine selon l'âge

Jour	Produit		Dosage en mg				
	Base	Nom commercial	- 1an	1-4 ans	5-9ans	10-14ans	15ans et +
1 ^{er}	chloroquine	Nivaquine	75 mg	150mg	300mg	400mg	600mg
2 ^{ème}	chloroquine	Nivaquine	75mg	150mg	300mg	400mg	600mg
3 ^{ème}	chloroquine	Nivaquine	50mg	100mg	150mg	200mg	300mg

VI.2.1 Traitement du paludisme à *P. falciparum*

- Devant un accès simple de paludisme

Le traitement préconisé fait appel à l'association :

- Artémether luméfantrine (Coartem[®])
- Primaquine

Le Coartem[®] est administré durant trois jours conformément au tableau ci-dessous tout en précisant que :

- La 1^{ère} prise : est administrée dès la confirmation du diagnostic (0h).
- La 2^{ème} prise : est administrée 8heures après la première prise.
- La 2^{ème} et 3^{ème} jour : le Coartem[®] est administré matin et soir.

Tableau 7 : Dosage du Coartem[®] selon l'âge et le poids.

Poids en Kg	Age en Année	Nombre de comprimés à administrer					
		J1		J2		J3	
		0h	8h	matin	soir	matin	soir
5-14	- 3 ans	1	1	1	1	1	1
15-24	3-9 ans	2	2	2	2	2	2
25-34	10-14ans	3	3	3	3	3	3
Plus de 35	Plus de 15 ans	4	4	4	4	4	4

La primaquine : une prise unique de Primaquine à la dose de 0,75mg/kg est administrée au malade le premier jour pour éliminer les gamétocytes matures.

- Devant un accès pernicieux

1. Accès grave (malade comateux) :

Le traitement est à base de quinine injectable (**Quinine dihydrochloride[®]**).

Ce traitement doit être administré en milieu hospitalier (réanimation) en administrant une dose de charge de 20 mg/kg (17mg /kg de quinine base) en perfusion continue pendant 4 heures suivi d'une dose de 10 mg/kg (8mg de quinine base) toutes les 8heures en perfusion lente (le débit de perfusion ne doit pas dépasser 5 mg/kg par heure) dans du sérum glucosé 10% en raison du risque d'hypoglycémie, tant que le malade est inconscient.

Ce protocole doit être poursuivi tant que le malade est incapable de tolérer une thérapie orale.

Réduire la dose d'entretien chez les insuffisants rénaux et hépatiques.

Artésunate Injectable :

Conformément aux recommandations de l’OMS et dans la perspective d’adopter l’Artésunate injectable, comme médicament de première ligne du paludisme grave à *P. falciparum*, le ministère de la santé a présenté une demande pour l’utilisation de ce médicament.

2. Accès pernicieux simple (avec vomissements ou malade incapable d’avaler) :

La quinine injectable doit être administrée en milieu hospitalier à raison de 10 mg/kg tous les 8 heures en perfusion lente dans du sérum glucosé 10% pendant 4 heures, tant que la malade est incapable d’avaler des comprimés.

3. Traitement de relais :

Dés que le malade reprend conscience la poursuite du traitement se fera par voie orale, comme suit :

- **Coartem[®]** à raison de deux prises par jour (matin et soir) pendant 3 jours selon le protocole mentionné dans le tableau ci-dessus.
- **Primaquine[®]** à la dose de 0,75mg/kg en une prise unique.

VII. Prévention

VII.1. Chimio prophylaxie : ^[4, 9,35]

VII.1.1. Principes : ^[4]

Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Il convient donc d'insister sur la nécessité de l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques associée à la chimio prophylaxie.

Toute fièvre au retour des tropiques, quels que soient les symptômes associés, doit être considérée à priori comme pouvant être d'origine palustre et nécessite une consultation en urgence. Environ 3% des paludismes à *P. falciparum* sont encore observés au-delà des habituels deux mois suivant le retour.

VII.1.2. Le choix d'une Chimio prophylaxie doit tenir compte :

- des zones visitées, classées en pays du groupe 1,2 ou 3 selon la fréquence des résistances à la chloroquine, au proguanil et à d'autres médicaments ;
- de l'intensité de la transmission ;
- de l'âge et du poids du voyageur ;
- de ses antécédents pathologiques ;
- d'une possible interaction avec d'autres médicaments ;
- d'une précédente intolérance à un antipaludique ;
- d'une grossesse en cours ou envisagée ;
- des conditions et de la durée du séjour ;
- de l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise ;
- des capacités financières du voyageur.

Les zones (et non pays, car il peut y avoir des zones différentes selon le pays) sont classées selon leur chloroquino-résistance et multi-résistance.

Tableau 8 - Classification française du BEH 2012 « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » pour les zones de chloroquinorésistance.

Groupe 0 : zone sans paludisme.

Groupe 1 : zone sans chloroquino-résistance.

Groupe 2 : zone de chloroquino-résistance.

Groupe 3 : zone de prévalence élevée de chloroquino-résistance et de multi-résistance.

La liste des zones et pays avec chloroquino-résistance et/ou multi-résistance évolue régulièrement et est réactualisée chaque année.

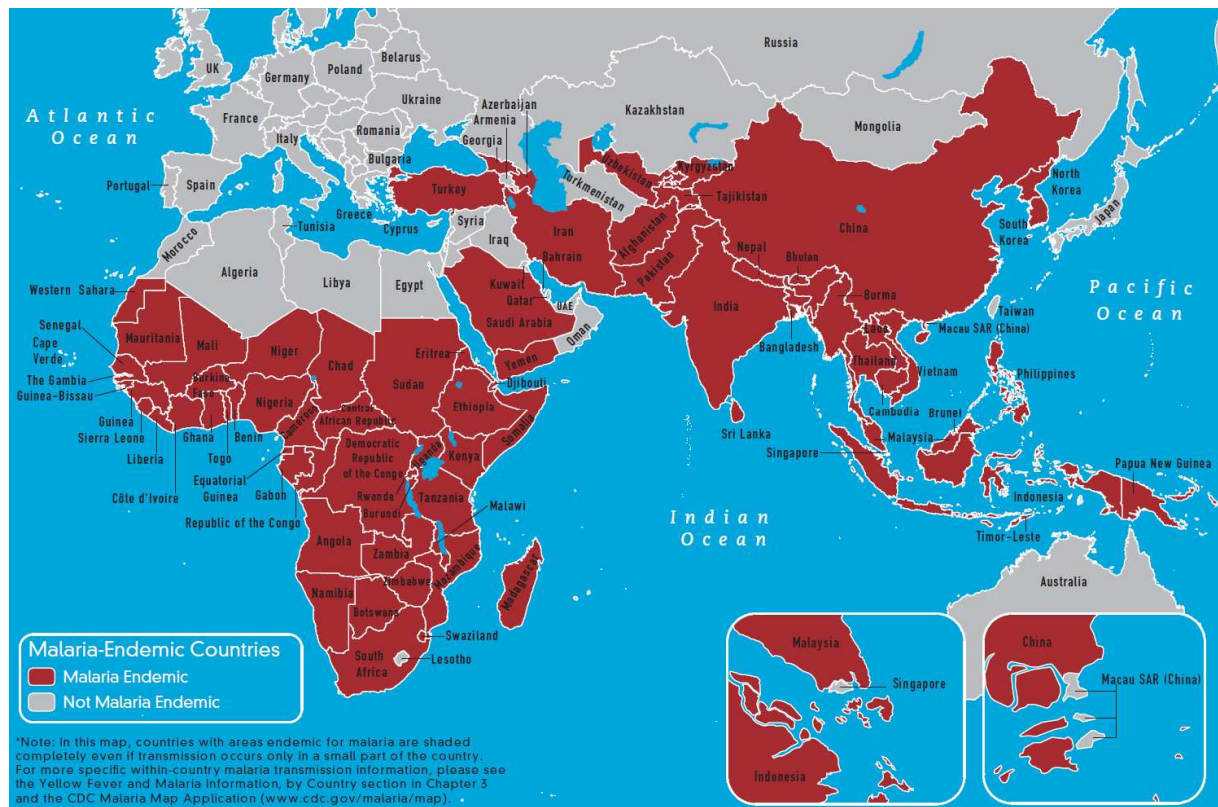


Figure 4 – Carte des pays où le paludisme est endémique (hors continent Américain)

CDC - Yellowbook 2012

Tableau 9 - Recommandations du BEH 2012 pour la chimioprophylaxie du paludisme (concernant la population adulte, sans grossesse et sans pathologie associée) : ^[4]

Groupe 0 : pas de chimioprophylaxie.

Groupe 1 : Chloroquine 100 mg.

Nivaquine[®] 100 mg par jour (/J) soit 1 comprimé/J (1 cp/J) à débiter la veille de l'arrivée en zone où sévit le paludisme, puis à poursuivre pendant tout le séjour et quatre semaines au retour.

Groupe 2 : Chloroquine 100 mg + proguanil 200 mg

Nivaquine[®] 100 mg/J (1 cp) + Paludrine[®] 200 mg/J (2 cp) ou Savarine[®] 1 cp par jour à débiter la veille de l'arrivée en zone où sévit le paludisme, puis à poursuivre pendant tout le séjour et quatre semaines au retour.

Ou atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg

Malarone[®] 1 cp/J à débiter la veille de l'arrivée en zone où sévit le paludisme, puis à poursuivre pendant tout le séjour et une semaine au retour.

Groupe 3 : Méfloquine 250 mg

Contre indiquée en cas de troubles psychiatriques et troubles de la conduction cardiaque. Lariam[®] 1cp par semaine, à commencer au moins 10 jours avant l'arrivée en zone où sévit le paludisme (et surveiller la tolérance notamment psychiatrique) puis à poursuivre pendant tout le séjour et trois semaines au retour.

Ou en fonction des résistances de la zone : Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg Malarone[®] 1 cp/J à débiter la veille de l'arrivée en zone où sévit le paludisme, puis à poursuivre pendant tout le séjour et une semaine au retour.

Ou en fonction des résistances de la zone : Doxycycline 100 mg

Doxypalu[®] ou Granudoxy[®] Gé ou Doxy[®] 100 Gé 1 cp/J à débiter la veille de l'arrivée en zone où sévit le paludisme, puis à poursuivre pendant tout le séjour et quatre semaines au retour.

Zones de méfloquine-résistance

Pour certaines régions du groupe 3 (ou type IV de l'OMS) en Asie du Sud-est : Timor Oriental, Laos, zones thaïlandaises frontalières avec le Cambodge, le Myanmar et le Laos, il existe des zones de méfloquine-résistance. La chimioprophylaxie recommandée est soit l'association atovaquone + proguanil, soit la doxycycline. [4]



Figure 5 – Zones de méfloquine résistance. CDC - Yellow book 2012.

Autres résistances :

Des cas de résistance à la Malarone[®] ont été décrits de façon récente, dont un en Guyane Française, dans la région de Maripasoula, chez un homme ayant présenté un paludisme à *P.falciparum* en 2005. [32]

Cas particuliers des séjours de durée inférieure à sept jours :

Pour les pays du groupe 1 et 2 et pour un séjour inférieur à sept jours la chimioprophylaxie est facultative, à condition de pouvoir consulter en urgence dans les mois qui suivent le retour en cas de fièvre. La protection anti vectorielle est cependant recommandée. [4]

Les études sur les femmes enceintes recommandent que, même lorsque la durée de séjour est inférieure à sept jours, une chimioprophylaxie associée aux mesures anti vectorielles soit impérativement mise en place. [28]

Recommandations de l’OMS :

Tableau 10 - Classification et recommandations de l’OMS selon les zones à risque de paludisme (pour la population générale adulte, sans grossesse et sans pathologie associée) [41]

Type I : Le risque de paludisme est très limité, une protection anti vectorielle seule est recommandée.

Type II : Zone à risque de paludisme à *P.vivax* seulement ou de paludisme à *P.falciparum* chloroquino-sensible, la protection anti vectorielle et la chimioprophylaxie par chloroquine sont recommandées.

Type III : Zone à risque de paludisme à *P.vivax* et de paludisme à *P.falciparum* avec émergence d’une chloroquino-résistance, la protection anti vectorielle et la chimioprophylaxie par l’association chloroquine + proguanil sont recommandées.

Type IV : Zone à risque élevé à *P.falciparum* avec pharmaco-résistance notifiée ; ou zone à risque modéré à *P.falciparum* avec forte pharmaco-résistance notifiée. La protection anti vectorielle est recommandée et la chimioprophylaxie est recommandée (à adapter aux résistances de la zone) par méfloquine ou atovaquone + proguanil ou doxycycline.

De façon schématique la classification OMS type I correspond au groupe 1 essentiellement à *P.vivax*, le type II correspond au groupe 1, le type III au groupe 2 et le type IV au groupe 3 de la classification française. [45]

VII.2. Prophylaxie d'exposition : ^[6,49]

En matière de prophylaxie d'exposition aux piqûres d'anophèles, les deux principales interventions sont les suivantes:

- La réduction du nombre des piqûres (utilisation de moustiquaires à imprégnation durable d'insecticides...);
- La lutte anti vectorielle qui vise les anophèles adultes et surtout les stades larvaires Produits abandonnés, on utilise des produits à effet choc.

VII.2.1. La réduction du nombre des piqûres : ^[49]

C'est la première ligne d'action indispensable et parfois suffisante qui doit être menée au moment de l'activité des anophèles adultes (du coucher du soleil à l'aube). La protection contre les piqûres de moustiques consiste à :

- Se loger si possible, dans un bâtiment bien construit et bien entretenu, et fermer les portes et fenêtres au coucher du soleil si l'on ne peut pas les protéger au moyen d'un treillis.
- Porter des vêtements longs.
- Pulvériser des insecticides d'environnement (diffuseurs électriques ou à piles, bombes), contenant des pyrethrinoides ou faire brûler dans la chambre, la nuit, des serpentins (tortillons) anti moustiques contenant des pyrethrinoides.
- Placer une moustiquaire autour du lit en la fixant sous le matelas et en s'assurant qu'elle n'est pas trouée et qu'aucun moustique n'a été retenu à l'intérieur, si les moustiques peuvent pénétrer dans la chambre. Il est préférable d'utiliser des moustiquaires imprégnées de perméthrine ou de deltaméthrine, méthode d'une très grande efficacité pour un faible coût.
- Imprégner les vêtements, toile de tente
- Appliquer des répulsifs ou insectifuges sur les parties nues du corps.

VII.2.2. La lutte anti vectorielle : ^[14,49]

Les indications principales de la lutte anti vectorielle reposent sur la:

- **Maîtrise et/ou prévention des épidémies de paludisme.**
- **Elimination des nouveaux foyers d'infestation dans les zones exemptes de paludisme.**
- **Prévention des pics saisonniers de transmission du paludisme.**
- **Lutte contre la transmission dans les situations à haut risque.**
- **Réduction de la transmission dans les régions de forte pharmaco résistance.**
- **Lutte contre le paludisme endémique :**

Une telle classification peut être utile pour le choix d'une méthode de lutte :

➤ **Méthodes permettant de réduire le contact homme vecteur**

Cette catégorie couvre toutes les méthodes dans lesquelles une barrière est créée entre les vecteurs et les humains, et comprend les méthodes suivantes :

- **Moustiquaires et moustiquaires imprégnées insecticides**
- **Pulvérisation des murs**
- **Utilisation de répulsifs**

➤ **Méthodes visant principalement à réduire la densité du vecteur :**

La plupart des méthodes pratiques visant à réduire la densité vectorielle, nécessite le traitement des gîtes larvaires du vecteur, qui conduit à les éliminer ou à réduire considérablement leur production dans les sites traités.

Ces méthodes comprennent toutes les formes de lutttes anti-larvaires telles que décrites ci-dessous :

- **Réduction des gîtes larvaires par l'aménagement de l'environnement**
- **Traitement larvicide**
- **Méthodes visant principalement à accroître la mortalité du vecteur adulte:**

- Pulvérisation des murs à effet rémanent
- Utilisation généralisée des moustiquaires imprégnées d'insecticide par des communautés
 - **Lutte biologique** par utilisation d'animaux larvicides (ennemis naturels des larves) ;
 - **La lutte génétique**
 - **La lutte chimique :**

Les principales familles d'insecticides utilisées sont :

- Les organochlorés.
- Les organophosphorés.
- Les carbamates.
- Les pyréthrines/pyrethrinoïdes.
- Les analogues hormones d'insectes.

VIII. Perspectives

- Vaccination antipalustre : [2, 5,46, 50, 53]

Un des buts de la Malaria Vaccine Initiative (MVI), sponsorisée par la Fondation Bill-et-Malinda Gates, est de développer un vaccin antipaludique pour la décennie 2010-2020. Plusieurs essais cliniques sont menés et quelques antigènes ont été essayés en zone d'endémie :

-les vaccins contre les stades pré érythrocytaires : le candidat RTS, S/AS01 est évalué auprès de 6 000 nourrissons de 5 à 17 mois dans 11 centres d'Afrique subsaharienne. Il réduit de 56% le risque de développer un accès palustre et de 47% le risque de développer une forme sévère de paludisme. La protection conférée serait de 30 mois après la 3ème dose de vaccin.

- les vaccins contre les stades sanguins asexués dont la principale cible est le mérozoïte. Plusieurs protéines parasitaires sont impliquées dans ce processus complexe, dont la protéine MSP-3, AMA-1 qui est étudiée au Burkina-Faso.

L'objectif est d'atteindre une protection de 70%. Actuellement, aucun candidat vaccin n'a montré une efficacité suffisante et durable pour être utilisé en santé publique. Il ne s'agit plus aujourd'hui d'attendre le vaccin qui « réglerait » le problème, mais de faire d'un produit doué d'une efficacité partielle une composante parmi d'autres (avec les moustiquaires imprégnées et les médicaments type artémisinine).



CONCLUSION

CONCLUSION :

La mortalité et la morbidité associées au paludisme ont augmenté ces dernières années, en raison essentiellement des résistances de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à l'association sulfadoxine pyriméthamine. Les associations à base d'artémisinine (ACT) sont des alternatives aux antipaludiques conventionnels. Ils sont efficaces contre les infections polychimiorésistantes. Ils apportent un confort immédiat au malade en abaissant la charge parasitaire ; ils sont bien tolérés et agissent sur la transmission en inactivant les gamétocytes.

La thérapeutique idéale reste bien sur la prévention, face à l'évolution galopante des chimiorésistances, en attendant un espoir toujours lointain d'une vaccination opérationnelle et efficace.



RESUME

Résumé

Titre : Paludisme : Actualités thérapeutiques.

Auteur : YACHI Lamyae.

Mots clés : Paludisme, Antipaludiques, Artésunate, Maroc

Le paludisme ou malaria, est une maladie parasitaire, potentiellement mortelle, due à l'infestation des hématies par des protozoaires (hématozoaires) appartenant au genre *Plasmodium* (P.). Ces hématozoaires sont inoculés chez l'hôte humain par l'anophèle femelle lors d'un repas sanguin.

La prise en charge thérapeutique des paludismes à *Plasmodium malariae*, *ovale et vivax* est bien codifiée et l'évolution de leurs formes est généralement bénigne. A l'inverse, la lourde mortalité du paludisme à *Plasmodium falciparum*, estimée à plus de 2 millions de décès par an, impose un traitement précoce et adapté. Il convient donc de connaître le mode d'action, la pharmacocinétique, les indications, la tolérance, et les contre indications des médicaments antipaludiques, ainsi que leur protocole d'utilisation. L'accroissement de la résistance du *P.falciparum* aux antipaludiques détermine des nouvelles stratégies de cette urgence thérapeutique qui reposent essentiellement sur des associations (artémether-luméfantrine ou atovaquone-proguanil) par voie orale pour les formes sans signe de gravité, et l'artésunate ou la quinine par voie intraveineuse pour les formes avec des signes de gravité.

La thérapeutique idéale reste bien sur la prévention, face à l'évolution galopante des chimiorésistances, en attendant un espoir d'une vaccination opérationnelle et efficace.

Summary

Title: Malaria: therapeutic News

Author: YACHI Lamyae

Key words: Malaria, Antimalarials, Artesunate, MOROCCO.

Malaria, a parasitic disease, potentially fatal disease caused by infestation of erythrocytes by protozoa (parasites) of the genus *Plasmodium* (P.). These parasites are inoculated in the human host by the female *Anopheles* mosquito during a blood meal.

The therapeutic management of malarial *Plasmodium malariae*, *ovale* and *vivax* is well codified and their changing form is generally benign. Conversely, the high mortality of *Plasmodium falciparum* malaria, estimated at over 2 million deaths year, requires early treatment and appropriate. It is therefore necessary to know the mode of action, pharmacokinetics, indications, tolerance, and against indications of antimalarial drugs and their usage protocol. Increased resistance of *P. falciparum* malaria determine new strategies for the emergency treatment mainly based on associations (artemether-lumefantrine or atovaquone-proguanil) orally for non-severe forms, and artesunate or intravenous quinine for forms with signs of severity.

The ideal therapeutic remains on prevention against the spiraling chemoresistance, pending a hope of operational and effective vaccination.

الملخص

العنوان : العلاجات الحديثة للملاريا.

الكاتب : لمياء يشي.

الكلمات الأساسية : الملاريا، مضادات الملاريا، أرتيسونات، المغرب.

الملاريا مرض يسببه طفيلي يُدعى المتصورة. وينتقل ذلك الطفيلي إلى جسم الإنسان عن طريق لدغات البعوض الحامل له، ثم يشرع في التكاثر في الكبد ويغزو الكريات الحمراء بعد ذلك.

هناك نوعان من الملاريا : حميدة وخبثة . الملاريا الحميدة أقل خطورة وأكثر استجابة للعلاج هذا النوع تسببه المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية والمتصورة الوبالية وعلى العكس، فإن ارتفاع معدل الوفيات من الملاريا المنجلية والتي تقدر بأكثر من 2 مليون حالة وفاة سنويا، ويتطلب العلاج المبكر والمناسب. ولذلك فمن الضروري معرفة دواعي و موانع استعمال الأدوية المضادة للملاريا وكيفية استعمالها و مع ارتفاع مقاومة الملاريا للأدوية المضادة لها تم تحديد استراتيجيات جديدة تقوم أساسا المعالجات التوليفية التي تحتوي على مادة الأرتيميسينين.

تعتبر الوقاية من خلال الحل الأمثل لمواجهة ويلات الملاريا , إلا انه لا يوجد حتى الآن لقاح ضد الملاريا على الرغم من العديد من الدراسات حول هذا الموضوع.

Références bibliographiques:

- [1] **Afssaps**, Thesaurusdes interactions médicamenteuses. **2012**.
- [2] **Aubry P**. Paludisme. Actualités 2011/*médecine tropicale /diplôme de médecine tropicale des pays de l'océan indien. Mise à jour le 19-11-2011*
- [3] **Bruneel F**. Paludisme grave. *EMC (Elsevier Masson SAS @ 2009) 36-984-B-10*.
- [4] **[BEH]** Bulletin épidémiologique hebdomadaire, recommandations sanitaires pour les voyageurs **2012** p 234-236. 7 ; 386-392.
- [5] **Bruneel F**. Un vaccin contre le paludisme : beaucoup d'espoir. *EMC (Elsevier Masson SAS); Médecine et maladies infectieuses 42 (2012) 177-178*.
- [6] **Bouzouaia N**. Le paludisme en Tunisie. Page : 83. *Guide technique de la lutte et de la prise en charge*
- [7] **Broek I et al**. Guide clinique et thérapeutique édition 2010. *Médecins sans frontières- Janvier 2010 page : 131-138*
- [8] **Briolant S, Almeras L, Fusai T, Rogier C, Pradines B**. Cyclines et paludisme. *Med trop 2007 ; 67 :86-96*.
- [9] **Buxeraud J**: mise en place d'une prophylaxie efficace du paludisme ; *Actualités pharmaceutiques n° 476, juillet-aout 2008*.
- [10] **Boulos M et al**. Rôle de l'artémisinine et ses dérivés dans le traitement du paludisme. *Rapport OMS ,1067 ,35-45*.
- [11] Combinaisons thérapeutiques antipaludiques: rapport d'une consultation techniques de l'OMS ; *WHO/CDS/RBM .2001*.
- [12] **Charlotte J**. Etudes précliniques de candidats vaccins contre le paludisme analyses immuno-épidémiologiques et validation d'un test fonctionnel de chimiluminescence. *Thèse de doctorat en immunologie .faculté de médecine, pharmacie et d'odontostomatologie*.

- [13] **Casalino J E, Choquet C, Doumenc B.** Paludisme d'importation à *P.falciparum* EMC (Elsevier Masson SAS@ 2012) 25-090-B-20.
- [14] **Diallo B.** Evaluation de l'efficacité de trois insecticides de synthèse sur les vecteurs du paludisme au Mali et leur rémanence sur les supports imprégnés – thèse de Pharmacie, Bamako 2006 ; 06-P-28.
- [15] **Dugue M.** Choix des antipaludéens : recommandations thérapeutiques et qualité. Secrétariat du partenariat faire reculer le paludisme, MMSS. Séminaire Consultants de Francophones en GAA pour le VIH, la TB et le Paludisme, Dakar Sénégal, 5-9 mars 2006.
- [16] **Delhaes L, Frealle E, Dubtoit E, Camus D.** Riamet® : Un nouvel antipaludique pour le traitement curatif du paludisme .Pharmatrop.
- [17] **Danis M.** Traitement du paludisme : efficacité, résistances et stratégie thérapeutiques, département des maladies infectieuses, parasitaires et tropicales /UMR S945 Inserm, CHU Pitié-Salpêtrière, CNR du paludisme /Université P. &M .Curie-Paris 6.
- [18] **Djadou K E.** Artémether luméfantrine, traitement du paludisme simple de l'enfant de plus de cinq ans à l'hôpital de Tsévié.
- [19] **Filisetti D, Monassier L.** Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2011/2012.
- [20] **François Faucher J.** L'actualité dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* est fortement marquée par le développement d'associations thérapeutiques, société de pathologie infectieuse de la langue française ; infections en ligne 2002,12 ; 2-4
- [21] **Fandeur T, Abani M.** Associations à base d'artémisinine subventionnées pour l'Afrique/médecine et maladies infectieuses40 (2010) 611-616.
- [22] **Genton B, Acremont V.** Malaria : nouvelles stratégies de traitement. Forum Med Suiss 2007.

[23] **GSK** Inc. Monographie du produit: Comprimés Malarone®, Comprimés pédiatriques Malarone®. 27 Novembre 2008.

http://www.gsk.ca/french/docs-pdf/Malarone_PM_20081127_FR.pdf consulté le **12 Août 2011**.

[24] **Hoffmann- La Roche Limitée**. Monographie Lariam® (comprimés de chlorhydrate de méfloquine) méfloquine à 250 mg. 11 Mars 2009.

[25] **HAT**: Haute autorité de santé, commission de la transparence. Riamet 20mg/120mg. Avis 16 juillet 2008.

[26] **Imbert P, Minodier P**. Paludisme de l'enfant. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Maladies infectieuses*, 8-507-A-30, 2011.

[27] **Kauss T et al**: Fixed artesunate–amodiaquine combined pre-formulation study for the treatment of malaria; *International Journal of Pharmaceutics* 395 (2010) 198–204. Falciparum malaria in sub-Saharan Africa: a multi-centre analysis. *Malar. J.* 8, 203.

[28] **Kone B, Ouedraogo C et Guiguemde TR**. Affections tropicales et grossesse. *Encycl. Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gynécologie/Obstétrique*, 5-043-A-40, 2002:17 p.

[29] **KIECHEL J-R, PÉCOUL B**. L'ASAQ, une avancée dans la lutte contre le paludisme. *Med Trop* 2007 ; 67 : 109-110.

[30] **Louis F**. Les antipaludiques. <http://asmt.louis.free.fr/ttt.html>

[31] **Le loupe G, Malvy D**. Paludisme d'importation. *EMC (2010 Elsevier Masson SAS)*, 4-1280.

[32] **Legrand E, et al**. First case of emergence of atovaquone resistance in *Plasmodium falciparum* during second-line atovaquone-proguanil treatment in South America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Jun;51(6):2280-1.

- [33] **Malvy D, Djossou F, Receveur MC, Le bras M:** plasmodies : traitement, prévention *Encycl. Med. Chir., maladies infectieuses.EMC (Elsevier Masson SAS @2012),*
- [34] **Millet P.** Le traitement du paludisme en Afrique subsaharienne : des progrès notables, mais des mesures pas toujours applicables. *Méd. Trop., 2011, 71, 5-6.*
- [35] **Minodier P, Noël G, Laporte R.** Chimio prophylaxie du paludisme. *EMC (Elsevier Masson SAS, paris) ; pédiatrie maladies infectieuses ,4-320-A-30,2010.*
- [36] Note de synthèse paludisme et antipaludéens Unité pharmaceutique PSF-CI **janvier05.**
- [37] **Oliver M, Wolf A, Théfenne H, Demaison X, Rapp C, Simon F.** Primaquine actualité. *Médecine tropicale .2009-69 : 454-456.*
- [38] **OMS:** Organisation mondiale de la santé. *Directives pour le traitement du paludisme.* 2^{ém} édition. **2011.**
- [39] **Ouardirhi A.** *Journée mondiale du paludisme : Le Maroc indemne du paludisme autochtone en 2010.*
- [40] **O WP Meara, et al.** *Lancet Infect Dis 2010 ; 10 :545-55.*
- [41] **OMS.** Recommandations de l'OMS pour les voyages internationaux. Chapitre 7 Paludisme. **Edition 2011.**
- [42] Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum:* recommandations pour la pratique clinique, 2007 (révision de la conférence de consensus 1999 .Texte long *.Med Mal Infect 2008 ; 39 :68-117 .*
- [43] Pyriméthamine / Sulfadoxine - **Février 2007** .Copyright© 2006 MEDQUAL.
- [44] **Pinel J, Weiss F, Henkes M, Grauzarden V.** *Médicaments essentiels, Guide pratique d'utilisation 2010.*
- [45] **Pilly E.** « Paludisme », *in maladies infectieuses et tropicales, vivactis plus, 23 éditions, 2012, pp. 428-434.*

- [46] **Rogier C, Orlandi-Pradines E, Fusaï T, Pradines B, Briolant S, Almeras L.** Vaccins contre le paludisme : perspectives et réalité. *Médecine et Maladies Infectieuses, Volume 36, Issue 8, Pages 414-422.*
- [47] Recueil de formation à la santé N° 3 1^oédition /Le paludisme .page :47.
- [48] **Saïssy JM.** Paludisme grave. *Encyclopédie médico-chirurgicale 36 98-B-10.*
- [49] Société de Médecine des Voyages, Société Française de Parasitologie. Recommandations de Bonne Pratique. Protection Personnelle anti vectorielle ou Protection contre les insectes piqueurs et les tiques. 29 September **2010.**
- [50] **Sirima S B, Consens S, Druilhe P.** Protection against malaria by MSP3 candidate vaccine. *N. Engl. J. Med., 2011.* 365, 1062-1064.
- [51] **Taoufiq J.** *Précis de chimie thérapeutique 2007.*
- [52] **TOUZE J E, et al.** Les modes d'action des antipaludiques Intérêt de l'association atovaquone –proguanil. *Médecine Tropicale 2002; 62: 219-224.*
- [53] The RTS.S clinical trials partnership. First resultants of phase 3 trial of RTS.S/AS01 malaria vaccine in African children. *N. Engl. J; Med., 2011,* 365, 1863-1875.
- [54] **Vidal 2012.**
- [55] **World Health Organization.** World Malaria Report 2010. *Genève: WHO; 2010.*
- [56] **Zwang J, et al. 2009.** Efficacy of artesunate–amodiaquine for treating uncomplicated.
- [57] **WHO, MMV et Médecine sans frontières.** Sauver des vies grace à l'artésunate injectable. *Compte rendu de la réunion sur l'artésunate injectable.Généve 2011.*



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 public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*





جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.
- أن أزول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً 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 إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا نقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

" والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس - السويسي-
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 07

سنة : 2013

المالريا العلاجات الطبية الحديثة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة: لمياء يشي

المزداة في: 20 ابريل 1988 بتيفلت

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: المالريا، مضادات المالريا، أرتيسونات، المغرب

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: جمال توفيق
مشرف	أستاذ الكيمياء العلاجية
	السيد: بدر الدين الميموني
	أستاذ في علم الطفيليات
	السيد: ادريس الحلو امين
	أستاذ في علم الجراثيم
	السيد: عبد القادر بالكي
	أستاذ في علم الدم
أعضاء	السيد: جمال المساوري
	أستاذ الكيمياء العلاجية