

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 16

PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT DU PALUDISME :  
DONNÉES ACTUELLES

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

**Mlle. Amal MRANI ALAOUI**

*Née le 27 Aout 1989 à Rabat*

*Pharmacienne Interne du CHU Ibn Sina Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES:** Paludisme - Physiopathologie - Traitement - Artésunate - Organisation Mondiale de la Santé.

JURY

<b>Mr. C. HAIMEUR</b> Professeur d'Anesthésie-réanimation	PRESIDENT
<b>Mr. B. LMIMOUNI</b> Professeur de Parasitologie Mycologie	RAPPORTEUR
<b>Mr. A. BENNANA</b> Professeur Agrégé de Gestion Pharmaceutique et Informatique	} JUGES
<b>Mr. J. EL HARTI</b> Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique	
<b>Mr. K. SBAL-IDRISSI</b> Professeur Agrégé de Médecine Communautaire	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا  
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ  
الْحَكِيمُ

سورة البقرة : الآية: 32

صَبَّحَهُ بِرَبِّكَ الْعَظِيمِ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

*Doyen* : Professeur Mohamed ADNAOUI  
*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*  
Professeur Mohammed AHALLAT  
*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*  
Professeur Taoufiq DAKKA  
*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*  
Professeur Jamal TAOUFIK  
*Secrétaire Général* : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

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

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSAID Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUUI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

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

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

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

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie



Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

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

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

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

*(mise en disponibilité)*

Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

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

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*

Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamy  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

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

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

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

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie

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

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

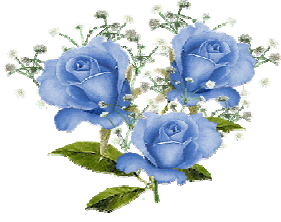
- 9 JAN 2015



# Dédicaces

Je dédie mon humble travail,





***A Allah tout puissant***

*Qui m'a guidé dans le bon chemin, Si je suis là  
aujourd'hui, c'est grâce à Dieu.*

***Au Prophète Mohamed***

*Paix et salut sur son âme.*

***A mes parents,***

*Que le tout puissant veille sur vous et  
Vous accorde grâce, joie, santé et bonheur.*





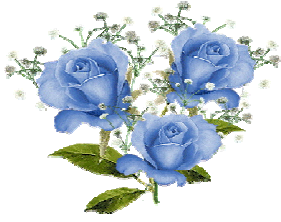
***A ma très chère mère***

*Ton amour et ta tendresse sont la source de ma patience et de ma persévérance.  
Je te remercie pour tous les sacrifices que tu ne cesses de faire pour moi, je te  
remercie d'avoir veillé sur moi toutes ces années. Je t'aime.*

***A mon très cher Père***

*Merci d'avoir toujours été là pour moi, et merci de m'avoir donné un magnifique  
modèle de labeur et de persévérance. J'espère que tu trouveras dans ce travail,  
une infime partie de ma reconnaissance éternelle.*





***A mes adorables sœurs,***

***Nidal, Siham et Majda***

*Rien ne saurait exprimer l'amour que je vous porte. Votre bonté et votre joie de vivre font de moi la plus heureuse des sœurs.*

*Parce que j'ai la chance de vous avoir. Je vous aime.*

***A ma petite princesse Nour***

*Tu es la personne la plus chère à mon cœur, que dieu te protège et te garde.*

***A mon frère, Amine El Moqaddem***

*Merci d'avoir été pour moi un exemple de courage, de volonté et de générosité.*

*Que Dieu te protège.*

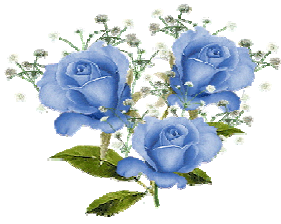
***A la mémoire de mes grands-parents***

***Halima Tétouani, Ahmed Bouchentouf et Moulay Brahim***

*Que ce travail soit des prières pour que votre âme repose en paix.*

*Je vous aime beaucoup.*





***A ma grande mère, Amina***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection et mon grand respect.*

***Aux membres des familles Mrani Alaoui et Bouchentouf.***

***A ma meilleure amie Chaimae Raiss***

*En souvenir de tous les moments de cette aventure, les pires et les meilleurs.*

*Je souhaite que la vie t'offre tous ce que tu espères.*

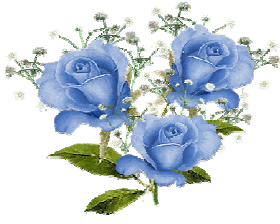
***A mes très chers amis***

*Merci d'être toujours aussi formidables.*

***A tous mes promotionnaires***

*Ensemble nous avons bâti notre avenir. Je vous renouvelle toute ma sympathie.*





*Mes sincères remerciements*

***A tous** ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

***A tous** ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.*

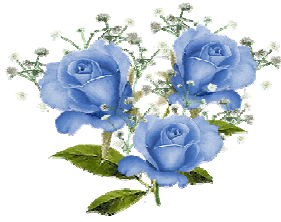
***A tous** ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain ,  
d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.*

***A tous** ceux qui, loin des yeux, ne sont jamais loin du coeur*

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



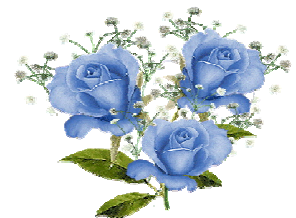
# Remerciements



*A notre Maître et Président de thèse,  
Monsieur le Professeur Charki HAIMEUR  
Professeur d'Anesthésie-réanimation*

*Je suis infiniment sensible à l'insigne honneur que vous me faites en acceptant  
la présidence de mon jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, Monsieur le président, le témoignage de ma sincère  
reconnaissance et ma haute considération.*





*A notre Maître et Rapporteur de thèse,  
Monsieur le Professeur Badre Eddine LMIMOUNI  
Professeur de Parasitologie Mycologie*

*Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez témoignée en m'attribuant ce sujet de thèse, pour votre patience et vos conseils qui m'ont été extrêmement précieux tout au long de ce travail.*

*Votre vision du métier de pharmacien et du profil d'interne sera toujours pour moi un exemple à suivre.*

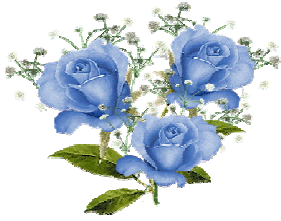
*Vous donnez à l'enseignement toutes ses lettres de noblesse, par la compétence et la gentillesse dont vous faites preuve.*

*Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.*

*Merci infiniment...*







*A notre Maître et Juge de thèse,*

***Monsieur le Professeur Ahmed BENNANA***

***Professeur Agrégé de Gestion Pharmaceutique et Informatique***

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger mon travail, je vous en remercie.*

*Votre compétence scientifique et pédagogique fait de vous l'un des enseignants  
les plus remarquables qu'on puisse rencontrer au cours de son cursus  
universitaire.*

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations  
professionnelles.*

*Je suis très heureuse de faire partie de votre équipe au sein du pôle pharmacie de  
l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, j'espère que je serai à la hauteur  
de vos attentes.*



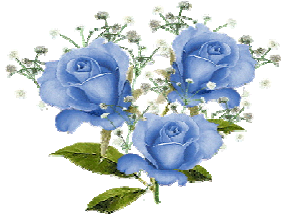


*A notre Maître et Juge de thèse,  
Monsieur le Professeur Jawad EL HARTI  
Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique*

*Je vous suis infiniment reconnaissante d'avoir accepté aimablement de juger ce  
travail.*

*Votre rigueur scientifique et votre dévouement au travail sont pour moi un  
exemple à suivre, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond  
respect.*





*A notre Maître et Juge de thèse,  
Monsieur le Professeur Karim SBAI-IDRISSI  
Professeur Agrégé de Médecine Communautaire*

*Je vous remercie de la bienveillance que vous m'avez réservée en acceptant de  
siéger parmi le jury de ma thèse.*

*Veillez trouver, chère Maitre, dans ce travail, l'expression de ma sincère  
reconnaissance et de mon profond respect*



# Sommaire

<b>I-Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>II-Epidémiologie de la maladie.....</b>	<b>3</b>
II-1-Agent pathogène.....	3
II-2-Transmission .....	3
II-3-Situation épidémiologique mondiale.....	6
II-3-1-Estimation du nombre de cas de paludisme et de décès associés en 2013 ....	7
II-3-2-Évolution de l'incidence du paludisme et de la mortalité associée entre les années 2000-2013.....	9
II-4-Epidémiologie du paludisme dans l'Afrique Sub-Saharienne.....	10
II-5-Données épidémiologiques du Paludisme au Maroc .....	11
<b>III-Physiopathologie du Paludisme .....</b>	<b>13</b>
III-1-Cycle biologique .....	13
III-2-Caractéristiques physiopathologique du paludisme .....	15
III-2-1-L'accès palustre simple .....	16
III-2-2-L'accès palustre grave .....	17
III-2-2-1-Définition et critères de gravité .....	17
III-2-2-2-Concepts physiopathologiques de l'accès grave .....	19
III-2-2-3-Physiopathologie de l'anémie au cours de l'accès palustre .....	30
<b>IV-Traitement du paludisme .....</b>	<b>33</b>
IV-1-Objectifs du traitement.....	33
IV-1-1-Paludisme simple.....	33
IV-1-2-Paludisme grave .....	33

IV-2-Pharmacologie des principaux antipaludéens .....	34
IV-2-1-Schizontocides érythrocytaires .....	34
IV-2-1-1-Antipaludiques naturels .....	34
IV-2-1-1-1-Alcaloïdes du Quinquina .....	34
IV-2-1-1-2-Dérivés du QINGHAO (armoise annuelle) : Qinghaosu ou artémisinine, artéméter, artésunate et dihydroartémisinine. ....	38
IV-2-1-2-Antipaludiques de synthèse .....	45
IV-2-1-2-1-AMINO-4-QUINOLEINES .....	45
IV-2-1-2-2-Aryl-amino-alcools .....	50
IV-2-1-2-3-Antifoliques (sulfamides) et antifoliniques (pyriméthamine, proguanil) .....	54
IV-2-1-2-4-Les analogues de l'ubiquinone .....	62
IV-2-1-2-5-Les antibiotiques.....	64
IV-2-2- Gamétocytocides .....	68
IV-2-2-1-AMINO-8-QUINOLEINE .....	68
IV-3-Pharmaco-résistance.....	70
IV-3-1-Définition .....	70
IV-3-2-Répartition de la résistance dans le monde.....	71
IV-3-3-Émergence et propagation de la résistance .....	73
IV-3-4-Mécanismes moléculaires des résistances .....	74
IV-3-4-1-Perte du mécanisme d'accumulation d'un lysosomotrope.....	74
IV-3-4-2-Modification de la cible d'un antimétabolite .....	76
IV-3-4-Evaluation de l'efficacité d'un antipaludique .....	77
IV-3-4-1-Tests in vivo.....	77
IV-3-4-2-Tests in vitro .....	80

IV-3-4-3-Les marqueurs génomiques de résistance .....	81
IV-3-5-Prévention de la résistance à l'aide des associations thérapeutiques .....	83
IV-3-5-1-Définitions .....	83
IV-3-5-2-Intérêt de leur utilisation .....	83
IV-3-5-3-Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).....	84
IV-3-5-4-L'efficacité des principales combinaisons à base de dérivés d'artémisinine .....	85
IV-4-Protocoles thérapeutiques .....	87
IV-4-1-Traitement du paludisme à Plasmodium falciparum.....	87
IV-4-1-1-Paludisme simple à Plasmodium falciparum .....	87
IV-4-1-1-1-Objectifs thérapeutiques .....	87
IV-4-1-1-2-Schéma thérapeutique.....	87
A-Recommandations thérapeutiques de l'OMS .....	87
B-Recommandations thérapeutiques au Maroc .....	90
IV-4-1-2-Paludisme grave à Plasmodium falciparum .....	92
IV-4-1-2-1-Objectifs thérapeutiques .....	92
IV-4-1-2-2-Schéma thérapeutique.....	92
A-Recommandations thérapeutiques de l'OMS .....	92
B-Recommandations thérapeutiques au Maroc .....	94
IV-4-1-3-Prise en charge des cas particuliers.....	97
IV-4-1-3-1-La femme enceinte .....	97
A-Recommandations thérapeutiques selon l'OMS .....	97
B-Recommandations thérapeutiques au Maroc .....	98
IV-4-1-3-2-L'enfant :.....	100
A-Recommandations thérapeutiques de l'OMS .....	100

B-Recommandations thérapeutiques au Maroc .....	101
IV-4-1-3-3-En cas de vomissements .....	101
IV-4-2-Traitement du paludisme dû à d'autres espèces.....	104
IV-4-2-1-Recommandations thérapeutiques selon l'OMS .....	104
IV-4-2-1-1-Traitement du paludisme simple à Plasmodium vivax.....	104
IV-4-2-1-2- Traitement du paludisme grave à Plasmodium vivax .....	105
IV-4-2-1-3-Traitement du paludisme à Plasmodium ovale et Plasmodium malariae .....	105
IV-4-2-2-Recommandations thérapeutiques au Maroc .....	106
IV-4-2-2-1-Traitement du paludisme à Plasmodium vivax et Plasmodium ovale .....	106
IV-4-2-2-2-Traitement du paludisme à Plasmodium Malariae .....	107
IV-5- Nouvelles molécules et perspectives thérapeutiques .....	108
IV-5-1-Nouvelles molécules.....	108
IV-5-2- Autres perspectives thérapeutiques .....	112
<b>V-Conclusion</b> .....	114
<b>Résumé</b>	
<b>Références Bibliographiques</b>	

## Liste des abréviations

OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
HB	: Hémoglobine
KaHPR	: Knob-associated His-Rich Protein
PfHRP	: <i>Plasmodium falciparum</i> histidine-rich protein
PfEMP1	: <i>Plasmodium falciparum</i> erythrocyte membrane protein 1
DBL	: Duffy-binding-like
CIDR	: Cys-rich interdomain regions
CR1	: Récepteur 1 du complément
ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule 1
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule
CSA	: Sulfate de chondroïtine A
TNF	: Tumor necrosis factor
IL	: Interleukine
IFN $\gamma$	: Interferon Gamma
DHPS	: Dihydroptéroate synthétase
DHFR-TS	: Dihydrofolate réductase thymidylate-synthétase
ARN-t	: Acide ribonucléique de transfert
G6PD	: Glucose 6 phosphate déshydrogénase



PfCRT : *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter

PfDHFR : *Plasmodium falciparum* dihydrofolate réductase

CI50 : Cinhibant de 50% la croissance

ADN : Acide désoxyribonucléique

PCR : Polymerase chain reaction

CTA : Combinaison thérapeutique à base de dérivés d'artémisinine

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

DHA+PPQ : Dihydroartémisinine + pipéraquline

DHODH : Dihydrooroate deshydrogénase

Pf DHODH : *Plasmodium falciparum* dihydrooroate deshydrogénase

## Liste des figures

Figure 1 Paludisme : Classification des pays selon la population à risque et selon la phase .....	7
Figure 2 Paludisme : Classification des pays selon le nombre de cas et de décès chez les patients hospitalisés .....	8
Figure 3 Paludisme dans le monde : Evolution de l'incidence (a) et de la mortalité (b) entre 2000 et 2013 .....	10
Figure 4 Evolution annuelle des cas de paludisme enregistrés au Maroc 2000-2013 [6].	11
Figure 5 Cycle biologique de Plasmodium .....	15
Figure 6 Adhérence des globules rouges infectés par Plasmodium falciparum aux cellules endothéliales .....	21
Figure 7 Schéma des différents segments de l'antigène PfEMP1 .....	23
Figure 8 Principaux mécanismes physiopathologiques du neuropaludisme .....	25
Figure 9 Hématies parasitées (flèches) séquestrées aux niveaux de veinules cérébrales dans un cas mortel de paludisme cérébral .....	26
Figure 10 Structure chimique de la Quinine (Masse Moléculaire 324,4g/mol) .....	34
Figure 11 Structures chimiques de l'Artémisinine et ses dérivés .....	38
Figure 12 Structure chimique de la Chloroquine (Masse Moléculaire 436g/mol) .....	45
Figure 13 Structure chimique de l'Amodiaquine (Masse Moléculaire 355,9g/mol) ....	48
Figure 14 Structure chimique de la Méfloquine (Masse Moléculaire 378,3g/mol) .....	50
Figure 15 Structure chimique de la Luméfantrine (Masse Moléculaire 528,9g/mol)...	53

Figure 16 Structure chimique de la Sulfadoxine (Masse Moléculaire 310,3g/mol) ....	55
Figure 17 Structure chimique de la Pyriméthamine (Masse Moléculaire 248,7g/mol) .....	57
Figure 18 Structure chimique du Proguanil (Masse Moléculaire 253,7g/mol) .....	59
Figure 19 Structure chimique de l'Atovaquone (Masse Moléculaire 366,8 g/mol) ....	62
Figure 20 Structure chimique de la Doxycycline (Masse Moléculaire 444,4g/mol) ...	64
Figure 21 Structure chimique de la Clindamycine (Masse Moléculaire 425g/mol) ....	66
Figure 22 Structure chimique de la Primaquine (Masse Moléculaire 259,4g/mol) .....	68
Figure 23 Décalage vers la droite de la courbe relation dose-réponse dans le cas d'une résistance à un antipaludéen .....	70
Figure 24 Introduction des antipaludiques et apparition des résistances de <i>P.</i> <i>falciparum</i> .....	72
Figure 25 Logigramme de la prise en charge d'un cas de paludisme à <i>Plasmodium</i> <i>falciparum</i> .....	103

## Liste des tableaux

Tableau 1 Critères de gravité du Paludisme selon l’OMS .....	18
Tableau 2 Fréquence de la chimiorésistance aux antipaludiques majeurs par région et par pays en 2005 pour P.falciparum .....	72
Tableau 3 Marqueurs moléculaires de résistance de P. falciparum selon les antipaludiques .....	82
Tableau 4 Posologies et marges thérapeutiques des CTA recommandées selon l’OMS .....	89
Tableau 5 Dosage de l’association Artéméther-Luméfantrine selon l’âge et le poids .....	91
Tableau 6 Dosage, mode d’administration et temps d’administration de l’artésunate .....	95
Tableau 7 Dosage de la chloroquine et de la primaquine selon l’âge .....	106
Tableau 8 Dosage de la chloroquine selon l’âge .....	107

## I-Introduction

Le paludisme est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmise par des moustiques du genre *Anophèles*. Cinq espèces parasitaires sont responsables de la maladie chez l'homme *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*. *Plasmodium falciparum* est l'espèce mise en cause dans les formes cliniques les plus graves.

Près de la moitié de la population mondiale est susceptible d'être infectée par le parasite et de développer la maladie. 600000 décès ont été recensés en 2013 au niveau mondial dont 90 % en Afrique subsaharienne. Les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans constituent la population à risque. En Afrique, chaque minute, un enfant meurt du paludisme.

Le Maroc est confronté à ce fléau d'autant plus que les voyageurs non immunisés venant de régions exemptes de paludisme sont très vulnérables à la maladie lorsqu'ils sont infectés.

Les nouvelles stratégies de lutte et de contrôle du paludisme présentées en 2011 par le partenariat « Roll Back Malaria » ont entraîné une diminution de la transmission et une réduction du nombre de cas. Cependant, ces mesures restent fragiles et nécessitent d'être consolidées. L'implication des états et l'établissement de politiques nationales de lutte intégrant l'optimisation de l'utilisation de l'arsenal thérapeutique est indispensable.

Devant le caractère dévastateur de ce fléau, plusieurs équipes de recherche s'acharnent pour une meilleure compréhension de la maladie et de ses complications ainsi que l'identification de nouvelles options thérapeutiques. Néanmoins, un bon nombre de mécanismes ne sont pas encore élucidés.

Ce travail rassemble les actualités et dernières données qui concernent le paludisme, il met l'accent sur les dernières recommandations en matière de traitement curatifs notamment dans la politique nationale de lutte antipaludique mais aussi sur les perspectives thérapeutiques s'offrant à nous.

## II-Epidémiologie de la maladie

### II-1-Agent pathogène

Le paludisme est transmis par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140) touchant diverses espèces animales mais seulement cinq sont retrouvées en pathologie humaine.

Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et plus récemment, des cas d'infection à *Plasmodium knowlesi* ont été enregistrés. Celui-ci étant un parasite habituel des singes (macaques) d'Asie.

Les cinq espèces diffèrent par des critères biologiques, cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. D'emblée, il faut différencier *P. falciparum* des autres espèces. En effet c'est celui qui est le plus largement répandu à travers le monde, qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles.

*P. vivax* est très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif (observé chez la majorité des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest) ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infection par *P. vivax*. [1]

### II-2-Transmission

Le paludisme est transmis, pendant la nuit, par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle.

Certains cas de transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe, ou aéroportée ont été rapportés. Mais en pratique ces transmissions sont tout à fait exceptionnelles et n'influencent pas l'épidémiologie.

L'intensité de la transmission dépend de facteurs liés au parasite, au vecteur, à l'hôte humain et à l'environnement [1].

Une vingtaine d'espèces d'anophèles différentes sont présentes localement en quantités importantes à travers le monde. Toutes les espèces importantes de vecteurs piquent la nuit. Les Anophèles se reproduisent dans l'eau et chaque espèce a ses préférences ; certaines par exemple préfèrent l'eau douce de faible profondeur comme les flaques, les rizières et les empreintes laissées par les sabots d'animaux.

La transmission est plus intense aux endroits où les espèces de vecteurs ont une durée de vie relativement longue (ce qui permet au parasite de compléter son cycle de développement à l'intérieur du moustique) et piquent plutôt les êtres humains que les animaux. En effet, la longue durée de vie et la forte préférence pour l'homme des espèces africaines de vecteurs expliquent que près de 90% des décès par le paludisme enregistrés dans le monde surviennent en Afrique.

La transmission dépend aussi des conditions climatiques qui peuvent influencer sur l'abondance et la survie des moustiques, telles que le régime des précipitations, la température et l'humidité. À beaucoup d'endroits, la transmission est saisonnière avec un pic pendant ou juste après la saison des pluies. Des épidémies de paludisme peuvent survenir lorsque le climat et d'autres conditions favorisent soudainement la transmission dans des régions où les populations sont peu ou ne sont pas immunisées. Elles peuvent aussi survenir lorsque des personnes faiblement immunisées se déplacent vers des régions de transmission intense.

L'immunité humaine est un autre facteur important, en particulier chez les adultes dans les zones de transmission modérée à intense. L'immunité se développe après des années d'exposition et, bien qu'elle ne confère jamais une protection totale, elle réduit le risque que l'infection palustre cause des troubles sévères. C'est la raison pour laquelle la plupart des décès par le paludisme en Afrique surviennent chez de



jeunes enfants, tandis que, dans les zones de faible transmission et où la population est peu immunisée, tous les groupes d'âge sont exposés [2].

• **Personnes à risque**

Près de la moitié de la population du monde est exposée au paludisme. La plupart des cas de paludisme et des décès dus à cette maladie surviennent en Afrique subsaharienne. Toutefois, l'Asie, l'Amérique latine et, dans une moindre mesure, le Moyen-Orient et certaines parties de l'Europe sont également affectés. En 2013, 97 pays étaient confrontés à une transmission continue du paludisme.

Les groupes de population les plus spécialement à risque sont :

- **Les jeunes enfants** vivant dans des zones de transmission stable qui n'ont pas encore développé une immunité les protégeant contre les formes les plus sévères de la maladie.
- **Les femmes enceintes non immunisées** : le paludisme entraîne des taux élevés de fausses couches et peut provoquer des décès maternels.
- **Les femmes enceintes semi-immunisées** dans les régions de forte transmission : Le paludisme peut entraîner des fausses couches et un faible poids de naissance chez le nouveau-né, en particulier lors de la première et de la seconde grossesse.
- **Les personnes vivant avec le VIH/sida.**
- **Les voyageurs internationaux en provenance de régions exemptes de paludisme** car ils ne sont pas immunisés.
- **Les immigrants venus de régions d'endémie et leurs enfants** qui vivent dans des zones exemptes de paludisme et qui retournent dans leur pays d'origine, car leur immunité a diminué ou disparu [2].

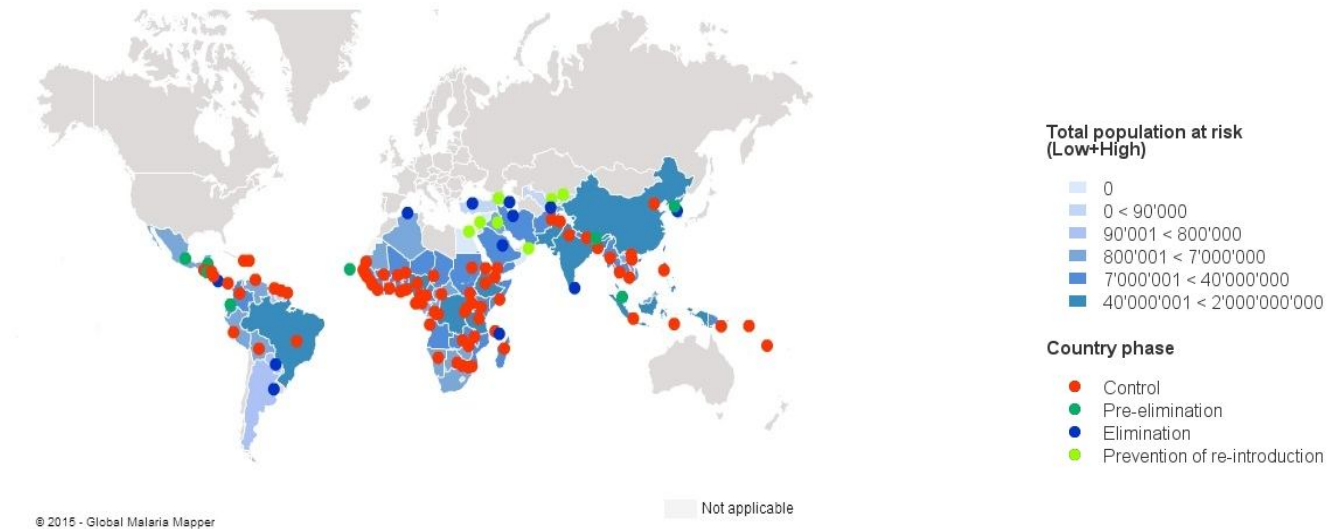
### **II-3-Situation épidémiologique mondiale**

La transmission du paludisme est active dans les six régions de l'OMS. Au niveau mondial, la population susceptible d'être infectée par le parasite et de développer la maladie s'élève à 3,2 milliards, et le risque est élevé (plus d'une chance sur 1 000 de contracter le paludisme au cours d'une année) pour 1,2 milliard de personnes.

Cependant, un nombre croissant de pays tend vers l'élimination du paludisme.

En 2013, deux pays ont déclaré zéro cas de paludisme autochtone pour la première fois (Azerbaïdjan et Sri Lanka), et onze pays ont réussi à maintenir un niveau d'incidence nul (Argentine, Arménie, Égypte, Géorgie, Irak, Kirghizistan, Maroc, Oman, Ouzbékistan, Paraguay et Turkménistan). Quatre autres ont déclaré moins de 10 cas locaux cette année (Algérie, Cabo Verde, Costa Rica et El Salvador).

En Décembre 2014, 19 pays sont dans la phase de pré-élimination ou d'élimination, et sept dans la phase de prévention de la réintroduction du paludisme. L'Argentine et le Kirghizistan ont demandé à l'OMS d'entamer le processus de certification de l'élimination du paludisme [3].



**Figure 1 Paludisme : Classification des pays selon la population à risque et selon la phase [4].**

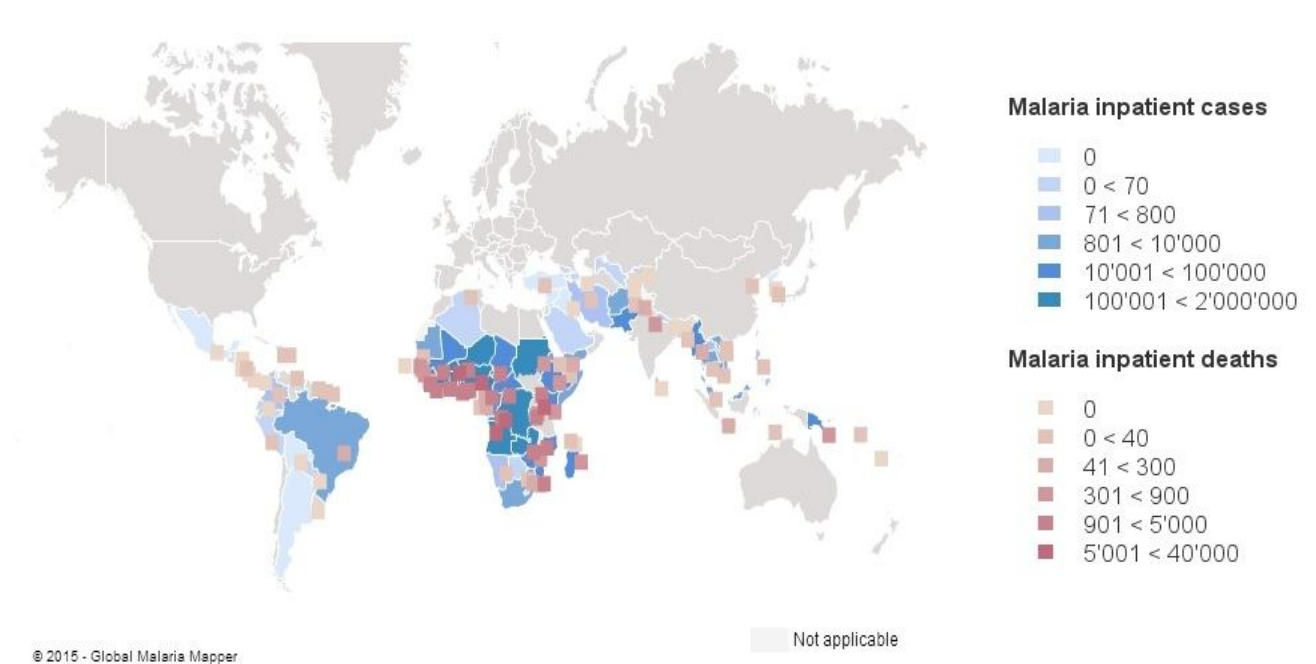
### **II-3-1-Estimation du nombre de cas de paludisme et de décès associés en 2013**

En 2013, on estime à 198 millions le nombre de cas de paludisme dans le monde entier (marge d'incertitude de 124.000.000 à 283.000.000). La plupart de ces cas (82%) étaient rapportés dans la Région africaine de l'OMS, suivie par la région de l'Asie du Sud-Est (12%) et la Région de la Méditerranée orientale de l'OMS (5%). Environ 8% des cas estimés dans le monde sont dus à *P. vivax*, mais en dehors du continent africain, cette proportion augmente à 47%.

En 2013, on estime à 584 000 le nombre de décès dus au paludisme dans le monde entier (marge d'incertitude de 367 000 à 755 000). La plupart de ces décès (90%) concerne la Région africaine de l'OMS, suivi par la région de l'Asie du Sud-Est (7%) et la Région de la Méditerranée de l'OMS (2%). Environ 453 000 décès dus au paludisme (marge d'incertitude de 341 000 à 630 000) concernent les enfants âgés de moins de 5 ans, soit 78% du total mondial. Dans la Région africaine de l'OMS, 437

000 décès concernent les enfants âgés de moins de 5 ans (intervalle d'incertitude, de 324 000 à 544 000).

Par ailleurs, environ 80% des cas de paludisme estimés en 2013 se sont produits dans seulement 18 pays, et 80% des décès dans 16 pays. Concernant les cas à *P. vivax*, trois pays (Inde, Indonésie et Pakistan) représentent plus de 80% des cas estimés. La charge mondiale de morbidité et de mortalité a été dominée par les pays d'Afrique subsaharienne : la République démocratique du Congo et le Nigeria ont représenté ensemble 39% du total mondial des décès dus au paludisme et 34% des cas en 2013 [3].



**Figure 2 Paludisme : Classification des pays selon le nombre de cas et de décès chez les patients hospitalisés [5].**

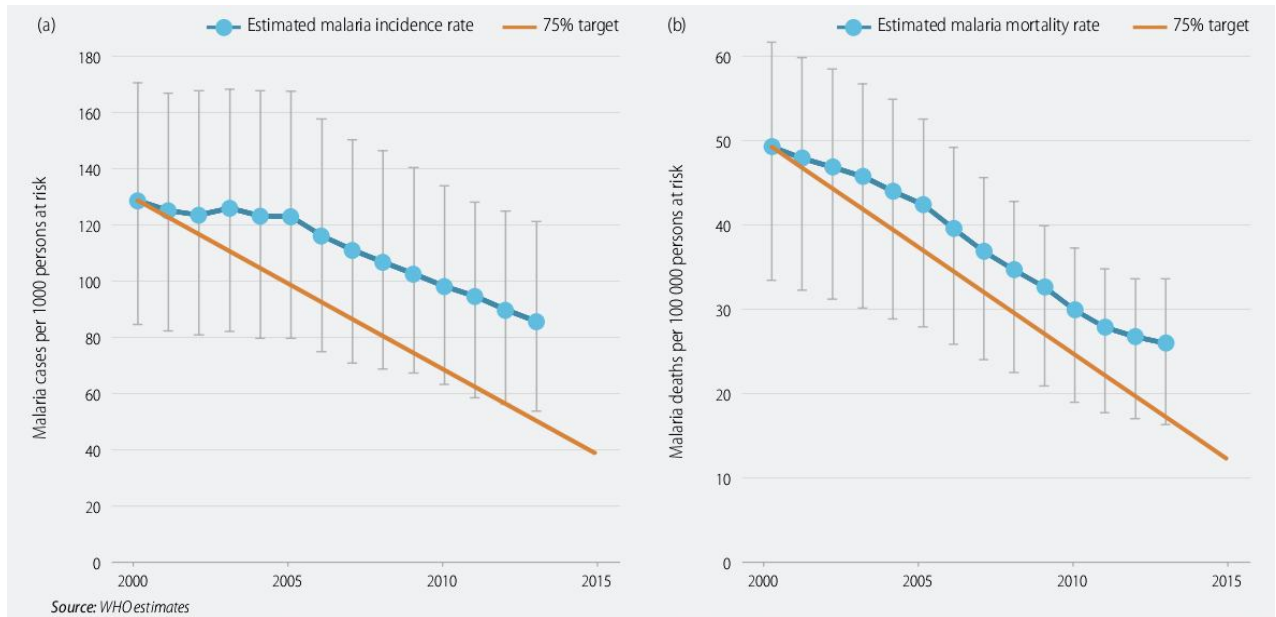
### **II-3-2-Évolution de l'incidence du paludisme et de la mortalité associée entre les années 2000-2013**

Le nombre estimé de cas d'infection palustre est passé de 227 millions en 2000 à 198 millions en 2013.

Durant la même période, la population à risque pour le paludisme a augmenté de 25% au niveau mondial et de 43% dans la Région africaine de l'OMS. Le nombre estimé de cas par 1 000 personnes à risque de paludisme, qui prend en compte la croissance de la population, a montré une réduction de 30% de l'incidence à l'échelle mondiale entre 2000 et 2013, et une réduction de 34% dans la Région africaine de l'OMS. Les baisses ont été plus nettes dans la région européenne de l'OMS (100%), la Région américaine de l'OMS (76%) et la région du pacifique occidental (69%). Si le taux de déclin se maintient, l'incidence du paludisme devrait diminuer de 35% au niveau mondial et de 40% dans la Région africaine de l'OMS en 2015.

Le nombre estimé de décès a diminué dans toutes les régions entre 2000 et 2013, bien qu'il y ait une certaine fluctuation d'année en année.

Les taux de mortalité du paludisme (qui prennent en compte la croissance de la population au fil du temps) ont diminué de 47% au niveau mondial entre 2000 et 2013 et de 54% dans la Région africaine de l'OMS. Chez les enfants âgés de moins de 5 ans les taux de mortalité du paludisme ont chuté de 53% au niveau mondial et de 58% dans la Région africaine de l'OMS. Si le taux annuel de baisse enregistré ces 13 dernières années est maintenu, en 2015, les taux de mortalité du paludisme tout âges confondus devraient baisser de 55% au niveau mondial et de 62% dans la Région africaine de l'OMS. Chez les enfants âgés de moins de 5 ans, ils devraient diminuer de 61% au niveau mondial et de 67% dans la Région africaine de l'OMS en 2015 [3].



**Figure 3 Paludisme dans le monde : Evolution de l'incidence (a) et de la mortalité (b) entre 2000 et 2013 [3].**

#### **II-4-Epidémiologie du paludisme dans l'Afrique Sub-Saharienne**

Durant l'année 2013, on estime que 128 millions de personnes ont été infectées par *P.falciparum* en Afrique sub-saharienne. Au total, 18 pays représentent 90% des infections en Afrique subsaharienne. 37 millions d'infections (29%) ont surgi au Nigeria et 14 millions (11%) en République démocratique du Congo, ce sont les deux pays où le nombre de cas est le plus élevé.

Globalement, la prévalence de l'infection a nettement diminué en Afrique subsaharienne au cours de la période 2000-2013. Dans l'ensemble du continent africain, la prévalence moyenne de l'infection chez les enfants âgés de 2 à 10 ans est passée de 26% en 2000 à 14% en 2013 (et de 35% en 2000 à 18% en 2013 dans les régions de transmission stable), soit une baisse relative de 48%. Malgré une forte croissance démographique dans les zones de transmission stable, le nombre moyen

d'infections a chuté, passant de 173 millions en 2000 à 128 millions en 2013, soit une réduction de 26 % [3].

### II-5-Données épidémiologiques du Paludisme au Maroc

Le Maroc a été certifié par l'OMS indemne de paludisme autochtone en mai 2010. En effet depuis l'année 2005 aucun cas de paludisme autochtone n'a été enregistré. Cependant des cas importés de l'étranger, principalement d'Afrique subsaharienne, sont enregistrés chaque année, et un cas de paludisme post-transfusionnel a été notifié en 2011.

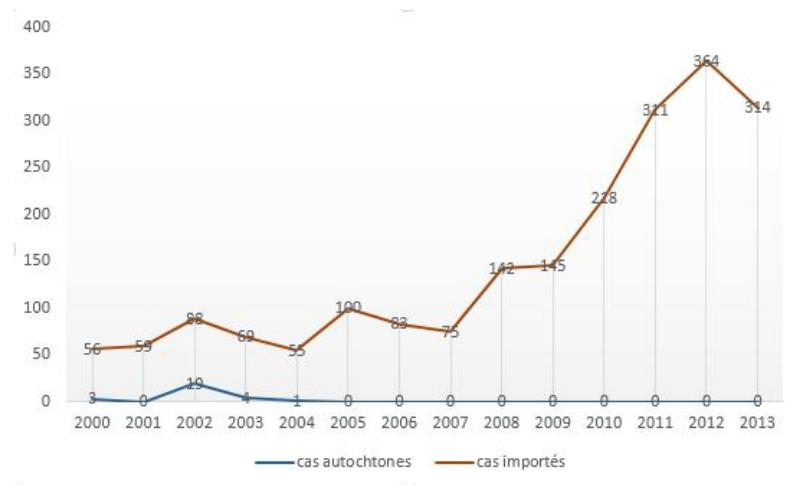


Figure 4 Evolution annuelle des cas de paludisme enregistrés au Maroc 2000-2013 [6].

Au cours de l'année 2013 la situation épidémiologique était marquée par la notification de 314 cas de paludisme importés de l'étranger contre 364 en 2012, soit une diminution de 14%. Cependant le nombre de cas de paludisme importé est à la hausse ces dernières années.

Parmi les 314 cas enregistrés, 90 cas sont originaires de la Côte d'ivoire. **88 %** des cas sont de sexe masculin et **12%** sont de sexe féminin ; la tranche d'âge la plus touchée est celle de plus de 15ans, elle représente **87.26%**. Ces pourcentages sont expliqués par le fait que 35,67% des cas étaient des patients militaires (112 cas).

Parmi les espèces identifiées, l'espèce *Plasmodium falciparum* représente à elle seule **75%** des cas (**234 cas**) dont **41%** (**96 cas**) sont originaires de la Guinée Equatoriale et de la Côte d'ivoire. D'autre part, **22 cas** à *Plasmodium vivax* ont été notifiés dont **77%** originaires de la Mauritanie (**17cas** contre 26 cas en 2012). Cette situation nécessite plus de vigilance devant le risque de réintroduction du paludisme à *Plasmodium vivax* dans les zones réceptives de notre pays.

Durant l'année 2013, aucun cas de décès n'a été notifié contre 4 décès en 2012. L'espèce mise en cause était *P. falciparum*.

Parmi les cas de paludisme notifiés, 42% ont bénéficié des conseils aux voyageurs et de la chimio-prophylaxie [6].



### III-Physiopathologie du Paludisme :

#### III-1-Cycle biologique :

Le *Plasmodium* est un parasite intracellulaire ayant un cycle biologique complexe, caractérisé par une multiplication asexuée dans l'organisme humain, et la reproduction sexuée chez l'anophèle femelle [7].

Chez l'homme le cycle est lui-même divisé en 2 phases :

- la phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= exo-érythrocytaire) : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.

- la phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie.

#### ➤ Cycle chez l'anophèle

L'anophèle femelle ingère des gamétocytes lors d'un repas sanguin sur un individu infecté. Ceux-ci migrent vers l'estomac du moustique et se transforment en gamètes. Par un processus d'exflagellation du gamète mâle, les gamètes femelles sont fécondés et il en résulte un zygote appelé ookinète. Celui-ci s'implante sous la paroi stomacale en formant l'oocyste. Après une division méiotique suivie par plusieurs mitoses, les sporozoïtes sont générés. Ils se libèrent après éclatement de l'oocyste pour se concentrer au niveau des glandes salivaires en attendant la prochaine piqûre infectante. Ce cycle se déroule en 10 à 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause [8].

#### ➤ Cycle chez l'homme

##### ● Schizogonie pré-érythrocytaire

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang.

Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. Ils se transforment en schizontes pré-érythrocytaires ou « corps bleus » (formes multinucléées) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes en fonction des espèces). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes intra-hépatiques restent quiescent (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée, qui entraîne la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la piqûre du moustique. Ceci explique les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute) et ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae*, malgré l'existence de rechutes tardives, ni-semble-t-il pour *P. knowlesi*.

Le cycle pré-érythrocytaire dure en moyenne 6 jours pour *P. falciparum*, 8 jours pour *P. vivax*, 8-9 jours pour *P. knowlesi*, 9 jours pour *P. ovale* et 13 jours pour *P. malariae*.

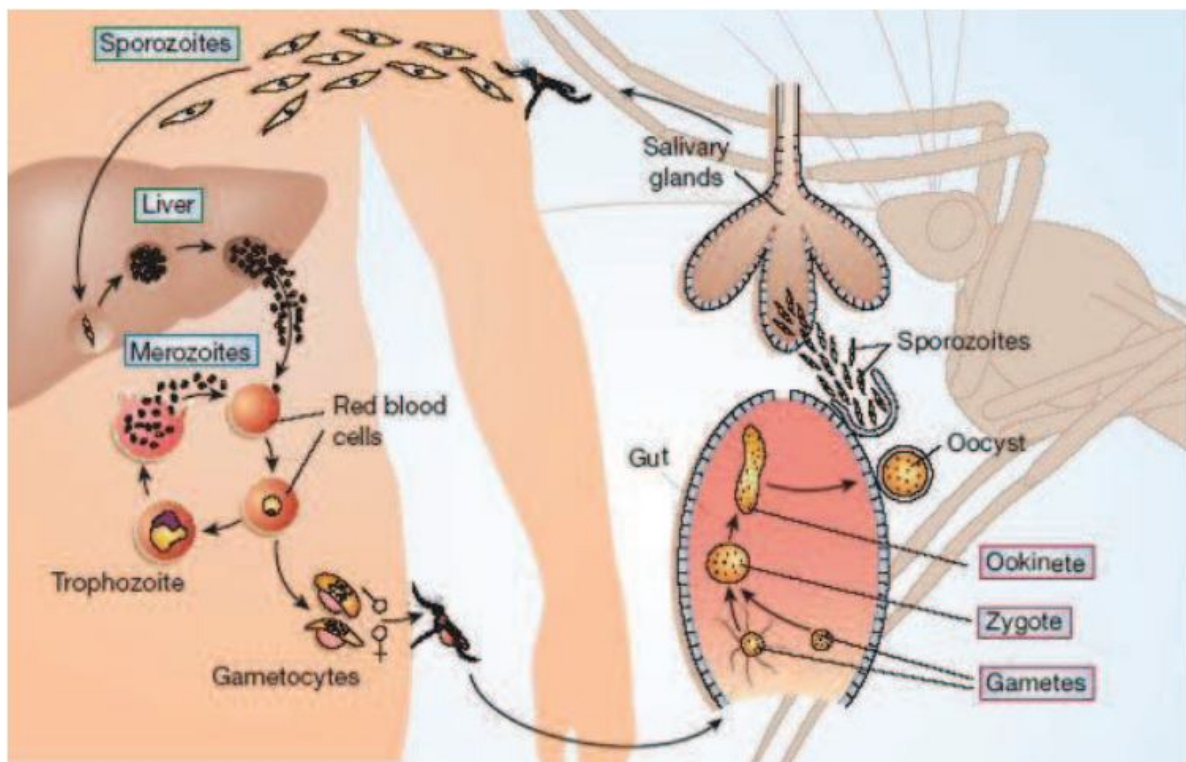
- Schizogonie érythrocytaire

Au cours de la phase érythrocytaire, les mérozoïtes envahissent les érythrocytes et se transforment en trophozoïtes puis en schizontes érythrocytaires. Ceux-ci sont détruits pour libérer plusieurs mérozoïtes qui vont aller parasiter de nouvelles hématies et perpétuer ainsi le cycle érythrocytaire.

En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme. Tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (pour *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P.*

*vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). En pratique on observe que la fièvre tierce due à *P. falciparum* est rarement synchrone.

Après plusieurs cycles schizogoniques, certains trophozoïtes vont être détournés du cycle érythrocytaire pour former les gamétocytes, première étape d'une phase sexuée chez l'hématozoaire. Les gamétocytes continueront leur développement s'ils sont absorbés par un anophèle femelle lors de son repas sanguin pour continuer le cycle [8, 9].



*Figure 5 Cycle biologique de Plasmodium [7].*

### **III-2- Caractéristiques physiopathologique du paludisme :**

Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle qui en 2013 a tué presque 600 000 personnes, principalement des enfants de moins de 5 ans, et des femmes enceintes [3].

Tous les symptômes cliniques du paludisme sont la conséquence de l'infection des érythrocytes humains par les mérozoïtes. La plupart des cas mortels, principalement dans les infections à *P. falciparum*, sont dus à l'anémie profonde ou à l'atteinte cérébrale. Cependant, différentes manifestations cliniques existent et varient en gravité, selon les espèces de parasites, l'organe impliqué et l'accès aux soins.

En effet, au moment de la rupture des schizontes, une grande quantité de toxines et de parasites sont libérés et provoquent l'activation de la réponse immunitaire, la libération de médiateurs inflammatoires ainsi que les symptômes associés au paludisme, notamment la fièvre. [10]

### **III-2-1-L'accès palustre simple :**

Les accès palustres simples sont caractérisés par la succession de trois phases, de rythme particulier : Phase de frisson (39°C), phase de chaleur (40°-41°C), phase de sueur (baisse assez rapide de la température). Chaque épisode dure environ une heure. Cet accès va se répéter un jour sur deux : fièvre tierce (*P.vivax*, *P.ovale*, *P.falciparum*) ou sur trois : fièvre quarte (*P.malariae*), selon l'espèce en cause.

Une anémie et une splénomégalie progressivement croissante accompagnent ces accès palustres simples [11].

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites.

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive, grave chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment

(hémozoïne). La fièvre est due à la sécrétion des cytokines par les cellules de l'hôte coïncidant avec l'éclatement des rosaces libérant le pigment malarique. Après libération, ce pigment est phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes mélanifères).

Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment et précocement observée au cours d'un accès palustre.

-La rate : La rate est hypertrophique, molle et congestive. Sa couleur caractéristique, rouge foncé, parfois brune est due à l'accumulation du pigment internalisé par les phagocytes. L'augmentation de volume est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes, cellules réticulaires, macrophages).

-Le foie : La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue. On observe une hyperplasie des cellules de Küpffer chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoïne, associée à des dépôts d'hémosidérine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires [12].

### **III-2-2-L'accès palustre grave :**

#### ***III-2-2-1-Définition et critères de gravité :***

La définition du paludisme grave donnée par l'OMS a évolué de 1986 à 2010. La définition la plus utilisée date de 2000 et sépare l'enfant de l'adulte [13]. Le paludisme grave est ainsi défini par un frottis/goutte épaisse positifs à des formes asexuées de *P. falciparum*, associée à au moins un critère clinique ou biologique de gravité avec aucune autre cause manifeste des symptômes. Depuis lors, des formes graves voire fatales impliquant *P. vivax* et *P. knowlesi* ont été décrites, et il est probable que l'OMS inclura ces deux espèces dans sa prochaine définition du paludisme grave. [14]

*Tableau 1 Critères de gravité du Paludisme selon l'OMS [13].*

<b>Sur le plan clinique :</b>	<b>Sur le plan biologique :</b>
-Troubles de la conscience ou coma aréactif.	-Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/l ou < 40 mg/dl)
-Prostration	-Acidose métabolique (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l)
-Incapacité à s'alimenter	-Anémie normocytaire sévère (Hb < 5 g/dl, hématocrite < 15 %)
-Convulsions multiples : plus de deux épisodes par 24 h	-Hémoglobinurie
-Respiration profonde, détresse respiratoire (respiration acidotique)	-Hyperparasitémie (> 2 %/100 000/µl en zone de faible transmission ou > 5 %/250 000 /µl en zone de transmission forte et stable)
-Collapsus cardiovasculaire ou état de choc, tension artérielle systolique < 70 mm Hg chez l'adulte et < 50 mm Hg chez l'enfant	-Hyperlactacidémie (acide lactique > 5 mmol/l)
-Ictère clinique accompagné d'autres signes de dysfonctionnement des organes vitaux	-Insuffisance rénale (créatinine sérique > 265 µmol/l)
-Hémoglobinurie	
-Saignements spontanés anormaux	
-Œdème pulmonaire (radiologique)	

### ***III-2-2-2-Concepts physiopathologiques de l'accès grave :***

La physiopathologie du paludisme est complexe, encore imparfaitement élucidée, et fait l'objet de très nombreux travaux de recherche. Le mécanisme prépondérant est la séquestration qui correspond aux interactions entre les hématies parasitées et l'endothélium des vaisseaux capillaires.

*P. falciparum* stimule aussi la réaction inflammatoire et l'immunité innée et adaptative.

Par ailleurs, le rôle des microparticules cellulaires a été plus récemment étudié.

La combinaison entre le stress circulatoire mécanique dû à la séquestration et l'excès de la réponse inflammatoire contribue aux manifestations les plus graves du paludisme y compris, le neuro-paludisme et l'anémie [10].

#### ➤ La Séquestration :

La séquestration est principalement médiée par les formes matures de parasite, environ 20 heures après l'invasion de l'érythrocyte. Au cours de leur durée de cycle de vie de 48 heures, les parasites peuvent rester séquestrés pendant 24 heures dans la microcirculation profonde. De cette manière, ils esquivent le dégagement par la rate, et rendent le diagnostic plus difficile car ils sont inaccessible aux prélèvements. [10]

Ce phénomène est à la base de la manifestation pathologique grave du paludisme, y compris le paludisme cérébral. [15] il entraîne une altération du flux sanguin conduisant à l'hypoxie locale et améliore la réplication du parasite. En outre, les effets des toxines parasitaires ainsi que la stimulation de la réponse immunitaire de l'hôte sont plus localisés, entraînant une production de médiateurs inflammatoires et des lésions tissulaires ciblées. [10]

La séquestration se décompose schématiquement en trois mécanismes : la cytoadhérence, le phénomène de rosetting et l'autoagglutination.

La cytoadhérence correspond à l'adhérence des globules rouges parasités aux cellules endothéliales. La capacité des hématies parasitées à lier des hématies non parasitées conduit à la formation de rosettes (rosetting), et l'autoagglutination correspond à l'adhérence entre plusieurs hématies parasitées [16].

- La cytoadhérence :

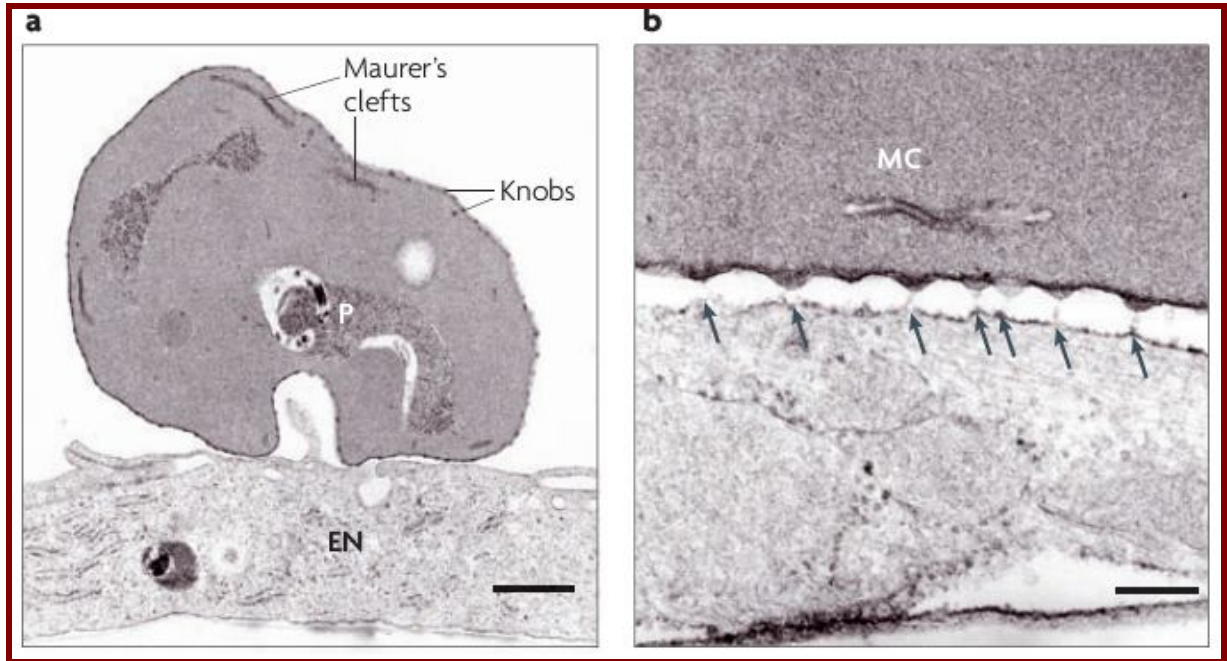
La capacité des parasites à adhérer à l'endothélium vasculaire, a été reconnue dès 1892 par Marchiafava et Bignami [17].

Lorsque les jeunes parasites atteignent leur maturité (stade asexuée et gamétocytes), les érythrocytes infectés adhèrent aux cellules endothéliales de la microcirculation de divers organes (poumon, le cœur, le cerveau, le foie et les reins), des tissus adipeux sous-cutanés et du placenta. Cette caractéristique de la maladie in vivo a été longuement associée exclusivement à *P. falciparum* [18,19].

Toutefois, ce phénomène peut maintenant être étendu à *P. vivax* et *P. knowlesi* avec la découverte de cas d'adhérence aux récepteurs endothéliaux mettant en jeu des hématies infectées par ces espèces [20,21,22]

La cytoadhérence fait intervenir différentes classes de molécules d'origine parasitaire et de ligands présents sur l'endothélium humain. Parmi eux, la knob-associated His-rich protein (KaHPR) ou *P. falciparum* histidine-rich protein (Pf HRP) et la *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1), ont reçu beaucoup d'attention. KaHPR est liée à la création de protubérance (Knobs) qui apparaissent sur la surface du globule rouge infecté, tandis que PfEMP1 fait saillie à partir des Knobs et joue un rôle majeur dans la séquestration et donc la virulence. [18,19]





**Figure 6** Adhérence des globules rouges infectés par *Plasmodium falciparum* aux cellules endothéliales [23].

*a* / micrographie à transmission électronique d'un globule rouge infecté par un parasite (P) produisant des knobs. Le globule rouge adhère à la surface d'une cellule endothéliale microvasculaire (EN). La barre d'échelle est de 1  $\mu$ m.

*b* / Détail de l'interface entre une hématie infectée et une cellule endothéliale montrant des brins de matériau de liaison dense aux électrons situés dans les knobs (flèches). A noter la présence de tâche de Maurer (MC). La barre d'échelle est de 100 nm.

**KAHRP** : environ 16 heures après l'invasion, des formations sous forme de protubérance appelés Knobs (~ 100 nm de diamètre) apparaissent à la surface des globules rouges infectés [24,25]. Ces distorsions sont causées par le dépôt et l'auto-assemblage de KaHRP au niveau de la face cytoplasmique de la membrane érythrocytaire [26]. KaHRP interagit avec la spectrine et l'actine [27-28] et est essentielle pour la formation du Knob [29]. Elle n'est par contre pas essentielle pour la livraison de PfEMP1 à la surface de l'érythrocyte. Cependant, les globules rouges infectés par des parasites KaHRP- montrent un niveau considérablement réduit

d'adhérence dans les conditions d'écoulement [29-31], ce qui suggère que la formation de Knobs favorise la présentation de la PfEMP1 [23]. Ainsi, KaHRP est susceptible d'être un facteur important de virulence in vivo.

Le dépôt de KaHRP compromet significativement la déformabilité des globules rouges infectés [29,32]. La liaison au squelette de la membrane comprend la région N-terminale de KaHRP, alors que les unités C-terminales sont nécessaires pour la formation de Knobs matures pour une adhésion efficace des globules rouges infectés dans les conditions d'écoulement [33,34]. Les deux régions N- et C-terminales de KaHRP contiennent des sites de liaison pour le domaine cytoplasmique de PfEMP1 [35,36]. La phosphorylation de ce domaine par la caséine kinase érythrocytaire pourrait renforcer la liaison à KaHRP [37].

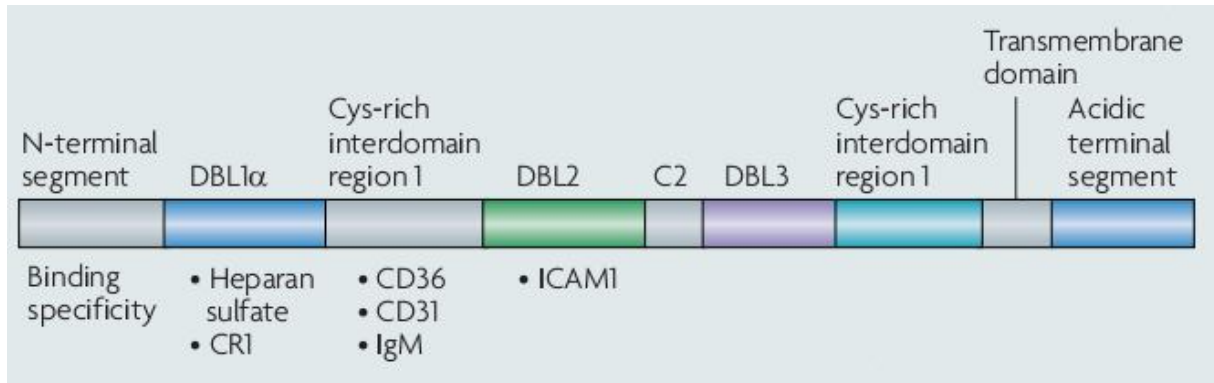
**Pf EMP1** : Dans le globule rouge infecté, *P. falciparum* exprime le facteur de virulence PfEMP1, qui est exporté et présenté à la surface de la cellule hôte.

PfEMP1 est une famille d'adhésines qui confère à l'érythrocyte infecté la capacité de s'auto-agglutiner, d'adhérer à d'autres érythrocytes sains (formation de rosettes) et d'être séquestré par les cellules endothéliales vasculaires de différents tissus. La famille PfEMP1 est codée par des gènes appartenant à la famille *var*, représentée par environ 60 copies par génome selon la souche du parasite.

Cet antigène comprend trois régions. Le segment conservé C-terminal intracellulaire, est ancré dans le Knob, tandis que la région transmembranaire pénètre la membrane érythrocytaire. Enfin, une partie extracellulaire composée d'un segment N-terminal variable suivie par les domaines duffy-binding-like (DBL) et Cys-rich interdomain regions (CIDR), en nombre variable. Les DBL sont classés en 5 groupes ( $\alpha$ - $\varepsilon$ ) en fonction de leur séquence.

Les différents variants de PfEMP1 portent un nombre variable des domaines DBL et CIDR appartenant aux différentes classes qui confèrent à la molécule, et donc

à l'érythrocyte infecté, leur spécificité aux différents récepteurs. En effet, seul un variant de la protéine est présenté à la surface du globule rouge infecté, favorisant la diversité de séquestration des souches parasitaires [36,38].



**Figure 7 Schéma des différents segments de l'antigène PfEMP1 [39].**

Plusieurs récepteurs endothéliaux intervenant dans les interactions avec les hématies parasitées ont été mis en évidence. On en cite la thrombospondine, le CD36 ; la superfamille des Immunoglobulines d'adhérence cellulaire, par exemple : intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) et vascular cell adhesion molecule (VCAM) ; les sélectines par exemple : la P-sélectine et la E-sélectine ; le récepteur globulaire C1q et les glycoaminoglycanes par exemple : le sulfate de chondroïtine A (CSA) et le sulfate d'héparine [40].

Il a été rapporté que ICAM-1 et CD36 sont les récepteurs d'adhésion les plus impliqués sauf dans le paludisme placentaire [41], et des corrélations avec le caractère simple ou grave de la maladie ont été suggérées [42] ce qui a souvent été un point de départ pour les études cliniques. Il a été proposé que la synergie entre ces deux récepteurs renforce la liaison aux hématies parasitées [43,44]. Par conséquent, des études cliniques portant sur l'association entre la maladie et les phénotypes d'adhérence spécifiques se sont concentrées sur ces deux protéines [41,45-48].

En plus de l'ICAM-1 et du CD36, le CSA est également l'un des récepteurs d'adhésion les plus étudiés. Il est impliqué dans l'adhérence placentaire des hématies parasitées [49- 52]. En effet, les souches de *P. falciparum* impliquées dans le paludisme gestationnel expriment des PfEMP1 spécifiques au chondroïtin- sulfate A (CSA) [38].

La variation antigénique restreinte à cette importante facette du paludisme fournit l'un des cas les plus prometteurs pour le développement d'un vaccin spécifique [52]. Dans le cas du paludisme placentaire, l'association d'un gène var spécifique (var2csa) à l'adhérence et à la maladie a été possible, mais cela a été beaucoup plus difficile à définir dans d'autres syndromes du paludisme grave, notamment le paludisme cérébral [53].

- La formation de rosettes :

La formation de rosettes est l'une des formes de cytoadhérence des stades tardifs d'érythrocytes parasités aux globules rouges non parasités et / ou aux plaquettes [54].

Le ligand des érythrocytes parasités impliqués dans la formation de la rosette est PfEMP1. Les récepteurs associés aux rosettes sont au nombre de trois : récepteur de complément 1 (CR1), le sulfate d'héparane (HS), et le groupe sanguin ABO [54,55].

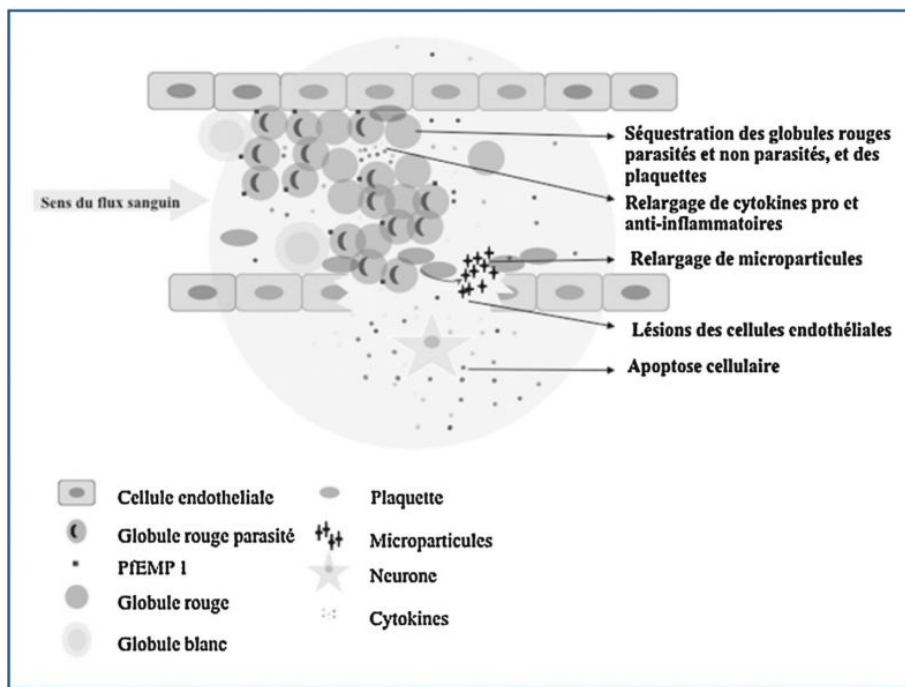
Il a été montré que le PfEMP1 se lie au CR1, spécifiquement au niveau du site de liaison C3b.

Le DBL-domaine de type lectine du PfEMP1 peut se lier fortement aux structures d'hydrates de carbone en particulier les antigènes de groupe sanguin [56]. Pour cette raison, les groupes sanguins non-O sont considérés comme des facteurs de risque significatifs au cours du paludisme, par l'intermédiaire du renforcement de la formation de rosettes [57,58].

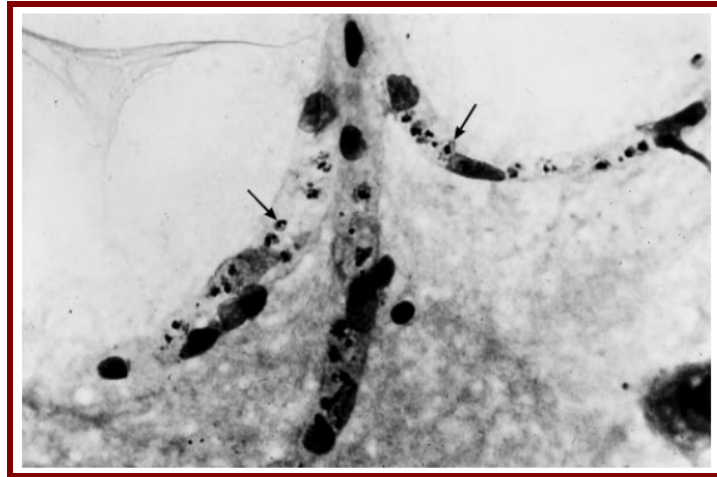
*P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* sont tous capables de former des rosettes, [59,60] mais seulement celles causées par *P. falciparum* ont été associées à un paludisme grave, en particulier chez les enfants africains chez qui elles favorisent l'obstruction de la microcirculation [61].

Plus récemment, il a été montré que le 4-HNE (4-hydroxynonéal), un produit de la peroxydation des lipides membranaire, entraîné par le fer hémique du pigment malarique, peut être transféré d'hématie parasitée à une hématie normale dans les rosettes favorisant l'élimination de la cellule par les macrophages [62].

Cela pourrait expliquer en partie la diminution rapide du nombre d'hématies non parasitées au cours de l'anémie sévère du paludisme.



**Figure 8 Principaux mécanismes physiopathologiques du neuropaludisme [63].**



**Figure 9** *Hématies parasitées (flèches) séquestrées aux niveaux de veinules cérébrales dans un cas mortel de paludisme cérébral [64].*

➤ **Hyperactivation du système immunitaire**

Parallèlement au phénomène de séquestration, se développe une réponse immunitaire et inflammatoire importante, mettant notamment en jeu des cytokines pro-inflammatoires comme le tumor necrosis factor (TNF) [63].

Les quelques études qui ont abordé la pathogenèse de paludisme à *P. vivax* ont montré que l'infection due à cette espèce induit des réponses inflammatoires plus fortes par rapport au paludisme à *P. falciparum* [15-17].

Les mécanismes immunitaires s'initient rapidement avec la mobilisation de l'immunité innée, alors que l'immunité adaptative nécessite des infections répétées, prend des années pour se développer et dure généralement peu de temps.

L'activation des composants du système immunitaire inné est essentielle au contrôle de la réplication du parasite, contribuant à son élimination et à la résolution de l'infection [65].

Les neutrophiles, les monocytes / macrophages, les cellules dendritiques, les natural killer (NK), les cellules NKT, et les cellules T gamma sont toutes les cellules du système immunitaire inné en charge du contrôle de la progression rapide de la maladie par la phagocytose et / ou la production de médiateurs inflammatoires. Une grande partie des symptômes de crise du paludisme comme la fièvre, les nausées, les céphalées sont la conséquence de la réponse inflammatoire orchestrée par ces cellules. Ces dernières sont stimulées par les parasites ou leurs produits à la rupture de la phase tardive de l'érythrocyte infecté [66,67].

En effet, l'hyperactivation du système immunitaire par des composants parasitaires, et la surproduction de cytokines inflammatoires, sont décisives pour la pathogenèse du paludisme sévère [68,69].

Les molécules de surface du mérozoïte de *Plasmodium* induisent l'expression de nombreux gènes des cellules hôtes qui sont impliqués dans la physiopathologie du paludisme, notamment le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine-1 (IL-1), IL-12, l'oxyde nitrique synthase, et plusieurs molécules d'adhésion qui sont exprimés sur la surface de l'endothélium vasculaire et sont reconnues par la PfEMP1 [70,71].

Le TNF et l'IFN- $\gamma$  ont des effets antiplasmodiaux et sont associés aux formes bénignes du paludisme. Toutefois, si ces cytokines sont en surproduction, elles jouent un rôle dans la pathogenèse des complications graves du paludisme à savoir l'anémie, l'atteinte cérébrale et pulmonaire [72,73].

Le TNF- $\alpha$  est typiquement la molécule associée à la pathologie du paludisme, elle a été la première à être impliquée dans la réponse immunitaire de l'hôte contre le paludisme dès 1978 [74]. Plusieurs études ont montré une corrélation entre des niveaux de TNF- $\alpha$  élevés et la morbidité et mortalité chez les personnes infectées [75, 76]. Cependant, le TNF- $\alpha$  est critique pour la destruction des parasites et la prévention de leur réplication [75-79].

En plus de ses effets directs [80, 81], le TNF- $\alpha$  engendre également son action en induisant la production du macrophage migration inhibitory factor (MIF) [82, 83] et de l'oxyde nitrique synthétase de type 2 (NOS2) [84]. Cette dernière, grâce à la production d'oxyde nitrique (NO) a également des effets destructeurs directs vis-à-vis du parasite [85].

Le TNF- $\alpha$  peut aussi exacerber l'inflammation en stimulant la cyclooxygénase 2 (COX) -2 et donc générer des molécules effectrices, tels que les prostaglandines [86]. Cette cytokine est à l'origine de nombreux symptômes et signes associés au paludisme, comme la fièvre, les maux de tête, les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'anorexie, la myalgie ainsi que la thrombopénie [87].

L'aggravation de la séquestration est une conséquence directe du déséquilibre de cytokines, principalement la surproduction de TNF. Cette cytokine augmente l'expression de molécules d'adhésion à la paroi vasculaire endothéliale, et par conséquent améliore le processus de séquestration et augmente la sévérité de la maladie [88].

Au cours des dernières années, l'attention s'est concentrée sur le rôle potentiel du glycosylphosphatidyl-inositol (GPI) du parasite [89-92], qui est capable d'induire la sécrétion de TNF par les macrophages via la signalisation par TLR-2 (Toll like récepteur 2) [90].

L'activation des macrophages par l'interféron  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), produit principalement par les lymphocytes T CD4 + [93] augmente aussi la production du TNF par l'augmentation des niveaux d'ARNm de ce facteur, et régule à la hausse ses récepteurs à la surface des cellules cibles [72].



Plus récemment, il a été démontré que les microparticules dérivées du plasma (MP) de souris infectées par le paludisme peuvent induire la production de TNF par les macrophages [93], ce qui suggère que les microparticules contribuent également à l'inflammation systémique caractéristique de l'infection palustre.

Les microparticules sont des particules submicroniques (diamètre de 0.1-1µm) produites par "bourgeonnement" de la membrane plasmique des cellules à la suite de la perte de l'asymétrie de la bicouche phospholipidique. Chez les animaux sains, les microparticules circulantes sont principalement dérivées des plaquettes, mais, en fonction de la situation, elles peuvent également être produites par les leucocytes, les cellules endothéliales et les érythrocytes. Le bourgeonnement de la bicouche phospholipidique et le développement des microparticules est un processus homéostatique étroitement régulé qui se produit à une vitesse accrue pendant l'activation de la cellule et pendant la mort cellulaire apoptotique ou nécrotique. Leur formation est directement corrélée avec la production de TNF et d'IL-1 $\beta$  [94,95]. Ainsi, bien que des niveaux de base de microparticules soient trouvés dans le sang de donneurs sains, des niveaux élevés ont été détectés dans de nombreuses conditions pathologiques [94,95] y compris le paludisme cérébral [96].

Les microparticules sont capables d'aggraver et de potentialiser les phénomènes immunitaires et de cytoadhérence [63].

L'activation des macrophages induite par les microparticules dérivées des hématies parasitées est plus prononcée que celles engendrées par les hématies infectées intactes et par les microparticules dérivées des cellules endothéliales, plaquettes ou leucocytes [97].

À l'heure actuelle, il y a un débat considérable concernant les voies d'activation de l'inflammation lors du paludisme. L'interaction des fragments dérivés de parasites avec des cellules du système immunitaire inné, tels que les macrophages et les cellules

dendritiques, est susceptible d'être la première étape d'induction de la réponse inflammatoire. Toutefois, en dépit de recherches intenses, il n'y a pas d'accord sur l'identité des produits parasitaires qui initient la cascade pro-inflammatoire [98].

### ***III-2-2-3-Physiopathologie de l'anémie au cours de l'accès palustre***

L'anémie est une des causes les plus fréquentes de morbidité et de mortalité du paludisme en particulier chez les femmes enceintes et les enfants [99].

La physiopathologie de l'anémie au cours du paludisme a été très étudiée, mais n'est pas complètement élucidée.

Les mécanismes potentiels contribuant à cette complication peuvent être divisés en deux catégories :

- d'une part, l'augmentation de la destruction des globules rouges parasités et non parasités (lyse par mécanisme immunitaire, phagocytose, séquestration splénique)
- d'autre part, la diminution de la production de globules rouges (dysérythropoïèse, effets des cytokines inflammatoires, effets des facteurs parasitaires).

La rupture des globules rouges parasités durant le cycle du *Plasmodium* et la destruction des érythrocytes déformés parasités ou non-parasités sont les principales causes de l'anémie au cours du paludisme. L'asymétrie des phospholipides, la rigidité de la membrane et la réduction de la déformabilité constituent les mécanismes impliqués dans l'élimination prématurée des globules rouges non parasités [100-102].

En outre, les protéines membranaires des hématies non infectés peuvent être modifiées devenant des cibles pour les auto-anticorps [103].

La dysérythropoïèse joue un rôle important dans la pathogenèse de l'anémie. L'hémozoïne et sa phagocytose par les macrophages de la moelle osseuse pourrait en être la cause soit par accumulation directe dans la moelle osseuse ou par génération d'espèces réactives toxiques mais aussi par l'intermédiaire de l'activation de la réponse immunitaire innée [104].

Ce type d'immunité est central dans la pathogenèse de l'anémie palustre. Les médiateurs pro-inflammatoires, comprenant le TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-23 et IL-1, les chimiokines et les facteurs de croissance, sont produits et contribuent à l'anémie. Au contraire, l'IL-12 et IL-10 semble être des cytokines protectrices puisqu'un faible taux est retrouvé durant l'anémie sévère du paludisme [105, 106].

Le Macrophage Migration Inhibiting Factor (MIF) est associé à une anémie sévère et à l'hypoplasie de la moelle osseuse [107].

L'oxyde nitrique est un inhibiteur de l'érythropoïèse [105,108].

Le taux d'érythropoïétine (EPO) est augmenté, mais la réponse des progéniteurs érythroïdes n'est pas suffisante, en particulier lors de l'infection chronique. Il en résulte une faible réticulocytose [106].

Il a été démontré dans un modèle de rongeur que l'EPO exogène pourrait stimuler les érythroblastes spléniques. Cependant, leur maturation est compromise en raison de l'altération du métabolisme du fer [109].

Le TNF pourrait être la cause de la dépression de la moelle osseuse au cours du paludisme [110]. Il a été démontré que cette cytokine induit la dysérythropoïèse et l'érythrophagocytose chez les souris infectées [111].

Par ailleurs, des souris transgéniques surexprimant le TNF se sont avérées être plus anémiques que les souris normales dont le degré d'infection est le même [112]. En outre, lorsque l'on donne un antisérum neutralisant contre le TNF de la souris à des

souris infectées par le paludisme, on constate l'augmentation significative à la fois de l'érythropoïèse et de l'incorporation du <sup>59</sup>Fer dans les érythrocytes [113]. Par conséquent, le rôle du TNF dans les aspects chroniques de l'anémie au cours du paludisme est amplement prouvé.

## IV-Traitement du paludisme

### IV-1-Objectifs du traitement

#### IV-1-1-Paludisme simple

L'objectif du traitement du paludisme simple est de guérir l'infestation le plus rapidement possible. Cela permet de prévenir la progression vers une forme grave [114]. Le principal effet des médicaments antipaludiques dans le traitement du paludisme non compliqué est d'inhiber la multiplication du parasite [115].

En termes de santé publique, le traitement a pour but de réduire le réservoir infectieux et réduire ainsi la transmission mais aussi, d'éviter l'apparition et la propagation d'une résistance aux antipaludéens. Le profil des effets indésirables et la rapidité de la réponse thérapeutique sont également des considérations importantes [114].

#### IV-1-2-Paludisme grave

L'objectif premier du traitement du paludisme grave est d'éviter une issue fatale. Lorsqu'on traite un neuropaludisme, la prévention des séquelles neurologiques est également un objectif important. Dans ce cas, prévenir une recrudescence ou chercher à éviter des effets indésirables mineurs passent au second plan [114].

Dans le traitement du paludisme grave, l'activité antipaludique sur les différents stades de développement du parasite est importante. L'objectif du traitement étant d'arrêter la maturation du parasite. Les formes annulaires jeunes en circulation étant moins pathogènes que les stades tardifs cytoadhérants.

Les médicaments utilisés pour le traitement du paludisme grave agissent tous principalement dans le tiers moyen du cycle de vie où la synthèse parasitaire et l'activité métabolique sont très élevées. Les antagonistes du métabolisme des folates

agissent plus tard sur la formation du schizonte, mais aucun des médicaments ne permettra d'éviter la rupture ni la réinvasion une fois que le schizonte est formé. Les stades annulaires jeunes sont relativement résistants aux médicaments (en particuliers à la quinine et la pyriméthamine) [115].

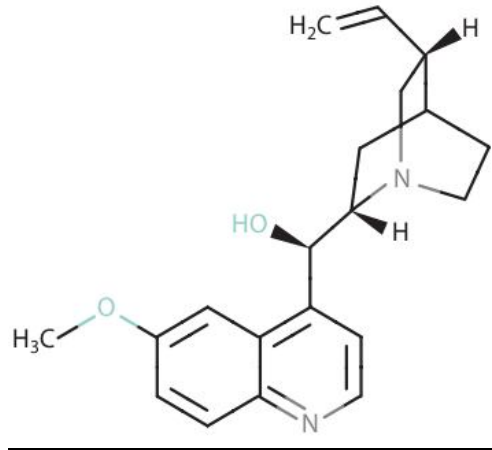
## **IV-2-Pharmacologie des principaux antipaludéens :**

### **IV-2-1-Schizontocides érythrocytaires**

#### *IV-2-1-1-Antipaludiques naturels :*

#### *IV-2-1-1-1-Alcaloïdes du Quinquina :*

### **Quinine**



**Figure 10** Structure chimique de la Quinine (Masse Moléculaire 324,4g/mol) [114].

La quinine est un alcaloïde tiré de l'écorce du quinquina (*Cinchona officinalis*). Cette écorce renferme quatre alcaloïdes : la quinine (alcaloïde principal), la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine.

La quinine est le stéréoisomère L de la quinidine, elle agit principalement sur les trophozoïtes matures de l'hématozoaire et n'empêche pas la séquestration ni le développement ultérieur des stades annulaires circulants de *Plasmodium falciparum*.

La quinine tue également les stades sexués de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale*, mais pas les gamétocytes matures de *Plasmodium falciparum*. Elle ne tue pas non plus les stades pré-érythrocytaires de l'hématozoaire. On pense que l'action antipaludéenne de la quinine est due à l'inhibition de la détoxification de l'hème par la plasmodie dans sa vacuole nutritive, mais le processus n'est pas très bien élucidé [114].

### **Formulations**

- Comprimés de chlorhydrate, de dichlorhydrate, de sulfate et bisulfate de quinine respectivement dosés à 82%, 82%, 82,6% et 59,2% de quinine base.
- Solutions injectables de chlorhydrate, de dichlorhydrate et de sulfate de quinine respectivement dosées à 82%, 82% et 82,6% de quinine base [114].

### **Pharmacocinétique**

L'infestation palustre entraîne une modification sensible des propriétés pharmacocinétiques de la quinine, avec une réduction du volume de distribution apparent et de l'élimination. Cette réduction est proportionnelle à la gravité de la maladie [116,117]. Rien n'indique que la cinétique dépende de la dose.

La quinine est rapidement et presque totalement absorbée au niveau des voies digestives et le pic de concentration plasmatique est atteint 1 à 3 h après une prise orale de sulfate ou de bisulfate de quinine [118]. Le composé est également bien résorbé après injection intramusculaire dans les cas de paludisme grave [119,120].

La liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide, est de 70 % chez les sujets en bonne santé, mais s'élève à 90% environ chez les malades [121-123].

La quinine se distribue largement dans tout l'organisme, y compris dans le liquide céphalo-rachidien (2–7 % de la concentration plasmatique), le lait maternel (environ 30 % de la concentration plasmatique maternelle) et dans le placenta [124]. Elle est très largement métabolisée dans le foie par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et l'élimination des métabolites plus polaires est principalement rénale [125,126]. Le métabolite initial, à savoir la 3-hydroxyquinine, contribue à hauteur d'environ 10% de l'activité antipaludéenne du composé parent, mais il peut s'accumuler en cas d'insuffisance rénale [127].

Des urines acides accroissent l'excrétion. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 11 h chez les sujets en bonne santé, de 16 h dans les cas de paludisme simple et de 18 h dans les cas de paludisme grave [117]. De petites quantités sont présentes dans la bile et la salive.

### **Toxicité**

En règle générale, l'administration de quinine ou de sels de quinine entraîne un ensemble de symptômes connu sous le nom de « cinchonisme » qui se caractérise, sous sa forme bénigne, par des acouphènes, une altération de l'audition des sons aigus, des céphalées, des nausées, des vertiges et une dysphorie, à quoi s'ajoutent parfois des troubles visuels [128].

Parmi les manifestations les plus graves, figurent des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et des vertiges intenses.

L'hypersensibilité à la quinine provoque toute une gamme de réactions telles qu'urticaire, bronchospasmes, bouffées vasomotrices, fièvre, thrombocytopénie à médiation anticorpale ou anémie hémolytique qui peuvent aller jusqu'à un syndrome hémolytique et urémique engageant le pronostic vital. La fièvre bilieuse hémoglobinurique, qui est une hémolyse massive avec insuffisance rénale, est



attribuée depuis longtemps à la quinine sur une base épidémiologique mais son étiologie reste incertaine [129].

L'effet indésirable le plus important que l'on observe dans le traitement du paludisme grave est l'hypoglycémie hyperinsulinémique [130]. Cet effet est particulièrement fréquent pendant la grossesse (chez 50 % des femmes en fin de grossesse traitées pour un paludisme grave).

Les solutions de dichlorhydrate de quinine pour injection intramusculaire sont acides (pH 2) et donc douloureuses. Elles peuvent provoquer une nécrose focale et parfois des abcès. Dans les régions d'endémie, elles sont une cause courante de paralysie du nerf sciatique.

Une injection intraveineuse rapide peut provoquer une hypotension et un arrêt cardiaque. L'administration de quinine par voie intraveineuse ne doit se faire que par perfusion, jamais par injection.

La quinine provoque un allongement d'environ 10 % de l'espace QT, principalement du fait d'un léger élargissement du QRS [130]. Son effet sur la repolarisation ventriculaire est beaucoup moindre qu'avec la quinidine.

Un surdosage peut avoir des effets toxiques sur l'œil et notamment provoquer une cécité par suite de la toxicité rétinienne directe de la quinine. Il peut aussi engendrer des effets cardiotoxiques susceptibles d'avoir une issue fatale [131].

### **Interactions médicamenteuses**

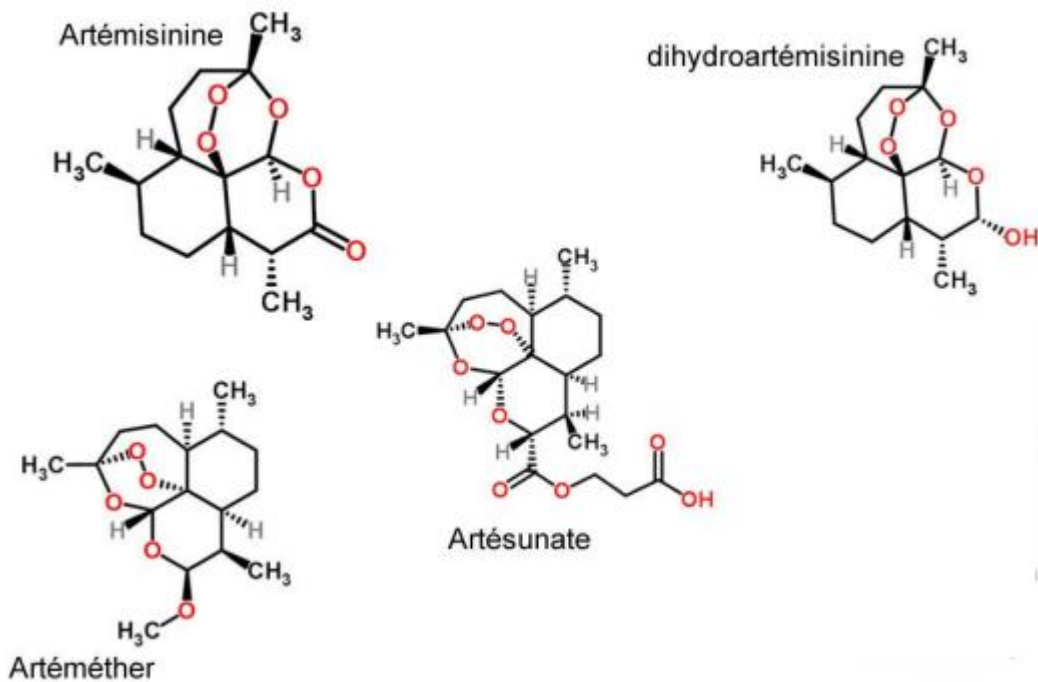
Théoriquement, il ne faut pas administrer en même temps que la quinine des médicaments susceptibles d'allonger l'espace QT comme l'halofantrine, mais l'association avec d'autres antipaludéens comme la luméfantrine ou la méfloquine est sans danger.

Il pourrait y avoir un risque accru d'arythmie ventriculaire avec des antihistaminiques tels que la terfénaire et avec des antipsychotiques comme le pimozide ou la thioridazine.

La quinine augmente la concentration plasmatique de la digoxine.

La cimétidine inhibe la métabolisation de la quinine augmentant ainsi sa concentration, alors que la rifampicine accroît son élimination métabolique, ce qui abaisse sa concentration plasmatique et augmente le taux d'échec thérapeutique [132].

**IV-2-1-1-2-Dérivés du QINGHAO (armoise annuelle) : Qinghaosu ou artémisinine, artéméther, artésunate et dihydroartémisinine.**



*Figure 11 Structures chimiques de l'Artémisinine et ses dérivés [133].*

## **Artémisinine**

L'artémisinine, également connue sous le nom de qinghaosu, est une lactone sesquiterpénique extraite des feuilles d'*Artemisia annua* (armoïse annuelle). Elle est utilisée en Chine depuis plus d'un millénaire pour le traitement des états fébriles.

L'action antipaludiques et la stabilité de la molécule sont le fait des ponts carbone-oxygène situés à des distances alternantes. Les sesquiterpènes produisent rapidement des modifications dans le noyau du parasite [134].

La dihydroartémisinine, le principal composé actif de l'artémisinine, inhibe la synthèse protéique plasmodiale et bloque la réplication des acides nucléiques en inhibant une adénosine-triphosphatase calcium-dépendante essentielle pour le parasite, la PfATPase6 [135]. Son mode d'action implique les radicaux libres qu'elle produit grâce à l'effet oxydant du groupement époxy en présence du fer.

C'est un puissant schizonticide sanguin à action rapide qui est actif contre toutes les espèces de *Plasmodium*. Vis-à-vis des hématozoaires asexués, l'artémisinine est dotée d'un spectre d'activité d'une étendue inhabituelle, puisqu'elle tue tous les stades, depuis les stades annulaires jeunes jusqu'aux schizontes.

Dans le paludisme à *falciparum*, l'artémisinine tue également les gamétocytes y compris ceux de stade 4, qui autrement ne sont sensibles qu'à la primaquine.

L'artémisinine a maintenant largement cédé sa place à la dihydroartémisinine, plus puissante, et à d'autres dérivés, l'artéméther, l'artémotil et l'artésunate. Ces trois derniers sont retransformés en dihydroartémisinine in vivo. Ces médicaments doivent être administrés sous forme d'association thérapeutique pour les mettre à l'abri d'une éventuelle pharmacorésistance.

### **Formulations :**

Il existe des formes galéniques très variées destinées à la voie orale, parentérale ou rectale.

Notamment les suivantes :

- Comprimés et gélules dosés à 250 mg d'artémisinine.
- Suppositoires dosés à 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg ou 500 mg d'artémisinine.

### **Pharmacocinétique**

Après administration par voie orale ou rectale, le pic de concentration est atteint respectivement au bout d'environ 3 h et 11 h [136]. L'artémisinine est métabolisée par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP2B6 du cytochrome P450 et d'autres enzymes. L'artémisinine est un inducteur puissant de son propre métabolisme. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 1 h [137].

### **Toxicité**

L'artémisinine et ses dérivés sont sans danger et remarquablement bien tolérés [138,139]. Le seul effet indésirable potentiellement grave qui ait été observé avec cette classe de médicaments est une réaction d'hypersensibilité de type 1 chez environ 1 malade sur 3000 [140]. Il n'y a pas eu d'études sur la toxicité de l'artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse et elle est donc à proscrire durant cette période chez les patientes présentant un paludisme simple en attendant qu'on dispose de plus d'informations.

### **Interactions médicamenteuses**

On n'en connaît aucune.

## **Artéméther**

L'artéméther est l'éther méthylique de la dihydroartémisinine. Il est plus liposoluble que l'artémisinine ou l'artésunate. Il peut être administré sous forme de solution huileuse pour injection intramusculaire ou encore par voie orale. Il est également formulé en association thérapeutique avec la luméfantine.

### **Formulations**

- Gélules dosées à 40 mg d'artéméther.
- Comprimés dosés à 50 mg d'artéméther.
- Ampoules de solution pour injection intramusculaire dosées à 80 mg d'artéméther dans 1 ml de solution pour les adultes ou à 40 mg d'artéméther dans 1 ml de solution à usage pédiatrique.

En association avec la luméfantine :

- Comprimés dosés à 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantine.

### **Pharmacocinétique**

Le pic de concentration plasmatique est obtenu environ 2 à 3 h après l'administration par voie orale [141]. Après injection intramusculaire, l'absorption est très variable, notamment chez les enfants qui ont une mauvaise irrigation périphérique : le pic de concentration plasmatique se produit généralement au bout d'environ 6 h mais la résorption est lente et irrégulière et il faut dans certains cas 18 h ou davantage pour que le pic de concentration soit atteint [142-144]. L'artéméther est métabolisé en dihydroartémisinine, son métabolite actif. Après administration intramusculaire, l'artéméther prédomine, alors qu'après administration orale, c'est la dihydroartémisinine qui prévaut. La biotransformation s'effectue par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. L'auto-induction du métabolisme est moindre qu'avec l'artémisinine.

L'artéméther est lié dans la proportion de 95 % aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 1 h, mais après administration intramusculaire la phase d'élimination se prolonge du fait de la poursuite de l'absorption. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

### **Toxicité**

Chez toutes les espèces animales étudiées, l'artéméther et l'artémotil injectés par voie intramusculaire provoquent un type particulier et inhabituel de lésions neuronales au niveau de certains noyaux du tronc cérébral. Chez les animaux d'expérience, cette neurotoxicité est liée à la concentration sanguine prolongée consécutive à l'administration par voie intramusculaire [145] puisqu'elle est beaucoup moins fréquemment observée avec les mêmes doses administrées par voie orale ou avec des doses analogues de médicaments hydrosolubles comme l'artésunate. Les études cliniques, neurophysiologiques et anatomopathologiques effectuées sur des sujets humains n'ont donné lieu à aucun résultat de ce type dans le cadre de l'usage thérapeutique de ces composés [143]. La toxicité de l'artéméther est par ailleurs similaire à celle de l'artémisinine.

### **Interactions médicamenteuses**

On n'en connaît aucune.

### **Artésunate**

L'artésunate est le sel de sodium de l'ester hémisuccinique de l'artémisinine. Il est soluble dans l'eau mais il n'est pas très stable en solution aqueuse à pH neutre ou acide. Sous sa forme injectable, le produit doit être préparé extemporanément juste avant l'injection, en dissolvant l'acide artésuniquique dans une solution de bicarbonate de sodium pour former l'artésunate sodique.

L'artésunate peut être administré par voie orale, rectale ou par injection intramusculaire ou intraveineuse.

### **Formulations**

- Comprimés dosés à 50 mg ou 200 mg d'artésunate de sodium.
- Ampoules pour injection intramusculaire ou intraveineuse dosées à 60 mg d'acide artésuniquique avec une ampoule séparée contenant une solution de bicarbonate de sodium à 5 %.
- Gélules rectales dosées à 100 mg ou 400 mg d'artésunate de sodium.

### **Pharmacocinétique**

L'artésunate est rapidement absorbé, le pic de concentration plasmatique étant atteint respectivement au bout de 1,5h ; 2h et 0,5 h après administration par voie orale, rectale ou intramusculaire [146-150].

Il est presque entièrement transformé en dihydroartémisinine, son métabolite actif [136]. L'élimination de l'artésunate est très rapide et son activité antipaludéenne dépend de l'élimination de la dihydroartémisinine (demi-vie d'environ 45 min) [143].

On ignore dans quelle proportion il est lié aux protéines. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

### **Toxicité**

Identique à celle de l'artémisinine.

### **Interactions médicamenteuses**

On n'en connaît aucune.

### **Dihydroartémisinine**

La dihydroartémisinine est le principal métabolite actif des dérivés de l'artémisinine, mais elle peut également être administrée en tant que telle par voie orale ou rectale. Elle est relativement insoluble dans l'eau et doit être formulée avec des excipients convenables pour être correctement absorbée. Elle permet d'obtenir des taux de guérison analogues à ceux que donne l'artésunate administré par voie orale.

#### **Formulations**

- Comprimés dosés à 20 mg, 60 mg ou 80 mg de dihydroartémisinine.
- Suppositoires dosés à 80 mg de dihydroartémisinine.

#### **Pharmacocinétique**

Après administration par voie orale, la dihydroartémisinine est rapidement absorbée et le pic de concentration est atteint au bout d'environ 2,5 h. Par voie rectale, l'absorption est un peu plus lente, le pic de concentration n'étant atteint qu'au bout d'environ 4 h. Elle est liée aux protéines dans la proportion d'environ 55 %. La demi-vie d'élimination est d'environ 45 minutes et s'effectue par glucuronidation intestinale et hépatique [151].

#### **Toxicité**

Identique à celle de l'artémisinine.

#### **Interactions médicamenteuses**

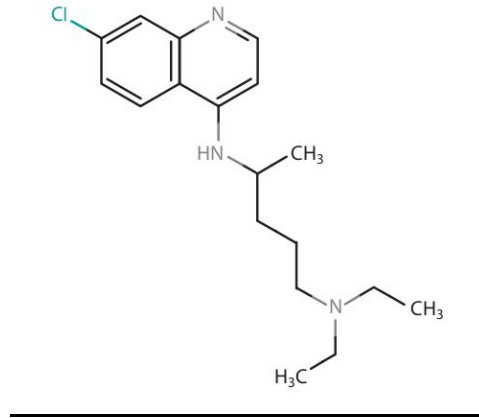
On n'en connaît aucune.



*IV-2-1-2-Antipaludiques de synthèse*

*IV-2-1-2-1-AMINO-4-QUINOLEINES*

**Chloroquine**



*Figure 12 Structure chimique de la Chloroquine (Masse Moléculaire 436g/mol) [114].*

Les amino-4-quinoléines inhibent les activités enzymatiques (protéases, phospholipases, phosphatases) et la dégradation de l'hémoglobine, source principale des acides aminés du parasite intra-érythrocytaire. Leur action concerne essentiellement les stades asexués [152]. Ainsi elles s'intercalent entre les dimères d'hématine ou ferroprotoporphyrine IX (FPP IX), produit de la dégradation de l'hémoglobine à l'intérieur de la vacuole digestive du parasite [153, 154]. Elles ont une fortes affinité pour la ferroprotoporphyrine IX avec laquelle elles se lient pour former un complexe inhibiteur d'activités enzymatiques, plus spécifiquement celle des protéases [155-157] en entraînant une fuite ionique (potassium), ce complexe est toxique pour les membranes plasmodiales et érythrocytaires.

La chloroquine est une 4-aminoquinoléine qui a été largement utilisée pour le traitement et la prévention du paludisme. Une résistance très répandue la rend désormais pratiquement inutilisable contre les infestations à *Plasmodium falciparum*

dans la plupart des régions du monde, mais elle reste néanmoins extrêmement efficace contre les infestations à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae* [114].

### **Formulations**

•Comprimés dosés à 100 mg ou 150 mg de chloroquine base sous forme de phosphate ou de sulfate.

### **Pharmacocinétique**

La chloroquine est rapidement et presque complètement absorbée dans les voies digestives lorsqu'elle est prise par voie orale, mais son pic de concentration plasmatique peut varier dans de très importantes proportions. L'absorption est également très rapide après injection intramusculaire ou sous-cutanée [158-160]. La chloroquine est très largement distribuée dans les tissus de l'organisme, y compris le placenta, ainsi que dans le lait maternel. Son volume de distribution total apparent est considérable. Du fait que le volume de distribution du compartiment central est relativement faible, des concentrations transitoirement cardiotoxiques peuvent apparaître après administration par voie intraveineuse, à moins d'un contrôle rigoureux du débit de perfusion. La chloroquine est liée dans la proportion d'environ 60 % aux protéines plasmatiques et elle est lentement éliminée de l'organisme par le rein, avec une demi-vie d'élimination terminale estimée de 1 à 2 mois. La chloroquine est métabolisée dans le foie, principalement sous forme de monodéséthylchloroquine, qui manifeste une activité similaire contre *Plasmodium falciparum*.

### **Toxicité**

En général, ce médicament est bien toléré. Dans la pratique, les principaux effets indésirables qui en limitent l'usage sont un goût désagréable susceptible de contrarier les enfants et un prurit qui peut être sévère chez les sujets à peau foncée [161]. Parmi

les autres effets secondaires moins fréquents, on peut citer les céphalées, diverses éruptions cutanées et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements ou diarrhées. Plus rarement, on peut observer des effets toxiques sur le système nerveux central, se traduisant notamment par des convulsions et des troubles mentaux. Une utilisation au long cours peut entraîner des troubles oculaires, notamment une kératopathie ou une rétinopathie. Autres effets plus rarement observés : myopathie, réduction de l'acuité auditive, photosensibilité et alopécie. Les troubles hématologiques, comme l'anémie aplasique par exemple, sont extrêmement rares [128].

Un surdosage aigu est extrêmement dangereux et peut entraîner la mort en quelques heures. Le malade peut commencer par présenter des vertiges et une somnolence accompagnés de céphalées et de troubles gastro-intestinaux, après quoi s'installent brutalement des troubles visuels, des convulsions, une hypokaliémie, une hypotension et une arythmie cardiaque. Il n'existe pas d'antidote spécifique, même si l'administration simultanée d'épinéphrine et de diazépam se révèle bénéfique [162, 163].

### **Interactions médicamenteuses**

Les interactions majeures sont très courantes.

Il y a théoriquement un risque d'arythmie lorsque la chloroquine est administrée en même temps que l'halofantrine ou d'autres médicaments qui allongent l'espace QT, un risque éventuellement accru de convulsions en présence de méfloquine et un risque élevé de réactions dystoniques en présence de métronidazole.

Sur le plan pharmacocinétique, on observe une réduction de l'absorption en présence d'antiacides mais aussi une réduction du métabolisme et de l'élimination en présence de cimétidine.

Par ailleurs, la chloroquine influence l'action de certains médicaments. On observe une réduction de l'effet thérapeutique de la thyroxine, un effet antagoniste possible sur l'action anti-épileptique de la carbamazépine et du valproate de sodium, une augmentation de la concentration plasmatique de la cyclosporine et une réduction de la biodisponibilité de l'ampicilline et du praziquantel.

### **Amodiaquine**



**Figure 13** Structure chimique de l'Amodiaquine (Masse Moléculaire 355,9g/mol) [114].

L'amodiaquine est une base de Mannich comportant un noyau 4-aminoquinoléine dont le mode d'action est analogue à celui de la chloroquine (perturbation de la détoxification de l'hème par le parasite). Elle est efficace contre certaines souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistantes, mais il existe une résistance croisée.

### **Formulations**

- Comprimés dosés à 200 ou 153 mg d'amodiaquine base sous forme de chlorhydrate.

### **Pharmacocinétique**

Le chlorhydrate d'amodiaquine est rapidement absorbé au niveau des voies digestives. Il est ensuite rapidement métabolisé dans le foie en déséthylamodiaquine, son métabolite actif. Ce dernier assure à lui seul la presque totalité de l'effet antipaludéen [164]. On ne possède pas suffisamment de données sur la demi-vie d'élimination plasmatique terminale de la déséthylamodiaquine.

On a retrouvé de l'amodiaquine et de la déséthylamodiaquine dans les urines plusieurs mois après l'administration.

### **Toxicité**

Les effets indésirables de l'amodiaquine sont similaires à ceux de la chloroquine. L'amodiaquine est beaucoup moins prurigène et son goût est plus agréable. Toutefois, elle comporte un risque beaucoup plus important d'agranulocytose et, dans une moindre mesure, d'hépatite lorsqu'elle est utilisée à titre prophylactique [165]. Le risque de réaction indésirable grave lié à son usage prophylactique (qui n'est plus recommandé) semble être compris entre 1 pour 1 000 et 1 pour 5 000. On ne sait pas très bien si les risques sont moindres lorsque l'amodiaquine est utilisée en traitement curatif.

En cas de surdosage, les effets cardiotoxiques se révèlent beaucoup moins fréquents qu'avec la chloroquine.

On a fait état de syncopes, de spasticité, de convulsions et de mouvements involontaires après la prise de fortes doses d'amodiaquine.

### **Interactions médicamenteuses**

Les données sont insuffisantes.

#### IV-2-1-2-2-Aryl-amino-alcools

Les mécanismes d'action des armino-alcools ne sont pas encore élucidés

#### Méfloquine

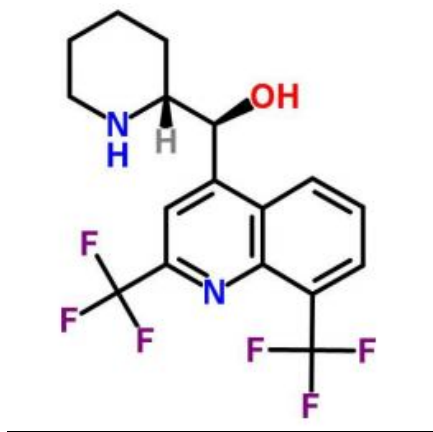


Figure 14 Structure chimique de la Méfloquine (Masse Moléculaire 378,3g/mol) [133].

La méfloquine est une 4-méthanolquinoléine apparentée à la quinine. Elle est soluble dans l'alcool mais n'est que très légèrement soluble dans l'eau. Elle doit être tenue à l'abri de la lumière. Elle est efficace contre toutes les formes de paludisme.

#### **Formulations**

La méfloquine est administrée par voie orale sous forme de chlorhydrate (250 mg de base équivalent à 274 mg de chlorhydrate)

- Comprimés dosés à 250 mg de chlorhydrate (Etats-Unis d'Amérique) ou à 250 mg de base (autres pays).

#### **Pharmacocinétique**

La méfloquine est assez bien absorbée au niveau des voies digestives mais on note des variations individuelles sensibles dans la durée nécessaire à l'obtention du pic de concentration plasmatique. En divisant la dose de 25 mg par kg de poids corporel

en deux fractions administrées à 6–24 h d'intervalle, on augmente l'absorption et on améliore la tolérabilité [166].

La méfloquine subit un recyclage entéro-hépatique. Elle est fixée à raison d'environ 98 % aux protéines plasmatiques et se répartit largement dans tout l'organisme.

La méfloquine passe en petite quantité dans le lait maternel. Elle a une longue demi-vie d'élimination d'environ 21 jours qui est ramenée à environ 14 jours en cas de paludisme. Ceci est peut-être dû à l'interruption du recyclage entéro-hépatique [167-169]

La méfloquine est métabolisée dans le foie et principalement excrétée dans la bile et les matières fécales. Après administration du mélange racémique, on constate que la pharmacocinétique est énantiosélective avec un pic de concentration plasmatique plus élevé, une aire sous la courbe plus grande ainsi qu'un volume de distribution et une élimination totale plus faibles pour l'un des énantiomères que pour son antipode [170-172].

### **Toxicité**

Des effets indésirables mineurs s'observent fréquemment après un traitement par la méfloquine. Les effets les plus souvent rencontrés sont des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une anorexie, de la diarrhée, des céphalées, des vertiges, une perte d'équilibre, une dysphorie, une somnolence et des troubles du sommeil, notamment des insomnies et des rêves anormaux.

Des troubles neuropsychiatriques (convulsions, encéphalopathie, psychose) se manifestent chez près de 1 voyageur sur 10 000 prenant de la méfloquine à titre prophylactique, 1 malade sur 1000 traités en Asie, 1 malade sur 200 traités en Afrique et 1 malade sur 20 atteints d'un paludisme grave [173-176].

Parmi les autres effets secondaires signalés plus rarement, on peut citer les suivants : éruptions cutanées, prurit et urticaire, chute des cheveux, faiblesse musculaire, troubles hépatiques et, très rarement, thrombopénie et leucopénie. Parmi les effets cardiovasculaires, on note les suivants : hypotension orthostatique, bradycardie et, rarement, hypertension, tachycardie ou palpitations et modifications mineures de l'électrocardiogramme.

Aucun décès n'a été signalé après un surdosage, même si l'on peut observer des symptômes cardiaques, hépatiques et neurologiques.

### **Interactions médicamenteuses**

Un risque accru d'arythmie n'est pas exclu si la méfloquine est administrée en même temps que des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques, de l'amiodarone, du pimozide, de la digoxine ou des antidépresseurs. La méfloquine ne doit pas être administrée en même temps que l'halofantrine car elle exacerbe l'allongement de l'espace QT [177]. 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.



## Luméfantine

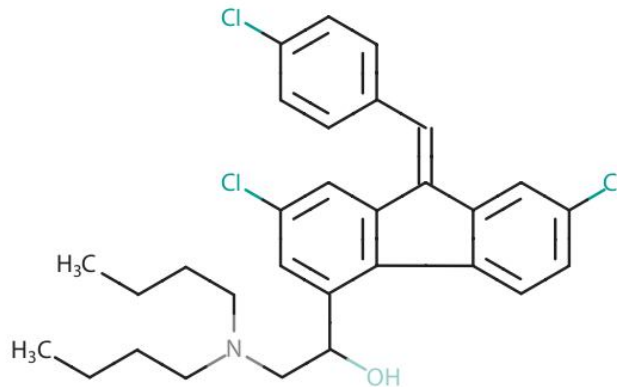


Figure 15 Structure chimique de la Luméfantine (Masse Moléculaire 528,9g/mol) [114].

La luméfantine appartient au groupe des arylaminoalcools, dont font également partie la quinine, la méfloquine et l'halofantrine. Elle a le même mode d'action que ces composés. La luméfantine est un dérivé racémique du fluorène qui a été mis au point en Chine. Elle n'existe que sous forme de préparation pour la voie orale, en association avec l'artéméther. Cette association thérapeutique est très efficace contre *Plasmodium falciparum* polypharmacorésistant.

### **Formulations**

Existe uniquement sous forme de préparation orale dans laquelle elle est associée à l'artéméther.

- Comprimés dosés à 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantine.

### **Pharmacocinétique**

Après administration par voie orale, la biodisponibilité est variable et très liée à la prise concomitante d'aliments gras [140,178]. L'absorption augmente de 108 % après un repas et elle est plus faible chez les malades souffrant d'un accès palustre aigu que chez les convalescents.

Le pic de concentration plasmatique est atteint environ 10 h après l'administration. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 3 jours.

### **Toxicité**

Malgré des similitudes de structure et de propriétés pharmacocinétiques avec l'halofantrine, la luméfántrine ne provoque pas d'allongement de l'espace QT et n'a pas d'effets toxiques importants [179]. De fait, ce médicament semble être remarquablement bien toléré. Les effets secondaires signalés sont généralement bénins (nausées, gêne abdominale, céphalées et vertiges) et on ne peut pas les distinguer des symptômes d'un accès palustre aigu.

### **Interactions médicamenteuses**

Le fabricant de l'artéméther - luméfántrine recommande d'éviter de prendre les substances suivantes : jus de pamplemousse, antiarythmiques tels que l'amiodarone, le diisopyramide, le flécaïnide, le procainamide et la quinidine ; des antibactériens comme les macrolides et les quinolones ; tous les antidépresseurs ; des antifongiques comme les imidazoles et les triazoles; la terféndine; d'autres antipaludéens; tous les antipsychotiques et les bêta-bloquants comme le métoprolol et le sotalol. Cela étant, rien n'indique que l'administration concomitante de ces produits puisse être nocive.

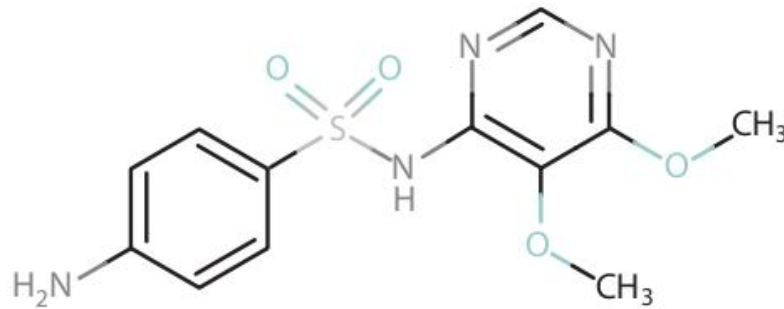
### **IV-2-1-2-3-Antifoliques (sulfamides) et antifoliniques (pyriméthamine, proguanil)**

Les antifoliques et antifoliniques agissent, respectivement, comme des inhibiteurs de la dihydroptéroate synthétase (DHPS) et de la dihydrofolate réductase thymidylate-synthétase (DHFR-TS) [180] . Ces deux sous-familles agissent sur la même voie métabolique.

Ainsi, les antifoliques inhibent l'action de la dihydroptéroate synthétase par compétition avec l'acide *p*-amino-benzoïque (PABA).les antifoliniques ont pour cible

la dihydrofolate réductase ils se fixent sur son site actif et empêchent la synthèse des bases pyrimidiques. Ces molécules en interférant avec le métabolisme des folates du parasite aboutissent à l'arrêt de sa croissance [181].

### **Sulfadoxine**



*Figure 16 Structure chimique de la Sulfadoxine (Masse Moléculaire 310,3g/mol) [114].*

La sulfadoxine est un sulfamide à élimination lente. Elle est très légèrement soluble dans l'eau. Les sulfamides sont des analogues structuraux et des antagonistes compétitifs de l'acide para-aminobenzoïque. Ce sont des inhibiteurs compétitifs de la dihydroptéroate-synthétase, une enzyme responsable de l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque dans la synthèse de l'acide folique.

### **Formulations**

La sulfadoxine est utilisée sous la forme d'association fixe à 20 parties de sulfadoxine pour 1 partie de pyriméthamine et peut être administrée par voie orale ou intramusculaire.

- Comprimés dosés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine.
- Ampoules dosées à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine dans 2,5 ml de solution pour injection intramusculaire.

### **Pharmacocinétique**

La sulfadoxine est rapidement absorbée au niveau des voies digestives. Le pic de concentration sanguine est atteint environ 4 h après la prise par voie orale.

La demi-vie d'élimination terminale est comprise entre 4 et 9 jours. La sulfadoxine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 90 à 95 %. Elle est largement distribuée dans les tissus et les liquides de l'organisme, passe dans la circulation fœtale et on peut en retrouver dans le lait maternel. Elle est très lentement excrétée dans les urines, essentiellement telle quelle.

### **Toxicité**

La sulfadoxine peut provoquer des nausées, des vomissements, une anorexie et de la diarrhée.

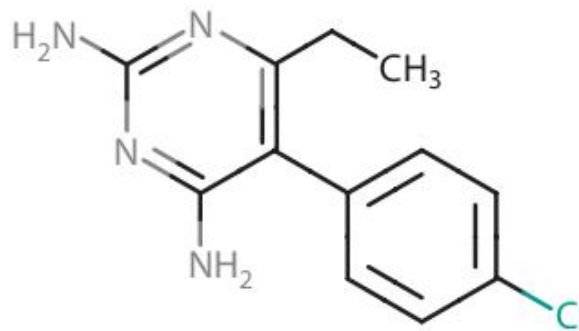
Elle partage les effets indésirables des autres sulfamides, mais les réactions allergiques qu'elle entraîne peuvent être graves en raison de la lenteur de son élimination.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester au niveau de divers organes. Les manifestations cutanées peuvent être graves et comporter un prurit, des réactions de photosensibilité, une dermatite exfoliative, un érythème noueux, une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et un syndrome de Stevens-Johnson [182]. Il faut interrompre l'administration de la sulfadoxine chez tout malade qui fait une éruption cutanée à cause du risque de réactions allergiques graves [183]. L'hypersensibilité à la sulfadoxine peut également provoquer une néphrite interstitielle, des douleurs lombaires, une hématurie et une oligurie. Ces troubles sont dus à la formation de cristaux dans les urines (cristallurie) et peuvent être évités en hydratant bien le malade de manière à assurer un débit urinaire important. L'alcalinisation des urines peut également rendre les cristaux plus solubles.

Des troubles hématologiques ont également été rapportés, notamment des cas d'agranulocytose, d'anémie aplasique, de thrombocytopenie, de leucopénie et d'hypoprothrombinémie. L'anémie hémolytique aiguë constitue une complication rare qui peut survenir par médiation anticorpale ou être liée à une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD).

Les autres réactions indésirables qui ont été observées consistaient en hypoglycémie, ictère du nouveau-né, méningite à liquide clair, somnolence, convulsions, neuropathies, psychose et entérocolite pseudomembraneuse.

### **Pyriméthamine**



*Figure 17 Structure chimique de la Pyriméthamine (Masse Moléculaire 248,7g/mol) [114].*

La pyriméthamine est une diaminopyrimidine qui exerce son activité antipaludéenne en inhibant la dihydrofolate-réductase plasmodiale ce qui bloque ainsi indirectement la synthèse des acides nucléiques chez l'hématozoaire. C'est un schizonticide sanguin à action lente qui pourrait également être actif contre les formes pré-érythrocytaires et qui inhibe le développement des sporozoïtes chez le moustique vecteur.

Une résistance a rapidement fait son apparition. De ce fait, la pyriméthamine n'est plus utilisée en monothérapie contre le paludisme, mais uniquement en association synergique avec des sulfamides à élimination lente (sulfadoxine, sulfalène) ou avec la dapsonne à des fins de prophylaxie.

### **Formulations**

A l'heure actuelle, la pyriméthamine est principalement utilisée sous forme d'association fixe avec des sulfamides à élimination lente, par exemple à raison de 20 parties de sulfadoxine pour 1 partie pyriméthamine, association pour laquelle il existe des formes galéniques pour la voie orale et pour la voie parentérale.

- Comprimés dosés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine.
- Ampoules dosées à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine dans 2,5 ml de solution pour injection intramusculaire.

### **Pharmacocinétique**

La pyriméthamine est presque entièrement absorbée dans les voies digestives avec un pic de concentration qui apparaît entre 2 et 6 h après une prise par voie orale. Elle se concentre principalement dans le rein, le poumon, le foie et la rate, et elle est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 80 à 90 %. Elle est métabolisée dans le foie et lentement excrétée par le rein. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 jours. La pyriméthamine traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire et on peut la retrouver dans le lait maternel [184].

### **Toxicité**

En général, la pyriméthamine est bien tolérée. Une administration au long cours peut entraîner une dépression de l'hématopoïèse due à la perturbation du métabolisme de l'acide folique. Des éruptions cutanées et des réactions d'hypersensibilité peuvent également se produire.

A doses plus importantes, la pyriméthamine peut provoquer des symptômes gastro-intestinaux tels qu'une glossite décapillante, des douleurs abdominales et des vomissements ainsi que des effets hématologiques (notamment une anémie mégalo-blastique, une leucopénie, une thrombocytopénie et une pancytopenie). Elle peut aussi engendrer des effets sur le système nerveux central comme des céphalées et des vertiges.

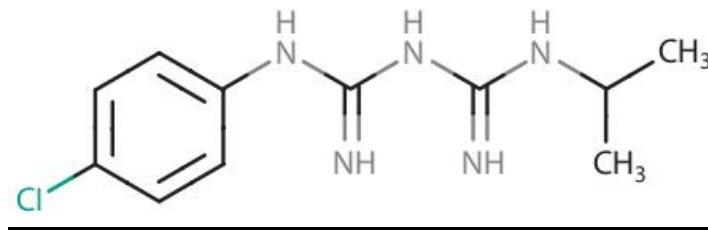
En cas de surdosage aigu, la pyriméthamine peut avoir des effets gastro-intestinaux et provoquer une stimulation du système nerveux central se traduisant par des vomissements, une excitabilité et des convulsions. Ces effets peuvent être suivis d'une tachycardie, d'une dépression respiratoire, d'un collapsus cardiovasculaire et du décès du malade.

### **Interactions médicamenteuses**

L'administration de pyriméthamine en même temps que d'autres antagonistes de l'acide folique comme le cotrimoxazole, la triméthoprime, le méthotrexate ou la phénytoïne peut exacerber une dépression de la moelle osseuse.

Avec certaines benzodiazépines, l'administration de pyriméthamine présente un risque d'hépatotoxicité.

### **Proguanil**



**Figure 18** Structure chimique du *Proguanil* (Masse Moléculaire 253,7g/mol) [114].

Le proguanil est un biguanide métabolisé dans l'organisme par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP2C19 du cytochrome P450 en son métabolite actif, le cycloguanil. Environ 3% des populations blanches et africaines et 20 % des populations orientales sont de "mauvais métaboliseurs". Chez ces sujets, la conversion du proguanil en cycloguanil est fortement réduite [185, 186].

Le cycloguanil inhibe la dihydrofolate réductase (= DHFR). Les inhibiteurs de la DHFR doivent avoir une spécificité d'action suffisante vis-à-vis de la DHFR du *Plasmodium*. Le composé parent présente une faible activité antipalustre intrinsèque dont le mécanisme est inconnu. Il pourrait être actif contre les stades pré-érythrocytaires de la plasmodie et c'est un schizonticide sanguin à action lente. Le proguanil est également doté d'activité sporonticide, rendant les gamétocytes non infestants pour le moustique vecteur.

### **Formulations**

Le proguanil est administré sous forme de chlorhydrate en association avec l'atovaquone. On ne l'utilise pas en monothérapie car une résistance se manifeste très rapidement. Auparavant, on administrait le proguanil en suspension huileuse par voie intramusculaire sous forme d'embonate.

- Comprimés dosés à 100 mg de chlorhydrate de proguanil soit l'équivalent de 87 mg de base.

En association avec l'atovaquone :

- Comprimés pelliculés dosés à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil pour l'adulte.
- Comprimés dosés à 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorhydrate de proguanil à usage pédiatrique.



## **Pharmacocinétique**

Après administration par voie orale, le proguanil est rapidement absorbé au niveau des voies digestives. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'environ 4h et il est moindre au troisième trimestre de la grossesse. Le composé est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 75 %.

Le proguanil est métabolisé dans le foie en cycloguanil, son métabolite actif antifolique, dont le pic de concentration plasmatique est atteint environ 1h après celui du composé parent.

La demi-vie d'élimination du proguanil et celle du cycloguanil est d'environ 20 h [187, 188]. L'élimination a lieu à hauteur de 50 % par la voie urinaire, dont 60 % sous forme inchangée et 30 % sous forme de cycloguanil. Une autre fraction est éliminée dans les matières fécales et une petite quantité passe dans le lait maternel. L'élimination du cycloguanil est déterminée par celle de son composé parent.

La biotransformation du proguanil en cycloguanil par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP2C19 est réduite pendant la grossesse de même que chez les femmes sous contraceptifs oraux [189-191].

## **Toxicité**

En dehors de cas bénins d'intolérance gastrique, de diarrhée, d'ulcérations aphteuses occasionnelles et de chute de cheveux, il n'y a guère d'effets indésirables aux doses habituelles de chlorhydrate de proguanil. Des anomalies hématologiques (anémie mégaloblastique et pancytopenie) ont été rapportées chez des malades présentant une insuffisance rénale grave.

Un surdosage peut provoquer une gêne épigastrique, des vomissements et une hématurie. Le proguanil doit être utilisé avec prudence chez les insuffisants rénaux et la dose doit alors être réduite en fonction de la gravité de l'insuffisance.

### Interactions médicamenteuses

Le proguanil peut potentialiser l'effet anticoagulant de la warfarine et des autres anticoagulants coumariniques, pouvant conduire à un risque hémorragique accru. Le mécanisme de cette interaction médicamenteuse potentielle n'a pas été élucidé.

L'absorption du proguanil est réduite s'il y a administration concomitante de tri-silicate de magnésium.

### IV-2-1-2-4-Les analogues de l'ubiquinone

#### Atovaquone

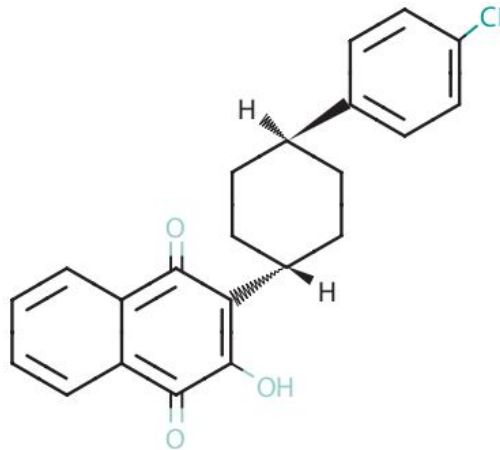


Figure 19 Structure chimique de l'Atovaquone (Masse Moléculaire 366,8 g/mol) [114].

L'atovaquone est une hydroxy-1,4-naphthoquinone appartenant à la classe des naphthalènes qui est active contre toutes les espèces de *Plasmodium*. Elle inhibe le développement pré-érythrocytaire dans le foie et le développement des oocystes chez le moustique. Pour le traitement du paludisme, on l'associe au proguanil avec lequel elle agit en synergie.

L'atovaquone perturbe le transport des électrons au niveau du cytochrome [165]. Il va ainsi bloquer la chaîne respiratoire mitochondriale du parasite et inhiber la synthèse de l'ATP (adénosine-triphosphate). Les cellules parasitaires sont ainsi privées d'énergie et meurent

### **Formulations**

Pour le traitement du paludisme, l'atovaquone est associée au proguanil.

- Comprimés pelliculés dosés à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil pour l'adulte.

- Comprimés dosés à 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorhydrate de proguanil à usage pédiatrique.

### **Pharmacocinétique**

L'atovaquone est mal absorbée au niveau des voies digestives mais si elle est prise avec un repas comportant des aliments gras, sa biodisponibilité en sera améliorée. L'atovaquone se fixe aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 % et sa demi-vie plasmatique est d'environ 66 à 70 h en raison du recyclage entéro-hépatique. Elle est excrétée sans changement presque uniquement dans les matières fécales.

En fin de grossesse, la concentration plasmatique est sensiblement réduite [192].

### **Toxicité**

L'atovaquone est généralement très bien tolérée [193].

On a signalé : éruptions cutanées, fièvre, insomnies, nausées, diarrhées, vomissements, élévation des transaminases hépatiques, hyponatrémie et, très rarement, des cas d'anémie et de neutropénie.

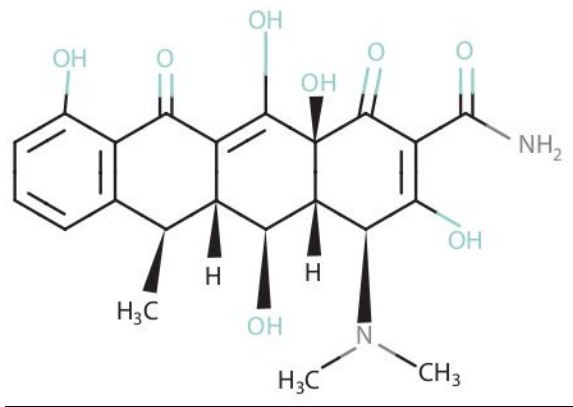
### **Interactions médicamenteuses**

Il peut y avoir réduction de sa concentration plasmatique en cas d'administration concomitante de métoprolol, de tétracyclines, d'antidiarrhéiques, 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.

#### **IV-2-1-2-5-Les antibiotiques**

### **Doxycycline**



**Figure 20 Structure chimique de la Doxycycline (Masse Moléculaire 444,4g/mol) [114].**

La doxycycline est un dérivé de la tétracycline qui s'utilise de la même façon que cette dernière.

On peut la préférer à la tétracycline en raison de sa plus longue demi-vie, de la plus grande fiabilité de son absorption et de son meilleur profil d'innocuité pour les insuffisants rénaux, chez qui il faut toutefois l'utiliser avec prudence.

La doxycycline inhibe la fixation de l'aminocyl-ARNt sur le ribosome 30S lors de la synthèse des protéines.

## **Formulations**

- Gélules ou comprimés dosés à 100 mg de chlorhydrate de doxycycline.

## **Pharmacocinétique**

La doxycycline est rapidement et presque totalement absorbée dans les voies digestives. Le pic de concentration plasmatique est atteint 2 h après l'administration. Elle est liée à hauteur de 80 à 95% aux protéines plasmatiques et sa demi-vie est de 10 à 24 h [194]. Elle se distribue largement dans les tissus et les liquides de l'organisme. Chez les malades dont la fonction rénale est normale, elle est excrétée à 40 % dans les urines, et davantage encore si celles-ci sont alcalinisées. Elle peut s'accumuler en cas d'insuffisance rénale. La majeure partie de la dose est excrétée dans les matières fécales.

## **Toxicité**

On observe une hypoplasie de l'émail, et une dyschromie dentaire, elle est donc contre-indiquée chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans

D'autres effets indésirables ont été rapportés à savoir une neutropénie, une thrombocytopénie, des troubles digestifs notamment une ulcération de l'œsophage, des réactions allergiques cutanées : urticaire et prurit, mais aussi une photosensibilisation qui impose une protection du soleil.

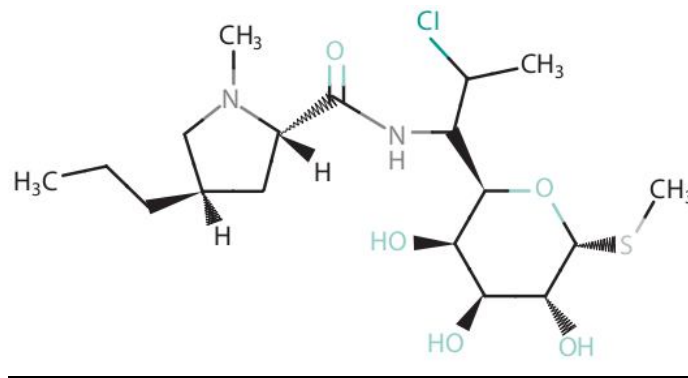
## **Interactions médicamenteuses**

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 anti-acides 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.

En général, les tétracyclines entraînent l'élévation de la concentration plasmatique de digoxine, de lithium et de théophylline et font chuter celle de l'atovaquone. Elles réduisent également l'efficacité des contraceptifs oraux. Elles peuvent antagoniser l'action des pénicillines et ne doivent donc pas être administrées en même temps que ces dernières.

### **Clindamycine**



*Figure 21 Structure chimique de la Clindamycine (Masse Moléculaire 425g/mol) [114].*

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.

### **Formulations**

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

### **Pharmacocinétique**

Après administration par voie orale, son absorption est d'environ 90%.

Le pic de concentration peut être atteint en 1 h chez l'enfant et en 3 h 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 3 h 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. Son excrétion est très lente et dure des jours.

### **Toxicité**

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.

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.

### **Interactions médicamenteuses**

La clindamycine peut renforcer les effets des médicaments qui agissent par blocage neuromusculaire et comporte un danger potentiel de dépression respiratoire.

La clindamycine peut antagoniser l'activité des médicaments parasymphicomimétiques.

## IV-2-2- Gamétocytocides

### IV-2-2-1-AMINO-8-QUINOLEINE

#### Primaquine

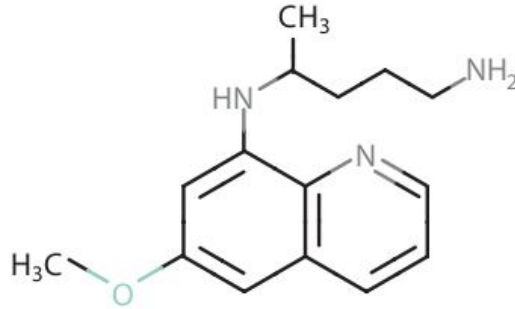


Figure 22 Structure chimique de la Primaquine (Masse Moléculaire 259,4g/mol) [114].

La primaquine est une 8-aminoquinoléine qui est efficace contre les formes intrahépatiques de toutes les espèces de *Plasmodium* et sur les formes tissulaires latentes responsables des reviviscences. Elle agit aussi sur les formes asexuées (trophozoïtes, schizontes) circulantes de *Plasmodium vivax* et de *Plasmodium ovale* et sur les formes sexuées du parasite. Elle empêche également le développement des gamétocytes chez le moustique [195-197]. Elle est inactive sur les formes asexuées circulantes de *Plasmodium falciparum*.

On l'utilise pour le traitement radical du paludisme à *Plasmodium vivax* et à *Plasmodium ovale*, en association avec un schizonticide sanguin contre les formes érythrocytaires.

Son mode d'action est encore inconnu. Très peu de preuves expérimentales sont disponibles concernant le mécanisme d'action de la primaquine. D'après des travaux datant de plus de 20 ans, des altérations dans l'ultrastructure de la membrane mitochondriale pourraient être le premier mécanisme [198,199]. Ce sont les stades les plus inertes sur le plan métabolique qui sont les plus sensibles à la primaquine, peut-



être en raison de leur impossibilité de régénérescence des membranes mitochondriales [200]. D'autres mécanismes sont évoqués, tels que la production de radicaux libres.

### **Formulations**

- Comprimés dosés à 5,0 mg, 7,5 mg ou 15,0 mg de primaquine base sous la forme de diphosphate.

### **Pharmacocinétique**

La primaquine est rapidement absorbée au niveau des voies digestives. La concentration plasmatique atteint son pic 1 à 2 h après l'administration pour décliner ensuite avec une demi-vie d'élimination de 3 à 6 h [201]. La primaquine est largement distribuée dans les tissus de l'organisme. Elle est rapidement métabolisée dans le foie. Son principal métabolite est la carboxyprimaquine qui peut s'accumuler dans le plasma en cas d'administration répétée.

### **Toxicité**

Les effets indésirables les plus importants sont une anémie hémolytique chez les malades qui présentent une carence en G6PD, d'autres problèmes touchant la voie des pentoses phosphates dans le métabolisme du glucose au niveau érythrocytaire et certains autres types d'hémoglobinopathie [202]. Chez les malades qui présentent la variante africaine de la carence en G6PD, le traitement standard par la primaquine provoque généralement une anémie spontanément résolutive. Chez ceux qui présentent les variantes méditerranéenne et asiatique, l'hémolyse peut être beaucoup plus grave.

Les doses thérapeutiques peuvent également provoquer des douleurs abdominales si le médicament est pris l'estomac vide. Des doses plus importantes peuvent causer des nausées et des vomissements. Une méthémoglobinémie peut également se produire et rarement, une anémie et une leucocytose bénignes.

En cas de surdosage, il peut y avoir une leucopénie, une agranulocytose, des symptômes gastro-intestinaux, une anémie hémolytique et une méthémoglobinémie avec cyanose.

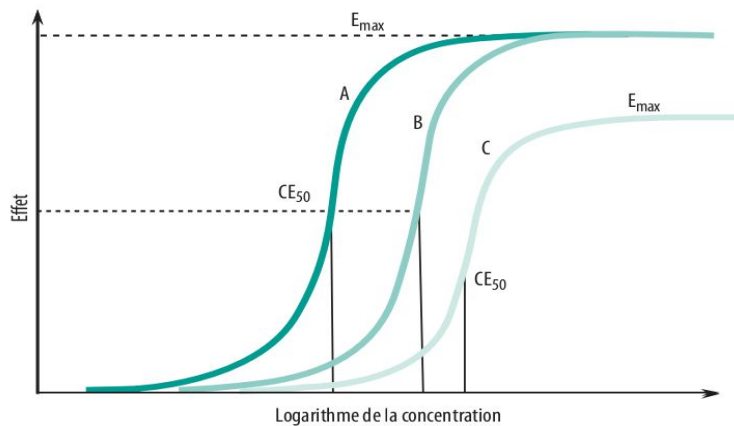
#### Interactions médicamenteuses

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

### IV-3-Pharmaco-résistance

#### IV-3-1-Définition

L'OMS définit la résistance aux antipaludéens par la capacité qu'a une souche de plasmodie de survivre ou de se multiplier malgré l'administration et l'absorption correctes d'un antipaludéen pris à la dose normalement recommandée [114]. La résistance à un antipaludéen se traduit par un décalage vers la droite de la courbe représentative de la relation entre l'effet et la concentration (figure 23).



**Figure 23 Décalage vers la droite de la courbe relation dose-réponse dans le cas d'une résistance à un antipaludéen [114].**

**note: la résistance se traduit par un décalage vers la droite de la courbe représentative de la relation effet-concentration pour une population parasitaire donnée. Ce peut être un glissement parallèle(B) au profil "normal"(A) mais aussi, dans certains cas, la pente de la courbe peut être modifiée et/ou l'effet maximal atteignable réduit (C)**

La résistance aux antipaludéens n'est pas forcément synonyme d' "échec thérapeutique " qui est l'impossibilité d'éliminer la parasitémie palustre ou d'obtenir la résolution des symptômes cliniques malgré l'administration d'un antipaludéen. Ainsi, alors que la pharmacorésistance peut conduire à un échec thérapeutique, tous les échecs thérapeutiques ne sont pas dus à une pharmacorésistance [114].

#### **IV-3-2-Répartition de la résistance dans le monde**

La résistance aux antipaludéens est attestée pour *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium vivax*. Chez *Plasmodium falciparum*, la résistance a été observée vis-à-vis de presque tous les antipaludéens actuellement utilisés (amodiaquine, chloroquine, méfloquine, quinine et sulfadoxine-pyriméthamine) et plus récemment, vis-à-vis des dérivés de l'artémisinine. Sa répartition géographique et sa vitesse de propagation présentent des variations très importantes. *Plasmodium vivax* est devenu rapidement résistant à la sulfadoxine-pyriméthamine dans de nombreuses régions, la résistance à la chloroquine étant en grande partie confinée à l'Indonésie, à la Papouasie-Nouvelle-Guinée, au Timor-Leste et à d'autres régions de l'Océanie. Il est également fait état d'une résistance au Brésil et au Pérou, *Plasmodium vivax* restant cependant sensible à la chloroquine dans la majeure partie de l'Asie du Sud-Est, sur le sous-continent indien, dans la péninsule coréenne, au Moyen-Orient, dans le nord-est de l'Afrique et dans la majeure partie de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud [114].

Seule une étude effectuée en Indonésie a fait état d'une résistance de *Plasmodium malariae* à la chloroquine [118].

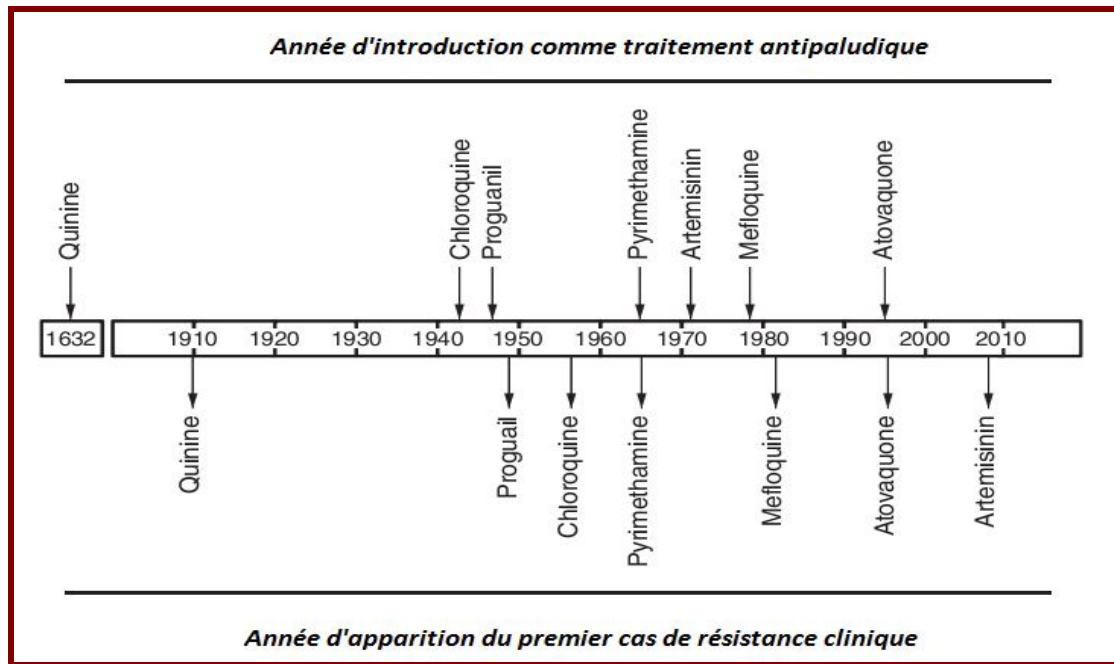


Figure 24 Introduction des antipaludiques et apparition des résistances de *P. falciparum* [203]

Tableau 2 Fréquence de la chimiorésistance aux antipaludiques majeurs par région et par pays en 2005 pour *P.falciparum* [204]

Régions, Pays	Fréquence de résistance aux antipaludiques <sup>a</sup>					
	Chloroquine	Amodiaquine	Antifolates <sup>b</sup>	Quinine	Méfloquine	Artémisinine <sup>c</sup>
<i>Asie</i>						
Inde, Pakistan	+	-	+	-	-	-
Malaisie, Indonésie	+	±	+	-	-	-
Vietnam, Cambodge	++	+	++	±	±	-
Thaïlande, Myanmar	++	+	++	+	+	-
<i>Océan Indien</i>						
Madagascar	±	-	+	-	±	-
Comores, Mayotte	++	±	+	-	±	-
<i>Afrique</i>						
Mali, Niger, Burkina	+	-	+	-	±	-
Sénégal, Gambie	++	±	+	-	±	- <sup>d</sup>
Côte-d'Ivoire, Nigéria	++	±	+	-	±	-
Bénin, Togo	++	±	+	-	±	-
Cameroun, Gabon	++	+	+	-	±	-
Congo, RD Congo	++	+	+	-	±	-
Kenya, Tanzanie	++	+	++	-	±	-
<i>Amérique</i>						
Haïti, Saint-Domingue	-	-	-	-	-	-
Amazonie	++	+	+	±	+	- <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Chimiorésistance absente (-), rare (±), présente (+), fréquente (++ : > 25 %).  
<sup>b</sup> Pyriméthamine, cycloguanil, sulfadoxine-pyriméthamine.  
<sup>c</sup> Artémether et artésunate.  
<sup>d</sup> Résistance évoquée mais non confirmée.

### **IV-3-3-Émergence et propagation de la résistance**

On peut concevoir l'émergence de la résistance comme le produit de deux probabilités : Celle d'une apparition de novo (évènement rare et aléatoire) et celle de sa propagation ultérieure.

Les plasmodies résistantes, si elles sont présentes, vont être sélectionnées lorsque la totalité des parasites sera exposée à des concentrations "sélectives" (infrathérapeutiques) de médicaments : une concentration de médicament qui va éliminer les plasmodies sensibles tout en permettant à celles qui sont résistantes de se multiplier de manière à finir par être transmises à une autre personne. Ce mécanisme de résistance peut entraîner un recul de la prévalence de la résistance lorsque la pression médicamenteuse ne s'exerce plus.

Cet état des choses souligne combien il est important que la prescription soit correcte, que le schéma thérapeutique prescrit soit bien observé et que le traitement proposé reste très efficace en particulier chez les sujets hyperparasitémiqes.

La propagation ultérieure des plasmodies mutantes pharmacorésistantes est facilitée par l'usage généralisé de médicaments dont les phases d'élimination sont longues. Ces derniers constituent un "filtre sélectif " qui permet l'infestation par les parasites résistants mais qui, du fait de la présence d'une activité antipaludéenne résiduelle, s'oppose à l'infestation par ceux qui sont sensibles.

La durée de la demi-vie terminale d'élimination est un élément important de la tendance que peut avoir un antipaludéen à sélectionner une résistance [166, 183, 205]. Certains antipaludéens rapidement éliminés (par exemple les dérivés de l'artémisinine) n'exposent jamais les plasmodies infestantes à une concentration intermédiaire, car ils sont complètement éliminés au cours des deux jours que dure le cycle de la forme asexuée. D'autres (comme la méfloquine ou la chloroquine) ont des demi-vies

d'élimination de plusieurs semaines ou plusieurs mois et comportent donc un risque durable de sélection d'une résistance.

#### **IV-3-4-Mécanismes moléculaires des résistances**

Les évènements génétiques qui confèrent la pharmacorésistance (tout en conservant la viabilité des plasmodies) sont spontanés et rares [114].

Les antipaludiques se répartissent en lysosomotropes, qui s'accumulent dans la vacuole digestive du parasite, et en antimétabolites, inhibiteurs compétitifs d'un métabolite essentiel, conditionnant deux mécanismes très différents de résistance [204].

La résistance à un médicament peut entraîner la résistance à un autre produit lorsque les mécanismes de résistance sont analogues (résistance croisée) [114].

##### ***IV-3-4-1-Perte du mécanisme d'accumulation d'un lysosomotrope,***

#### **La chloroquine**

La chloroquine a la capacité de se concentrer à partir de niveaux extracellulaires nanomolaires pour atteindre des niveaux micromolaires dans la vacuole digestive du trophozoïte érythrocytaire. Dans la vacuole digestive, elle se fixe à l'hématine pour former un complexe toxique et inhiber sa détoxification sous forme d'hémozoïne. Les isolats résistants présentent une altération de l'accumulation de la chloroquine dans la vacuole digestive. Cette altération est plus probablement due à un efflux rapide de la chloroquine hors de la vacuole qu'à une diminution de sa pénétration. Elle est réversible sous l'action de modulateurs des pompes membranaires comme le vérapamil [204].

Le gène *pfert* (*Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter) code pour une protéine transmembranaire localisée dans la membrane de la vacuole digestive. Cette protéine correspond au transporteur associé à la résistance à la

chloroquine [206]. Un ensemble de mutations de son gène (haplotype) est retrouvé dans tous les isolats naturels de phénotype chloroquino-résistant issus d'échecs cliniques du traitement par la chloroquine [207,208].

Parmi tous les haplotypes qui ont émergé, seuls quatre ont été retrouvés 50 ans plus tard : un en Papouasie, deux en Amérique du Sud et un en Asie. Tous ont en commun la mutation PfCRT K76T. La résistance à la chloroquine en Afrique, résulte de la conquête, à cause d'un usage systématique de la chloroquine, de 90 % de l'aire de distribution de *Plasmodium falciparum* par un mutant ayant émergé en Indochine dans les années 1950. L'haplotype sauvage n'a cependant pas été éliminé et représente encore près de la moitié des souches en circulation [204].

Il a également été montré que l'expression de certains de ces haplotypes modifie le niveau de sensibilité à d'autres lysosomotropes comme la quinine, la méfloquine, l'halofantrine, l'amodiaquine ou l'artémisinine [209].

De plus, la présence de mutations ponctuelles (N86Y principalement) au niveau du gène *pfmdr1* (*Plasmodium falciparum* multidrug resistance) module le niveau de résistance à la chloroquine, la quinine, la méfloquine, l'halofantrine et même à l'artémisinine [210-212]. Ce gène code une glycoprotéine (Pgh1), localisée dans la membrane de la vacuole digestive, dont la protéine homologue chez l'Homme est impliquée dans l'efflux de nombreuses molécules anticancéreuses.

Le mécanisme de résistance aux lysosomotropes est donc complexe et fait intervenir de nombreuses mutations et parfois des amplifications de différents gènes. Cette complexité explique la sélection lente (une cinquantaine d'années) de la résistance à la chloroquine malgré son utilisation massive [213].

#### ***IV-3-4-2-Modification de la cible d'un antimétabolite :***

##### **Antifolates et Atovaquone**

Les Plasmodium humains ne peuvent pas utiliser les pyrimidines de l'hôte pour synthétiser leurs acides nucléiques. Ils les synthétisent donc par la voie métabolique des folates.

La résistance aux antimétabolites implique des mécanismes beaucoup plus simples avec la présence de mutations ponctuelles au niveau des gènes codant les protéines cibles. Ces mutations diminuent les interactions enzyme/ligand, en modifiant la conformation des protéines enzymatiques. Ce sont généralement des inhibiteurs compétitifs [213].

Les mutations ponctuelles du gène codant pour la dihydrofolate réductase (pfdhfr) sont les bases moléculaires de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la pyriméthamine et au cycloguanil, le métabolite actif du proguanil [214]. Les mutations ponctuelles du gène de la dihydroptéroate synthétase (pfdhps) sont les bases moléculaires de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la sulfadoxine et à la dapsonne, respectivement utilisées en association avec la pyriméthamine ou le chlorproguanil [204].

La substitution S108N de PfdHFR est la mutation primaire associée à la résistance à la pyriméthamine ou au cycloguanil ; les mutations N51I et C59R lui sont associées dans près de 90 % des cas [215]. Ces mutations multiples diminuent l'efficacité de l'enzyme sur le dihydrofolate et sont donc défavorables aux parasites en l'absence de pression médicamenteuse [216].

Le cytochrome b, cible de l'atovaquone, est le produit du gène mitochondrial pfcytb. L'utilisation de l'atovaquone non associée contre *Plasmodium falciparum* sélectionne des mutants résistants de façon très rapide [217].



#### **IV-3-4-Evaluation de l'efficacité d'un antipaludique**

Le médicament antipaludique constitue la pièce maitresse dans la stratégie de contrôle du paludisme à l'échelle mondiale. De ce fait, l'évaluation de son efficacité est indispensable afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques en fonction des résistances.

Une standardisation des méthodes d'évaluation a été établie par l'OMS afin de permettre un suivi épidémiologique mondial des résistances. Ainsi, on dispose des méthodes suivantes pour évaluer l'efficacité thérapeutique et la résistance aux antipaludéens :

- Évaluation *in vivo* de l'efficacité thérapeutique (avec génotypage moléculaire pour distinguer une réinfestation d'une recrudescence)
- Études *in vitro* pour la détermination de la pharmacosensibilité des plasmodies, en culture
- Étude des marqueurs moléculaires

##### ***IV-3-4-1-Tests in vivo***

La méthode de référence de diagnostic et de surveillance des résistances est le test *in vivo* de l'OMS développé en 1965 et révisé en 1967, en 1972, en 1996 et enfin en 2001 [218].

Ce sont des évaluations prospectives de réponses clinique et parasitologique des patients traités, suivant un rythme particulier. En ce qui concerne *Plasmodium falciparum* l'évaluation se fait aux jours 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21 et 28 (eventuellement 35 et 42). Le jour où le patient est inscrit et reçoit la première dose de médicament est traditionnellement le jour 0.

Un suivi de 28 jours est recommandé comme durée minimale pour les médicaments avec des demi-vies de moins de sept jours (amodiaquine, dérivés de l'artémisinine, l'atovaquone-proguanil, la chloroquine, l'halofantrine, la luméfantrine, la quinine et la sulfadoxine-pyriméthamine). Pour les médicaments à élimination plus longues (méfloquine, pipéraquline), des périodes de suivi plus longues sont nécessaires [219].

Bien qu'une période de 42 jours de suivi est optimale pour la plupart des médicaments, en augmentant la période de suivi on augmente le risque de perdre de vue des patients, ce qui engendre la réduction de la validité de l'étude et par la suite sa sensibilité pour révéler le véritable niveau de l'échec. Ainsi, à titre de compromis, un suivi de 28 jours est recommandé sauf pour la méfloquine et la pipéraquline, pour lesquels le suivi minimum doit être de 42 jours [220].

Les mêmes définitions de la réponse au traitement sont maintenant établies pour tous les niveaux de transmission du paludisme [219]. On distingue :

*Échec thérapeutique précoce (ETP) :*

Apparition d'un paludisme grave à J1, J2 ou J3 avec présence d'une parasitémie;

Parasitémie à J2 supérieure à la parasitémie à J0, quelle que soit la température axillaire ; •

Parasitémie à J3 avec température axillaire  $\geq 37,5$  °C;

Parasitémie à J3  $\geq 25\%$  de la numération à J0.

*Échec thérapeutique tardif (ETT) :*

Paludisme grave avec présence d'une parasitémie entre J4 et J28 (J42), chez des patients n'ayant présenté aucun critère d'échec thérapeutique précoce. Présence d'une parasitémie entre J4 et J28 (J42) avec une température axillaire

$\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  chez des patients n'ayant présenté aucun critère d'échec thérapeutique précoce.

*Échec parasitologique tardif (EPT) :*

Présence d'une parasitémie entre J7 et J28 (J42) avec une température axillaire  $< 37,5^{\circ}\text{C}$  chez des patients n'ayant présenté aucun critère d'échec thérapeutique précoce ou tardif.

*Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA).*

Absence de parasitémie à J28 (J42), indépendamment de la température axillaire, chez les patients n'ayant présenté aucun critère d'échec thérapeutique précoce, d'échec thérapeutique tardif ou d'échec parasitologique tardif.

Ce test ne permet pas d'exclure totalement une réinfestation du sujet puisque dès le sixième jour suivant une piqûre infectante, des parasites peuvent être libérés par le foie dans la circulation sanguine [213]. Un génotypage par Réaction en chaîne par polymérase (PCR) est exigé pour distinguer entre recrudescence et réinfestation [219]. Cependant, une réinfestation avec un clone identique au premier ne peut pas être exclue [221].

Ce test reflète la réponse biologique au traitement du patient et du parasite puisqu'il évalue simultanément l'implication des facteurs humains (immunité et variations interindividuelles des pharmacocinétiques) et parasitaire (résistance au principe actif). Cependant, il nécessite beaucoup de moyen. En effet, ces tests impliquent le suivi prolongé d'individus ( $\geq 28$  jours) et donc une logistique importante et des ressources humaines qualifiées. De plus, Ils ne permettent de tester qu'un seul médicament par individu et qu'un petit nombre de médicaments par étude [222].

#### ***IV-3-4-2-Tests in vitro***

Les tests in vitro utilisent l'inhibition de la croissance des parasites en culture par des concentrations déterminées d'antipaludiques [114].

Des trophozoïtes jeunes sont mis au contact de concentrations croissantes de principe actif, il est alors possible de déterminer la concentration d'antipaludique inhibant de 50% (CI50) la croissance parasitaire (maturation en forme schizonte). Lorsque l'isolat est polyclonal, la CI50 est le reflet de la sensibilité moyenne des différents parasites composant l'isolat. Pour déterminer si un isolat est chimiosensible ou chimiorésistant, on compare alors sa valeur de CI50 à une valeur seuil définie pour chaque molécule [213].

Ces tests permettent d'étudier simultanément la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à plusieurs antipaludiques en faisant abstraction des facteurs liés au patient comme l'immunité naturellement acquise, l'état nutritionnel, l'observance du traitement et les variations pharmacocinétiques interindividuelles.

Ils sont cependant chers et complexes à mettre en œuvre, ils nécessitent des infrastructures importantes, des personnels très qualifiés et spécialisés mais aussi de disposer des parasites vivants. Cela implique des délais brefs de réalisation après le prélèvement des souches et le respect de règles strictes de biosécurité. Par ailleurs, leurs résultats n'ont pas toujours été corrélés aux résultats des tests in vivo et ne sont pas toujours reproductibles d'une équipe à l'autre en raison de différences entre les techniques et les protocoles utilisés. Pour ces raisons, les tests in vitro sont utilisés pour la surveillance de la chimiosensibilité mais n'ont pas d'utilité en clinique [114].

#### ***IV-3-4-3-Les marqueurs génomiques de résistance***

Ces méthodes ont profité de l'essor de la biologie moléculaire et de la connaissance récente du génome de *Plasmodium falciparum* permettant d'identifier ses mécanismes de résistance aux antipaludiques et les déterminants moléculaires associés.

Il s'agit de chercher les modifications des gènes du parasite impliqués dans sa résistance après amplification de l'ADN par PCR. Ces méthodes sont très sensibles et ne nécessitent que très peu de sang. Elles requièrent cependant beaucoup de matériel et de grandes précautions afin d'éviter les amplifications non-spécifiques liées à des contaminations par des acides nucléiques d'autres isolats.

La présence de ces marqueurs est également peu prédictive de la réponse thérapeutique. Pour de nombreux principes actifs ayant un mécanisme de résistance complexe, le génotype est rarement corrélé avec les résultats des tests in vitro. Cependant, pour les antimétabolites qui ont généralement un mécanisme de résistance simple, les marqueurs génomiques de résistance peuvent remplacer les tests in vitro pour les études épidémiologiques.

Actuellement, seuls les marqueurs moléculaires de résistance à la pyriméthamine et au cycloguanil peuvent se substituer aux tests de chimiosensibilité [213].

Ces différents marqueurs moléculaires de résistance sont présentés dans le tableau 3

Tableau 3 Marqueurs moléculaires de résistance de *P. falciparum* selon les antipaludiques [222].

Médicament	Marqueur de résistance		Niveau de validation
	Gène ou locus	Allèle associé à la résistance ou à la diminution de sensibilité	
Chloroquine	<i>pfcr1</i>	Lys76Thr	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfmrp</i>	His191Tyr et Ser437Ala	Association <i>in vitro</i>
Amodiaquine	<i>pfmdr1</i>	Asn86Tyr	Association <i>in vitro</i>
	<i>pfmrp</i>	His191Tyr et Ser437Ala	Association <i>in vitro</i>
Méfloquine	<i>pfmdr1</i>	Nombre de copie > 1	Association <i>in vivo</i>
Sulfadoxine-Pyriméthamine	<i>pfdhfr</i>	Ser108Asn	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfdhfr</i>	Triple mutation : Ser108Asn + Asn51Ile + Cys59Arg	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfdhps</i>	Ala437Gly	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfdhps</i>	Double mutation : Ala437Gly + Lys540Glu	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfdhfr</i> + <i>pfdhps</i>	Quintuple mutation : Ser108Asn ( <i>dhfr</i> ) + Asn51Ile ( <i>dhfr</i> ) + Cys59Arg ( <i>dhfr</i> ) + Ala437Gly ( <i>dhps</i> ) + Lys540Glu ( <i>dhps</i> )	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfmrp</i>	Lys1466Arg	Association <i>in vivo</i>
Proguanil (cycloguanil)	<i>pfdhfr</i>	Ser108Thr + Ala16Val	Association <i>in vivo</i>
	<i>pfdhfr</i>	Double/triple mutation : Ser108Asn + Asn51Ile et/ou + Cys59Arg	Association <i>in vivo</i>
Atovaquone	<i>pfcytb</i>	Tyr268Asn ou Tyr268Ser	Association <i>in vivo</i>
Luméfantine	<i>pfmdr1</i>	Asn86 & Nombre de copie > 1	Sélection d'allèle en cas d'échec thérapeutique
Quinine	<i>pfhhe-1</i> (ms4760)	Nombre de motifs : DNNND > 2 ou NHNDNHNND < 3	Association <i>in vitro</i>
	<i>pfmrp</i>	His191Tyr et Ser437Ala	Association <i>in vitro</i>
Doxycycline	<i>pfketQ</i>	Nombre de motif KYNNNN < 3	Association <i>in vitro</i>
	<i>pfketQ</i>	Nombre de copie > 1	Association <i>in vitro</i>
	<i>pfmdt</i>	Nombre de copie > 1	Association <i>in vitro</i>
Artéméthér	<i>pfserca</i>	Ser769Asn	Association <i>in vitro</i> en Guyane

#### **IV-3-5-Prévention de la résistance à l'aide des associations thérapeutiques**

##### ***IV-3-5-1-Définitions***

Le traitement par combinaison d'antipaludiques (CT) consiste dans l'administration simultanée de deux schizontocides sanguins ou davantage dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques intraparasitaires sont différentes [223].

Cette définition exclue :

- l'administration d'un antipaludique et d'un autre produit dépourvu d'action antipaludique, par exemple : chloroquine plus chlorphéniramine,
- l'administration d'un schizontocide sanguin et d'un schizontocide tissulaire ou d'un gamétocytocide (par exemple, chloroquine plus primaquine).

Ces combinaisons thérapeutiques peuvent :

- se présenter soit sous la forme de combinaisons fixes, dans lesquelles les principes actifs sont associés à l'intérieur d'une même forme galénique,
- ou encore consister dans l'administration simultanée de plusieurs médicaments en comprimés ou gélules distincts.

Les combinaisons fixes sont préférables car elles sont d'un usage plus facile et améliorent l'observance, tout en réduisant au maximum le risque d'utilisation de leurs divers constituants en monothérapie [223].

##### ***IV-3-5-2-Intérêt de leur utilisation***

Les combinaisons médicamenteuses fixes et la polychimiothérapie sont utilisées afin d'exploiter les propriétés synergiques et additives de leurs constituants. On s'efforce ainsi d'améliorer l'efficacité du traitement et de retarder l'apparition d'une résistance aux différents constituants de la combinaison [223].

L'effet des combinaisons thérapeutiques sur la pharmacorésistance s'explique en partant de l'hypothèse que cette résistance est essentiellement liée à des mutations. Dans la mesure où les différents produits administrés en combinaison ont un mode d'action indépendant, la probabilité qu'une plasmodie mutante soit simultanément résistante aux deux constituants de la combinaison est très rare [224-226].

Le coût sensiblement plus élevé des combinaisons thérapeutiques constitue probablement le principal obstacle à la mise en œuvre de cette stratégie, notamment en Afrique subsaharienne. L'octroi de subventions à titre de mesures de santé publique pourrait se justifier, mais il est nécessaire d'assurer la pérennité du financement.

#### ***IV-3-5-3-Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)***

L'utilisation de ces associations suscite un intérêt croissant. En 2013, 79 pays ont adopté les combinaisons à base d'artémisinine dans le traitement de première ligne du paludisme à *Plasmodium falciparum*, dont 43 pays d'Afrique [3]. Le but est d'assurer un traitement efficace et sans danger tout en retardant, selon toute vraisemblance, l'apparition et la propagation de la résistance aux deux médicaments de la combinaison. L'artémisinine présente dans la combinaison a un effet immédiat important : celui de réduire la biomasse parasitaire. Les plasmodies qui subsistent sont alors exposées aux concentrations maximales de l'autre principe actif qui sont bien supérieures à la concentration minimale inhibitrice, ce qui rend moins probable l'apparition de mutations résistantes [223]. Cet intérêt est suscité par l'expérience acquise avec une combinaison d'artésunate et de méfloquine dans la zone frontière entre la Thaïlande et le Myanmar [227-232].



Après l'introduction de cette combinaison, on a constaté quatre effets cliniques et épidémiologiques principaux :

- l'efficacité de la combinaison a été supérieure à 95 % à un moment où la méfloquine à haute dose connaissait des échecs thérapeutiques dans la proportion d'environ 25 %,
- cette efficacité élevée s'est maintenue
- la transmission de *Plasmodium falciparum* a été réduite (avec réduction du portage de gamétocytes grâce à l'artésunate),
- la sensibilité in vitro à la méfloquine a augmenté, ce qui incite à penser que cette combinaison a inversé le processus de recul de la sensibilité à la méfloquine.

#### ***IV-3-5-4-L'efficacité des principales combinaisons à base de dérivés d'artémisinine***

Celle-ci a largement été étudiée.

L'association Artésunate + Méfloquine a montré de bons résultats dans les essais d'Asie et d'Amérique du Sud, avec des taux systématiquement faibles d'échec. Mais elle a été peu étudiée dans le contexte africain [233].

L'Artéméther-luméfantrine et Artésunate + amodiaquine ont montré de bonnes performances dans presque toutes les études où ils ont été impliqués [233], cependant Kanya et al. 2006 [234] ont trouvé des taux de défaillance de plus de 10% avec l'Artéméther-luméfantrine et Yeka et al. 2004 [235] ont signalé un échec > 10% avec l'Artésunate + amodiaquine.

L'une des plus récentes ACT, la Dihydroartémisinine-pipéraquline, a atteint la norme de <5% d'échec total dans 15 études où il a été impliqué. Dihydroartémisinine-pipéraquline semble être au moins aussi efficace que l'Artésunate + Méfloquine en

Asie (huit essais) fournissant une alternative intéressante à la thérapie actuelle. Dans les essais cliniques en Afrique, Dihydroartémisinine-pipéraquline peut être plus efficace que les options actuelles, Artéméther-luméfantrine (quatre essais) et Artésunate + amodiaquine (un essai), bien que ces deux médicaments continuent de bien performer dans de nombreux domaines [233].

Une association encore plus récente a elle aussi fait l'objet d'étude d'efficacité. On a signalé une activité élevée pour la pyronaridine-artésunate contre des isolats africains de *Plasmodium falciparum* [236]. Une première étude clinique a rapporté que l'efficacité de l'association pyronaridine-artésunate est non inférieure à celle de l'artéméther-luméfantrine pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* sans complication chez les enfants et les adultes. Les deux traitements étaient très efficaces avec taux de guérison de plus de 99% et aucune défaillance cliniques précoces. Une autre étude rapporte un taux de guérison de 100% [237].

La deuxième forme la plus courante du paludisme, celle à *Plasmodium vivax*, peut également être traité avec des CTA, mais nécessite un traitement supplémentaire pour guérir le patient complètement. Ceci est dû à la présence des formes quiescente du parasite ou hypnozoïtes au niveau du foie responsable de rechutes. Quand le médicament associé aux dérivés de l'artémisinine a une longue durée d'action celui-ci peut contribuer à retarder ces rechutes [233].

Les CTA semblent être relativement sûres avec peu d'effets secondaires graves. Les effets secondaires mineurs sont plus fréquents mais peuvent être difficiles à distinguer des symptômes du paludisme [233].

Les populations les plus vulnérables (femmes enceintes et les très jeunes enfants) ont été exclues de beaucoup d'essais, et représentent une grave lacune dans les connaissances actuelles [233].

## **IV-4-Protocoles thérapeutiques :**

### **IV-4-1-Traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum***

#### ***IV-4-1-1-Paludisme simple à *Plasmodium falciparum****

##### **IV-4-1-1-1-Objectifs thérapeutiques**

- Traiter les malades en urgence ;
- Eviter les complications et l'évolution vers la forme grave du paludisme.

##### **IV-4-1-1-2-Schéma thérapeutique**

##### **A-Recommandations thérapeutiques de l'OMS [114]**

#### **✓ Traitement antipaludéen de première intention :**

-En cas de paludisme simple à *falciparum*, le traitement recommandé consiste dans l'administration de CTA.

-Pour que l'effet du traitement soit optimal, le ou les constituants artémisniques de l'association doivent être administrés pendant au moins 3 jours.

-Les CTA suivantes sont recommandées :

- artéméther + luméfantrine, artésunate + amodiaquine, artésunate + méfloquine, artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine et dihydroartémisinine + pipéraquline.

-Les associations fixes sont absolument préférables à des médicaments en vrac présentés sous blister ou délivrés simultanément.

-Le choix d'une CTA dans un pays ou une région donnée va dépendre du niveau de pharmaco-résistance au médicament qui accompagne le dérivé artémisinique dans l'association :

- dans les zones où il existe une polypharmacorésistance (Asie de l'Est), les CTA recommandées sont :

artésunate + méfloquine, artéméther + luméfantrine ou dihydroartémisinine + pipéraquline ;

- dans les autres régions où il n'y a pas de polypharmacorésistance (Afrique, principalement), n'importe quelle CTA, y compris celles qui contiennent de l'amodiaquine ou de la sulfadoxine-pyriméthamine, peut encore être efficace.

-L'artémisinine et ses dérivés ne doivent pas être utilisés en monothérapie.

✓ **Traitement antipaludéen de deuxième intention :**

- une autre CTA dont l'efficacité est reconnue dans la région ;
- artésunate + tétracycline, doxycycline ou clindamycine ; les unes ou les autres de ces associations devant être administrées pendant 7 jours ;
- quinine + tétracycline, doxycycline ou clindamycine, les unes ou les autres de ces associations devant être administrées pendant 7 jours

✓ **Traitement antipaludéen pour les voyageurs**

-S'ils étaient sous chimio-prophylaxie il ne faudrait pas utiliser le même produit pour le traitement.

-Pour les voyageurs regagnant un pays exempt d'endémie palustre et présentant un paludisme simple, on recommande :

- atovaquone + proguanil (15/6 mg/kg, dose pour adulte : 4 comprimés, 1 fois par jour pendant 3 jours),
- artéméther + luméfantrine,
- dihydroartémisinine + pipéraquline,

- quinine + doxycycline ou clindamycine

**Tableau 4 Posologies et marges thérapeutiques des CTA recommandées selon l'OMS [114].**

<b>Association</b>	<b>Dose thérapeutique</b>	<b>Marge thérapeutique</b>
<b>Artéméther plus luméfantrine*</b>	1,7 et 12 mg/kg d'artéméther et de luméfantrine, administrés deux fois par jour pendant 3 jours	1,4–4 mg/kg pour l'artéméther et de 10–16 mg/kg pour la luméfantrine
<b>Artésunate plus amodiaquine</b>	4 mg/kg/jour d'artésunate et 10 mg/kg/jour d'amodiaquine une fois par jour pendant 3 jours	2–10 mg/kg/jour pour l'artésunate et de 7,5–15 mg/kg/jour pour l'amodiaquine.
<b>Artésunate plus méfloquine**</b>	4 mg/kg d'artésunate administrée une fois par jour pendant 3 jours et 25 mg de méfloquine fractionnés sur 2 jours à raison de 15 mg/kg et de 10 mg/kg ou sur 3 jours à raison de 8,3 mg/kg/jour	2–10 mg/kg/dose/jour pour l'artésunate et de 7–11 mg/kg/dose/jour pour la méfloquine.
<b>Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine</b>	4 mg/kg/jour d'artésunate administrée une fois par jour pendant 3 jours avec une prise unique de sulfadoxine-pyriméthamine (25 mg/1,25 mg) le premier jour	2–10 mg/kg/jour pour l'artésunate et de 25–70/1,25–3,5 mg/kg pour la sulfadoxine-pyriméthamine.
<b>Dihydroartémisinine plus pipéraquline</b>	4 mg/kg/jour de dihydroartémisinine et 18mg/kg/jour de pipéraquline administrée une fois par jour pendant 3 jours	2–10 mg/kg/jour pour la dihydroartémisinine et de 16–26 mg/kg/jour pour la pipéraquline
<b>Artésunate plus tétracycline ou doxycycline ou clindamycine</b>	Artésunate (2 mg/kg une fois par jour) plus tétracycline (4 mg/kg quatre fois par jour), ou doxycycline (3,5 mg/kg une fois par jour) ou clindamycine (10 mg/kg deux fois par jour). administrée pendant 7jours.	

**\*Artéméther plus luméfantine**

L'avantage de cette association réside dans le fait que la luméfantine n'est pas disponible en monothérapie et n'a jamais été utilisée seule pour le traitement du paludisme.

L'absorption de la luméfantine est renforcée par l'administration concomitante de matières grasses.

**\*\*Artésunate plus méfloquine**

Le fractionnement de la dose de méfloquine permet d'éviter les vomissements aigus et donc d'optimiser son absorption.

**B-Recommandations thérapeutiques au Maroc [6]:**

✓ **Le traitement préconisé en première intention fait appel à :**

**L'association Artéméther-Luméfantine :**

Chaque comprimé contient 20 mg d'Artemether et 120 mg de Lumefantrine.

Ce traitement est administré durant trois jours, conformément au tableau ci-dessous tout en précisant que :

- La 1<sup>ère</sup> prise : administrée dès la confirmation du diagnostic (H0) ;
- La 2<sup>ème</sup> prise : administrée 8 heures après la première prise (H8) ;
- Le 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jour : l'association Artéméther-Luméfantine est administrée matin et soir

**Tableau 5 Dosage de l'association Artéméther-Luméfantrine selon l'âge et le poids [6].**

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

Pour améliorer l'absorption digestive de la **Luméfantrine**, l'**association Artéméther-Luméfantrine** doit nécessairement être administrée au cours ou immédiatement après une collation riche en graisse.

**La Primaquine :**

Une prise unique de Primaquine à la dose de 0,25 mg/kg doit être administrée au malade le premier jour, au milieu d'un repas, pour éliminer les gamétocytes mûres.

Le déficit en G6PD ne contre indique pas la prise unique à faible dose de la primaquine.

✓ **Le traitement préconisé en deuxième intention fait appel à :**

**L'atovaquone – Proguanil** : comprimé dosé à 250 mg/ 100 mg. Ce traitement est administré pendant trois jours à raison de quatre comprimés par jour au cours du repas.

**NB** : ce traitement est réservé aux patients ayant un poids supérieur à 40 kg.

✓ **Le traitement préconisé en troisième intention fait appel à :**

**La Quinine** comprimé de 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures pendant 7 jours sans dépasser 2,5 gramme par jour.

La quinine est obligatoirement associée à :

**La Doxycycline** 3.5 mg/kg/jour pendant 7 jours,

**Ou**

**La Clindamycine** 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours.

#### ***IV-4-1-2-Paludisme grave à Plasmodium falciparum***

##### **IV-4-1-2-1-Objectifs thérapeutiques**

- Eviter le décès ;
- Prévenir les séquelles neurologiques.

##### **IV-4-1-2-2-Schéma thérapeutique**

##### **A-Recommandations thérapeutiques de l’OMS [114]**

L’OMS recommande comme traitement, pour toutes les formes de paludisme grave chez l’adulte et l’enfant :

✓ **Traitement parentéral :**

l’artésunate représente le traitement de choix du paludisme grave.

##### **Artésunate**

2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l’admission (t = 0), puis 12 h et 24 h plus tard et, par la suite, une fois par jour jusqu’à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale.



La poudre d'acide artésunique doit être dissoute dans 1 ml de solution de bicarbonate de sodium à 5 % pour obtenir l'artésunate, puis diluée dans 5 ml de dextrose à 5 % et administrée immédiatement par intraveineuse en bolus ou par voie intramusculaire.

Si l'on n'a pas d'artésunate injectable, il peut être remplacé par l'artéméther ou la quinine :

**Artéméther** : 3,2 mg/kg de poids corporel à l'admission puis 1,6 mg/kg par jour.

**Dichlorhydrate de quinine** : 20 mg de sel de quinine/kg (dose de charge) à l'admission, puis 10 mg/kg toutes les 8 h.

Chaque dose de quinine est administrée en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de soluté salin isotonique, en 2 à 4 heures avec une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg de sel de quinine/kg par heure. Si l'on ne peut pas administrer la quinine en perfusion IV, on peut pratiquer une injection IM à la même posologie sur la face antérieure de la cuisse. Chaque dose pour l'injection IM doit être diluée dans un soluté salin normal à une concentration de 60-100 mg de sel/ml puis injectée en deux sites.

• **Durée du traitement parentéral**

Administrer les antipaludiques par voie parentérale au minimum pendant 24 heures, même si le patient peut prendre plus tôt des médicaments per os.

✓ **Traitement en relais per os**

Compléter le traitement en prescrivant une cure complète d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) efficace dès que le patient est capable de prendre des médicaments per os, mais au moins après 24 heures de traitement par voie parentérale.

Actuellement, l’OMS recommande les CTA suivantes :

- artéméther plus luméfantrine
- artésunate plus amodiaquine
- artésunate plus méfloquine (Ne pas administrer de méfloquine après guérison d’un neuropaludisme, en raison du risque de réactions neuropsychiatriques)
- artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine
- dihydroartémisinine plus pipéraquline

✓ **Traitement de pré transfert du paludisme grave**

Si le temps écoulé entre la décision de transfert et le traitement définitif est > 6 h, il faut administrer l’un des médicaments suivants :

- artésunate par voie rectale, 10 mg/kg
- artésunate IM, 2,4 mg/kg
- artéméther IM, 3,2 mg/kg
- sel de quinine IM, 20 mg/kg (à répartir, 10 mg/kg dans chaque cuisse).

**B-Recommandations thérapeutiques au Maroc [6]**

Le paludisme grave est une urgence médicale. Un traitement parentéral doit être démarré chez tout patient dont l’état général est inquiétant.

Même si certaines analyses de laboratoire ne sont pas disponibles, il ne faut pas retarder les soins intensifs.

✓ **Le traitement de première intention :**

L’artésunate injectable est recommandée comme traitement de première intention du paludisme grave et des cas de paludisme en défaillance multi-viscérale.

L'artésunate est rapidement absorbée et tue les jeunes parasites en circulation d'où la négativation rapide de la parasitémie, en comparaison avec la quinine.

*Tableau 6 Dosage, mode d'administration et temps d'administration de l'artésunate [6]*

Dose à administrer	Mode d'administration	Temps d'administration			
2,4 mg/kg	Intraveineuse ou intramusculaire	H0	H12	H24	Une fois par jour jusqu'à la reprise de la voie orale

✓ **Traitement de deuxième intention :**

En cas de non disponibilité ou de contre-indication à l'artésunate, la quinine injectable constitue une alternative thérapeutique.

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

**NB :**

- Il est actuellement recommandé en cas de paludisme grave, d'administrer des antipaludéens par voie parentérale au minimum 24 heures, même si le patient tolère des médicaments par voie orale ;

- Ce protocole à l'artésunate ou à la quinine injectables doit être poursuivi tant que le malade est inconscient et/ou incapable d'avaler des comprimés sans dépasser 7 jours ;

- Si la voie intraveineuse n'est pas possible, on peut injecter :

➤ l'artésunate en intramusculaire ; ou

➤ la quinine sur la face antérieure de la cuisse et non dans la fesse vu le risque de l'atteinte du nerf sciatique. La dose à injecter en IM doit être diluée dans un soluté salin normal à une concentration de 60 - 100 mg de sel/ml. En cas de grand volume de quinine, l'administration doit être faite au niveau des deux cuisses.

✓ **Traitement de pré-transfert du paludisme grave :**

➤ Si le temps écoulé entre la décision de transfert et le traitement définitif est > 6 h administrer soit l'artésunate en IM 2,4 mg/kg ou sel de quinine IM 20 mg/kg (à répartir en 10 mg/kg dans chaque cuisse) ;

➤ Il faut administrer avec un traitement pré-transfert un antibiotique à large spectre chez l'enfant en cas d'altération de la conscience et également chez l'adulte en cas de présence de signes de coïnfection bactérienne (hypotension, pneumonie).

✓ **Traitement de relais :**

Dès que le malade reprend conscience la poursuite du traitement se fera par voie orale jusqu'à obtention **de sept jours complets de traitement**, comme suit :

**En première intention par :**

- **L'association Artémether-Luméfántrine** à raison de deux prises par jour (matin et soir) pendant 3 jours et une dose unique de **Primaquine à 0,25 mg/kg** est à prescrire obligatoirement.

**En deuxième intention par :**

- **La Quinine** comprimé de 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures et une dose unique de **Primaquine** à **0,25 mg/kg** est à prescrire obligatoirement, ce traitement est associée soit à :

- **La Doxycycline** 3.5 mg/kg/jour,

**Ou**

- **La Clindamycine** 10 mg/kg deux fois par jour chez l'enfant et la femme enceinte chez qui la doxycycline est contre indiquée.

***IV-4-1-3-Prise en charge des cas particuliers***

**IV-4-1-3-1-La femme enceinte**

**A-Recommandations thérapeutiques selon l'OMS [114]**

✓ **En cas de paludisme simple :**

**Au premier trimestre**

- Quinine + clindamycine pendant 7 jours (Si l'on ne dispose pas de clindamycine on optera pour une monothérapie.)
- l'association artésunate + clindamycine pendant 7 jours est indiquée en cas d'échec de ce traitement

**Aux deuxième et troisième trimestres**

- Une CTA reconnue comme efficace dans le pays ou la région à l'exception de la DHA + PPQ (car informations insuffisantes)
- artésunate + clindamycine pendant 7 jours
- quinine + clindamycine pendant 7 jours.

Il faut mettre en place des programmes de pharmacovigilance afin de surveiller en permanence la sécurité d'emploi des antipaludéens au cours de chaque trimestre, notamment lorsqu'il y a exposition accidentelle au début du premier trimestre.

### **Traitement du paludisme simple à *falciparum* chez la femme allaitante**

Les femmes allaitantes doivent recevoir le traitement antipalustre recommandé (y compris des CTA) mais ni primaquine, ni tétracycline.

#### **✓ En cas de paludisme grave :**

Des doses complètes d'antipaludéens doivent être administrées sans délai par voie parentérale aux femmes enceintes atteintes de paludisme grave.

On préférera l'artésunate par voie parentérale à la quinine au cours des deuxième et troisième trimestres car la quinine comporte un risque d'hypoglycémie récurrente.

Au premier trimestre, ce risque est moindre et l'incertitude au sujet de l'innocuité des dérivés de l'artémisinine plus grande. Cela étant, si l'on met en balance ces risques et le fait que l'artésunate réduit effectivement la probabilité de décéder d'un paludisme grave, on peut envisager d'utiliser à la fois l'artésunate et la quinine jusqu'à ce que l'on dispose de données plus probantes.

### **B-Recommandations thérapeutiques au Maroc [6]**

#### **✓ En cas de paludisme simple :**

##### **Au premier trimestre**

##### **Trois possibilités thérapeutiques :**

- **Quinine cp** 10 mg/kg trois fois par jour + **Clindamycine** 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours

##### **Ou**

- **L'atovaquone – Proguanil** : comprimé dosé à 250 mg/ 100 mg

**Ou**

- En cas d'échec des traitements suscités, malgré l'incertitude de l'innocuité des dérivés de l'artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse, s'il est le seul traitement immédiatement disponible et si le rapport bénéfice/risque est important, l'administration sans aucun retard de l'**artéméther-luméfantrine** est indiquée.

**Au deuxième et troisième trimestre de grossesse :**

**Trois possibilités thérapeutiques :**

**L'association Artéméther-Luméfantrine**

**Ou**

**Artésunate injectable + Clindamycine** 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours ;

**Ou**

**Quinine cp** 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures + **Clindamycine** 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours.

✓ **En cas de paludisme grave :**

**Artésunate injectable :**

Devant ses avantages, l'artésunate constitue le traitement de choix par rapport aux autres médicaments du paludisme grave chez la femme enceinte quel que soit le stade de la grossesse.

On administrera sans tarder par voie parentérale des antipaludiques aux femmes enceintes souffrant d'un paludisme grave, quel que soit le stade de la grossesse et sans réduire la dose.

**Quinine injectable :**

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 enregistré dans 50% des cas.

**Relais :**

**Quinine cp** 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures + **Clindamycine** 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours ;

**Ou**

**L'association Artémether-Luméfantrine** (protocole tableau N°1) si deuxième et troisième trimestre de grossesse.

**IV-4-1-3-2-L'enfant :**

**A-Recommandations thérapeutiques de l'OMS [114]:**

✓ **Traitement du paludisme grave**

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.

L'artémether ou la quinine sont des options acceptables, si l'on ne dispose pas d'artésunate injectable :

L'artémether à la dose de 3,2 mg/kg poids corporel en intramusculaire dès l'admission, puis 1,6 mg/kg de poids corporel par jour.



La quinine : 20 mg de sel par kg de poids corporel dès l'admission (en perfusion intraveineuse ou répartie en plusieurs injections intramusculaires), puis à raison de 10 mg/kg de poids corporel toutes les 8 h, le débit de la perfusion ne doit pas dépasser 5 mg de sel par kg de poids corporel et par heure.

**B-Recommandations thérapeutiques au Maroc [6]:**

Le traitement du paludisme grave indiqué est à base de : **Artémether-Luméfantrine**

- **L'artésunate injectable** avec relai par **l'association** en cas de forme grave ;
- **La quinine injectable** est une alternative si indisponibilité de l'artésunate ;
- Si ces voies ne sont pas praticables, il est possible de broyer l'association Artémether-Luméfantrine et l'administrer par sonde gastrique ;
- **Traitement de relais :**

- **L'association Artémether-Luméfantrine**

**Ou**

- **Quinine cp** 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures + **Clindamycine** 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours.

**IV-4-1-3-3-En cas de vomissements :**

Selon l'OMS, Un malade qui vomit tout, y compris ses médicaments, doit être pris en charge comme un cas de paludisme grave

### **Recommandations thérapeutiques au Maroc**

- L'artésunate en IV ou en IM
- La quinine injectable doit être administrée à raison de **10 mg/kg** toute les **8 heures** en perfusion lente dans du sérum glucosé **10 %** pendant **4 heures** ;
- Relais par l'**association Artémether-Luméfantrine** et une dose unique de **primaquine à 0.25 mg/kg** est obligatoire le premier jour de la reprise de la voie orale.

## Prise en charge d'un cas de paludisme à *P. falciparum*

### Dès suspicion clinico-épidémiologique

1. Faire un prélèvement sanguin sur tube EDTA pour Frottis sanguin-Goutte épaisse et Numération formule sanguine,
2. Démarrer le traitement dans l'immédiat sans attendre les résultats parasitologiques en cas de présence de signes de gravité et en l'absence d'un laboratoire fiable.

### Recherche de signes de gravité (Indiqués dans le tableau 1)

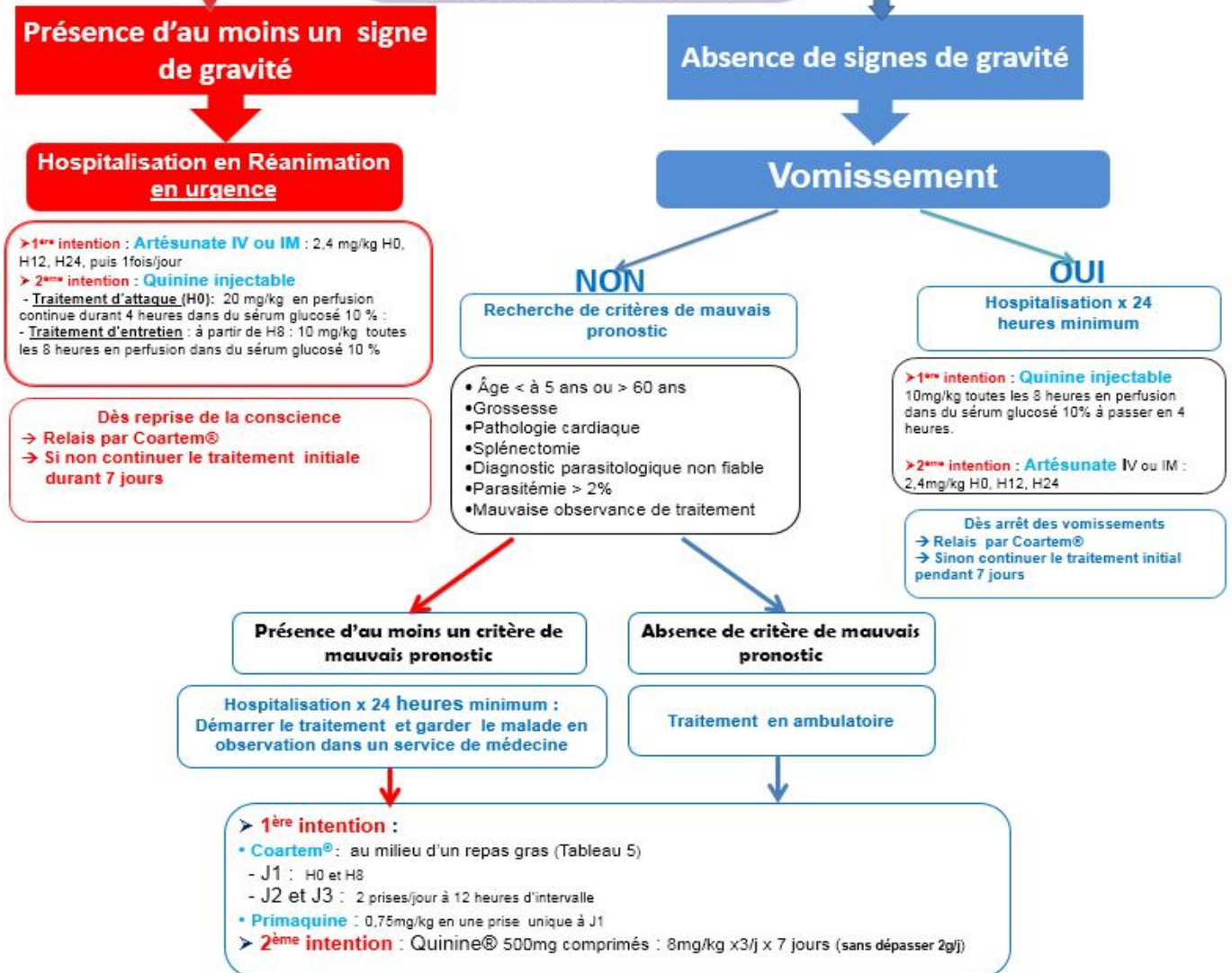


Figure 25 Logigramme de la prise en charge d'un cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* [6].

Coartem\* : Artéméther-Luméfantrine

## IV-4-2-Traitement du paludisme dû à d'autres espèces

### IV-4-2-1-Recommandations thérapeutiques selon l'OMS [114]

#### IV-4-2-1-1-Traitement du paludisme simple à *Plasmodium vivax*

##### A-objectif

Le traitement du paludisme à *vivax* a un double objectif :

- mettre un terme à l'infestation sanguine aiguë et aux symptômes cliniques
- débarrasser le foie des hypnozoïtes afin d'éviter des rechutes ultérieures. C'est ce qu'on entend par traitement radical de l'infestation.

##### B-shéma thérapeutique

- En cas de paludisme à *plasmodium vivax* chloroquino-résistant :

La chloroquine à la dose de 25 mg de base par kg de poids corporel répartie sur trois jours, associée à 0,25 mg de primaquine base par kg de poids corporel en une prise journalière avec des aliments pendant 14 jours

En Océanie et en Asie du Sud-Est, la dose de primaquine doit être de 0,5 mg par kg de poids corporel.

- En cas de paludisme à *vivax* chloroquino-résistant :

Une CTA est associée à la primaquine.

-En cas de carence légère à modérée en G6PD, on administrera 0,75 mg de primaquine base par kg de poids corporel une fois par semaine pendant 8 semaines. En cas de carence grave en G6PD, la primaquine est contre-indiquée et doit être proscrite.

-Là où les CTA (à l'exception de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine) ont été adoptées comme traitement de première intention contre le paludisme à *Plasmodium falciparum*, on peut également les utiliser contre le

paludisme à *Plasmodium vivax* en association avec la primaquine en vue d'une guérison radicale.

-L'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine n'est pas efficace contre le paludisme à *Plasmodium vivax* dans de nombreuses régions en raison de la prévalence élevée des mutations au niveau du gène dhfr de *Plasmodium vivax*.

#### **IV-4-2-1-2- Traitement du paludisme grave à Plasmodium vivax**

Le malade doit être traité et pris en charge aussi rapidement et efficacement que pour un cas de paludisme à falciparum grave et compliqué

#### **IV-4-2-1-3-Traitement du paludisme à Plasmodium ovale et Plasmodium malariae**

La résistance de *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae* aux antipaludéens n'est pas bien caractérisée et les infestations provoquées par ces deux espèces sont considérées comme généralement sensibles à la chloroquine. Seule une étude, effectuée en Indonésie, fait état d'une résistance de *Plasmodium malariae* à la chloroquine.

En cas de rechute due à P. ovale, le traitement recommandé est identique à celui qui est administré pour obtenir la guérison radicale d'un paludisme à *Plasmodium vivax*, c'est-à-dire de la chloroquine et de la primaquine.

En cas d'infestation par *Plasmodium malariae*, c'est le traitement usuel par la chloroquine qu'il faut utiliser, comme pour un paludisme à *Plasmodium vivax*, mais une cure radicale par la primaquine n'est pas nécessaire car il n'y a pas formation d'hypnozoïtes lors de l'infestation par cette espèce.

**IV-4-2-2-Recommandations thérapeutiques au Maroc [6]**

**IV-4-2-2-1-Traitement du paludisme à *Plasmodium vivax* et**

***Plasmodium ovale*:**

Les accès palustres de ces deux espèces seront traités par le même protocole.

**Traitement radical :**

Il consiste en l'administration d'une association de deux médicaments qui sont la Chloroquine et Primaquine selon le schéma suivant :

**CHLOROQUINE : 10 mg/kg/j le 1er et 2ème jour 5 mg/kg/j le 3<sup>ème</sup> jour, sans dépasser 600 mg/jour**

**PRIMAQUINE : 0,25 mg/kg du 1<sup>er</sup> au 14<sup>ème</sup> jour**

*Tableau 7 Dosage de la chloroquine et de la primaquine selon l'âge [6]*

Jours	Produits	Dosage en mg				
		-1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15 ans et +
1	<b>Chloroquine</b>	<b>75 mg</b>	<b>150 mg</b>	<b>300 mg</b>	<b>400 mg</b>	<b>600 mg</b>
	<b>Primaquine</b>	<b>0</b>	<b>3mg</b>	<b>5 mg</b>	<b>10 mg</b>	<b>15 mg</b>
2	<b>Chloroquine</b>	<b>75 mg</b>	<b>150 mg</b>	<b>300 mg</b>	<b>400 mg</b>	<b>600 mg</b>
	<b>Primaquine</b>	<b>0</b>	<b>3mg</b>	<b>5 mg</b>	<b>10 mg</b>	<b>15 mg</b>
3	<b>Chloroquine</b>	<b>50 mg</b>	<b>100 mg</b>	<b>150 mg</b>	<b>200 mg</b>	<b>300 mg</b>
	<b>Primaquine</b>	<b>0</b>	<b>3 mg</b>	<b>5 mg</b>	<b>10 mg</b>	<b>15 mg</b>
4 à 14	<b>Primaquine</b>	<b>0</b>	<b>3 mg</b>	<b>5 mg</b>	<b>10 mg</b>	<b>15 mg</b>

**❖ Chimiothérapie bloquant la transmission :**

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 *Plasmodium*

*vivax*, qui veulent s’installer dans des zones à risque au Maroc, malgré la négativité de l’examen parasitologique direct.

Ce traitement a pour but d’éliminer les formes hypnozoïtes possibles et diminuer le risque de la réintroduction de la transmission.

❖ **Paludisme à *Plasmodium vivax* chloroquinorésistant (Asie du sud Est notamment en Indonésie et en Océanie) :**

Dans ce cas le traitement se fait par : l’association **Artémether-Luméfantrine** selon un schéma identique à celui du traitement de l’accès simple du paludisme à *Plasmodium falciparum* associé au traitement radical par **la primaquine** à la dose de 0,25 mg/kg de poids du 1er au 14ème jour.

**IV-4-2-2-2-Traitement du paludisme à *Plasmodium Malariae* :**

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

**CHLOROQUINE : 10 mg/kg/j le 1er et 2ème jour 5 mg/kg/j le 3<sup>ème</sup> jour, sans dépasser 600 mg/jour**

*Tableau 8 Dosage de la chloroquine selon l’âge [6]*

Jour	Produits	Dosage en mg				
		-1an	1– 4 ans	5 - 9 ans	10-14ans	15 ans et+
1 <sup>er</sup>	Chloroquine	75 mg	150 mg	300 mg	400 mg	600 mg
2 <sup>ème</sup>	Chloroquine	75 mg	150 mg	300 mg	400 mg	600 mg
3 <sup>ème</sup>	Chloroquine	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	300 mg

## **IV-5- Nouvelles molécules et perspectives thérapeutiques**

Les dérivés de l'artémisinine très efficaces sont désormais largement utilisés en zone d'endémie et dans le cadre du paludisme d'importation. Ils représentent actuellement la dernière ligne de traitement vis-à-vis des souches plasmodiales résistantes aux autres antipaludiques. Mais leur avenir est fragile, ce qui relance l'intérêt de chercher de nouvelles substances et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

### **IV-5-1-Nouvelles molécules**

#### **Spiroindolones (NITD609) [238]**

Le NITD609 agit à faibles doses en bloquant plus rapidement que l'artésunate la synthèse protéique du parasite, avec une activité maximale aux stades schizontes intraérythrocytaires. Son action sur les formes jeunes est moins puissante que celle de l'artésunate.

L'obtention expérimentale de souches plasmodiales résistantes au NITD609 a été difficile, ce qui suggère que l'émergence de souches résistantes après introduction dans la pharmacopée serait probablement lente. Cette résistance, stable *in vitro*, concerne un gène codant pour un transporteur de cations ATP dépendant (PfATP4), différent des transporteurs de ce type déjà connus.

Le fonctionnement de ce transporteur est néanmoins mal connu, et le mécanisme d'action du NITD609 n'est donc pas encore élucidé.

Par voie orale ou intraveineuse, le NITD609 a une excellente biodisponibilité et des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques compatibles avec une prise orale quotidienne. À doses orales identiques, l'efficacité de cette molécule est supérieure à celle de la chloroquine, l'artésunate et la méfloquine.



Enfin les études de toxicité sont très encourageantes, suggérant une utilisation potentielle chez l'homme dans d'excellentes conditions.

### **Imidazolopiperazines (KAF156)**

KAF156 appartient à une nouvelle classe d'antipaludiques, les imidazolopiperazines, et est actuellement en développement.

Les imidazopyrazines inhibent le développement intracellulaire de multiples espèces de *Plasmodium* à chaque étape de l'infection chez l'hôte vertébré.

Les imidazopyrazines démontrent une puissante activité préventive, thérapeutique et de blocage de la transmission dans les modèles murins. Ils sont actifs contre les stades sanguins des principaux agents pathogènes humains *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*, et inhibent les hypnozoïtes du stade hépatique de *Plasmodium cynomolgi* parasite du singe. Les imidazopyrazines exercent leur effet en inhibant l'interaction avec le site de liaison à l'ATP de la phosphatidylinositol-4-OH kinase, altérant ainsi la distribution intracellulaire de la phosphatidylinositol-4-phosphate [239].

### **Aminoindoles (Genz668764)**

Les aminoindoles représentent une nouvelle classe de composés antipaludiques avec une bonne activité contre *Plasmodium falciparum* in vitro. L'activité in vitro contre *Plasmodium knowlesi* suggère que Genz-668764 pourrait également être actif comme schizontocide contre *Plasmodium vivax*.

Leur mécanisme d'action est inconnu. Les expériences sur la sélection in vitro de la résistance avec des composés représentatifs de la série n'ont pas pu identifier des mutants, même après neuf mois d'exposition au médicament. Ce résultat pourrait indiquer une capacité restreinte du parasite de générer des variations génétiques

viables pour contourner l'effet de ces inhibiteurs spécifiques, une vertu hautement souhaitable pour tout futur traitement antipaludique [240].

### **Aminopyrimidines (MMV390048)[241]**

Les composés de cette classe présentent une bonne biodisponibilité, une longue demi-vie et la capacité de guérir des souris infectées par *Plasmodium berghei* avec seulement une dose orale unique. Cette dernière propriété rend cette classe chimique très attrayante, car elle a le potentiel de délivrer des composés avec un profil thérapeutique à dose unique. MMV390048 est le composé le plus important de cette série, il est entré en phase I des essais en 2014 [242]. Les tentatives visant à identifier la cible intracellulaire responsable de ces effets antipaludiques sont en cours.

### **Endoperoxydes (OZ439)**

La recherche d'antipaludiques s'est concentré sur l'identification de nouveaux endoperoxydes qui sont synthétiquement maniable pour assurer un faible coût par rapport à l'artémisinine et ses dérivés.

Cette famille chimique affiche l'effet antipaludique le plus rapide par rapport à tous les antipaludiques connus. En effet, le traitement produit une clairance parasitaire rapide qui se traduit par un soulagement symptomatique immédiat chez le patient.

OZ439 est un dérivé ozonide (1,2,4-trioxolane) du premier peroxyde synthétique (OZ277) et a été approuvé pour l'utilisation comme antipaludique (Ranbaxy, Inde). La série OZ439 a une puissante activité antipaludique avec un profil pharmacocinétique et une efficacité supérieure par rapport à la série de OZ277 [243]. Les composés de la série OZ439 pourrait être potentiellement utilisé comme thérapie à dose unique [244].

### **Inhibiteurs de la Dihydrofolate reductase (P218)**

Les Inhibiteurs de la DHFR de nouvelle génération évitent les problèmes de résistance croisée avec les parasites DHFR-mutants résistants déjà existants. Le P218 a

été identifié comme un candidat-médicament. Cette molécule est un antipaludique puissant, sélectif, très efficace et ayant une bonne biodisponibilité par voie orale. Il inhibe de façon puissante la DHFR de *Plasmodium falciparum* que le parasite soit de phénotype sauvage ou mutant résistant. P218 dispose d'un mécanisme d'inhibition enzymatique différent de celui de la pyriméthamine. Cela pourrait retarder la sélection de la résistance et de faire du P218 un candidat intéressant pour le développement clinique [245].

### **Inhibiteurs du Cytochrome bc1 (ELQ-300)**

Le métabolisme mitochondrial semble être une bonne source de cibles antipaludiques et plusieurs tentatives ont été faites pour surmonter la résistance à l'atovaquone. ELQ-300 est un inhibiteur du cytochrome bc1, c'est un antipaludique puissant avec une stabilité métabolique élevée. Il affiche une excellente efficacité antipaludique contre les stades sanguins et les formes exo-érythrocytaires du parasite, y compris les stades hépatiques et ceux se déroulant chez le moustique [246]. Ces résultats offrent l'espoir d'un traitement efficace non seulement pour soigner et protéger les patients mais aussi pour bloquer la transmission, contribuant ainsi à l'éradication du paludisme.

### **Inhibiteurs de la Dihydroorotate deshydrogenase (DSM265)**

La DHODH est l'une des rares cibles antipaludiques validées présentant un rôle clé dans la biosynthèse de la pyrimidine [247].

Le screening biochimique en utilisant une enzyme PfDHODH recombinante a identifié la structure triazolopyrimidine comme un inhibiteur puissant de la croissance et de l'activité enzymatique du parasite.

L'optimisation des résultats initiaux, a abouti à l'identification de DSM265, une petite molécule de deuxième génération [248]. Cette molécule est un inhibiteur puissant de la PfDHODH avec une efficacité *in vivo* similaire à celle de la chloroquine. Les études pharmacocinétiques ont démontré une excellente biodisponibilité et une demi-vie longue. Ces caractéristiques ont concouru à la progression récente de ce candidat à la phase I des études cliniques.

### **8-Aminoquinolines (tafénoquine)**

La tafénoquine est un médicament intéressant pour le traitement de *Plasmodium vivax*. Il s'agit d'un analogue 8-aminoquinoléine de la primaquine, qui a démontré une activité contre les stades hépatiques de *Plasmodium vivax* plus précisément contre les hypnozoïtes [249]. Le principal avantage de la tafénoquine est que son profil pharmacocinétique permet un traitement à dose unique pour la prévention des récurrences du paludisme à *Plasmodium vivax*, par rapport au traitement de 14 jours prévu pour la primaquine.

Cependant, comme c'est le cas pour la primaquine, la tafénoquine provoque une hémolyse chez les individus qui ont une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

La Tafénoquine est actuellement étudié dans des essais cliniques en combinaison avec la chloroquine. Des données publiées récemment suggèrent que l'administration concomitante de ces deux médicaments antipaludiques ne semble pas faire objet d'interaction pharmacocinétiques ou de risque de sécurité [250].

### **IV-5-2- Autres perspectives thérapeutiques**

D'autres cibles thérapeutiques sont également en cours d'évaluation comme certaines protéines kinases plasmodiales ou certaines protéines de mérozoïtes impliquées dans l'invasion du globule rouge. Des molécules candidates inhibitrices de

la cytoadhérence parasitaires aux récepteurs CD36 sont aussi en cours d'évaluation comme le lévamisole [251].

Une nouvelle approche thérapeutique visant à réactiver les formes dormantes ou hypnozoïtes (observées chez *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*) avant de les neutraliser par les nombreuses molécules actives sur le parasite en multiplication est en cours d'étude. Un certain nombre d'inhibiteurs des histones méthylases ont été développés, notamment le TM2-115, qui à petites doses peut 'réveiller' de façon très efficace le parasite dormant. Ce nouveau modèle va donc rapidement permettre de valider cette nouvelle stratégie, dénommée « Wake & Kill » (éveiller et tuer) visant à éradiquer cette forme parasitaire silencieuse. Celle-ci échappait depuis plus d'un siècle à toute étude et à toute intervention thérapeutique [252].

Ces Inhibiteurs de l'histone méthyltransférase présenteraient de plus une activité antipaludique rapide contre tous les stades sanguins de *Plasmodium falciparum* [253].

Le développement de thérapeutiques adjuvantes aux traitements parasitocides est un nouvel axe de recherche pour essayer de diminuer la mortalité associée à l'accès grave. Les cibles de ces nouvelles thérapeutiques sont nombreuses et interviennent principalement dans le processus de coagulation (protéine C activé, activateur de la protéase ADAMTS 13) ou dans la préservation de l'intégrité de la barrière endothéliale (inhibiteur de l'angiotensine-2, érythropoïétine, monoxyde d'azote). Ces nouvelles stratégies sont actuellement en cours d'évaluation en zones d'endémie [254].

## V-Conclusion

Le paradoxe du paludisme est qu'il reste un fléau sanitaire planétaire alors qu'il est l'une des pathologies infectieuses les plus simples à la fois à prévenir, à diagnostiquer et à traiter en phase non compliquée. Le recul obtenu ces dernières décennies est le résultat de stratégies de lutte antipaludique, mais aussi la conséquence du développement dans la compréhension de certains mécanismes physiopathologiques.

L'artémisinine et ses dérivés sont actuellement les molécules de première ligne pour le traitement de l'accès palustre avec un avantage au traitement par l'artésunate intraveineux par rapport à la quinine dans l'accès palustre grave.

Etant donné que la résistance aux antipaludiques continue à progresser dans de nombreuses régions du monde, avec des répercussions sur la morbidité et la mortalité, il est essentiel d'utiliser de façon rationnelle les quelques médicaments efficaces qu'il nous reste afin de prolonger au maximum leur validité thérapeutique tout en continuant d'assurer aux personnes à risque un traitement sans danger, efficace et abordable. L'établissement de programme de surveillance des résistances aux antipaludiques permet une optimisation de leur utilisation.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie des accès graves et des mécanismes moléculaires de résistance du parasite permettrait l'identification de cibles thérapeutiques adaptées. Elle constitue un enjeu majeur dans la lutte contre ce fléau.

## Résumé :

**Titre :** Physiopathologie et Traitement du Paludisme : Données actuelles.

**Auteur :** Mrani Alaoui Amal

**Mots clé :** Paludisme-Physiopathologie-Traitement-Artésunate-organisation mondiale de la Santé

Le paludisme est une parasitose potentiellement mortelle qui, en 2013, a tué 584000 personnes pour la plupart d'origine africaine.

Au Maroc, des cas importés de l'étranger, principalement d'Afrique sub-saharienne, sont enregistrés chaque année. Ils sont dus principalement à *Plasmodium falciparum*. Cette espèce est la plus largement répandue à travers le monde, elle présente une large résistance aux antipaludiques et est responsable des formes cliniques les plus graves.

Tous les symptômes cliniques du paludisme sont la conséquence de l'infection des érythrocytes humains par les mérozoïtes. Le principal élément physiopathologique est la cytoadhérence des hématies parasitées médiée par la protéine PfEMP1.

La plupart des cas mortels, principalement dans les infections à *P. falciparum*, sont dus à l'anémie profonde ou à l'atteinte cérébrale.

La résistance aux antipaludéens est attestée pour *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium vivax*. Chez *Plasmodium falciparum*, elle a été observée vis-à-vis de presque tous les antipaludéens actuellement utilisés.

Afin de permettre un suivi épidémiologique mondial des résistances, une standardisation des méthodes d'évaluation a été établie par l'OMS.

L'utilisation des dérivés de l'artémisinine sous forme de combinaisons thérapeutiques dans la prise en charge du paludisme constitue un espoir d'alternative aux différentes chimiorésistances. Ces dérivés sont actuellement les molécules de première ligne pour le traitement de l'accès palustre avec un avantage au traitement par l'artésunate intraveineux par rapport à la quinine dans l'accès palustre grave.

Dans le but de préserver cet arsenal antipaludique, la recherche a été orientée vers l'identification de nouvelles molécules et de nouvelles cibles thérapeutiques.

## Abstract

**Title : Malaria Treatment: Current Data.**

**Author : Mrani Alaoui Amal**

**Keywords : Malaria-Pathophysiology-Treatment-Artesunate-World health organization**

Malaria is a potentially fatal parasitic disease that in 2013 killed 584 000 people for most of African origin.

In Morocco, cases imported from abroad, mainly in sub-Saharan Africa, are recorded each year. They are mainly due to *Plasmodium falciparum*. This species is the most widely widespread worldwide. It has a wide resistance to antimalarial drugs and is responsible for the most severe clinical forms.

All clinical symptoms of malaria are a consequence of the infection of human erythrocytes by merozoites. The main pathophysiological element is the cytoadhesion of parasitized erythrocytes mediated PfEMP1 protein.

Most fatal cases, mainly in *P. falciparum* infections are due to severe anemia or brain damage.

Antimalarial drug resistance is attested to *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* and *Plasmodium vivax*. It was observed with *Plasmodium falciparum*, against almost all currently used antimalarials.

To enable a global epidemiological monitoring of resistors, a standardization of evaluation methods was established by the World Health Organization.

The use of artemisinin derivatives in the form of combination therapy in malaria management is a hopeful alternative to the various chemoresistance. These derivatives are currently the first-line drugs for the treatment of malaria with an advantage to treatment with intravenous artesunate versus quinine in severe malaria.

In order to preserve this antimalarial arsenal research has been directed toward the identification of new molecules and new therapeutic targets.



## ملخص

العنوان: البيانات الحالية في فيزيوباثولوجية وعلاج الملاريا.

من طرف: مراني علوي آمال

الكلمات الأساسية: الملاريا - الفيزيوباثولوجية - العلاج - الارتيسونيت - المنظمة العالمية للصحة

الملاريا مرض طفيلي مميت أدى في عام 2013 إلى مقتل 584000 شخص معظمهم من أصل أفريقي.

تسجل كل عام في المغرب حالات مستوردة من الخارج، لا سيما من إفريقيا جنوب الصحراء ، راجعة أساسا إلى المتصورة المنجلية. وتعد المتصورة المنجلية أكثر الفصائل شيوعا ، تتميز بمقاومة واسعة على الأدوية المضادة للملاريا وهي المسؤولة عن الأشكال السريرية الأشد.

جميع الأعراض السريرية لمرض الملاريا هي نتيجة اجتياح الاقسام لكريات الدم الحمراء البشرية.

العنصر الفيزيوباثولوجي الرئيسي هو التصاق كريات الدم الحمراء المصابة بالبطانة الوعائية بواسطة

البروتين PfEMP1.

معظم حالات الوفاة، خاصة في الالتهابات المنجلية هي نتيجة لفقر الدم الشديد أو تلف في الدماغ.

شوهدت مقاومة العقاقير المضادة للملاريا مع المتصورة المنجلية، المتصورة الوبالية والمتصورة النشيطة. إذ تتمكن المتصورة المنجلية من مقاومة معظم الأدوية المستخدمة حاليا ضد هذا الوباء.

لتمكين الرصد الوبائي العالمي للمقاومات، قامت منظمة الصحة العالمية بتوحيد أساليب تقييمها.

يمكن استخدام مشتقات مادة الأرتيميسينين على شكل تركيبات علاجية من اجتناب المقاومات.

تعتبر حاليا هذه المشتقات كأدوية الخط الأول لعلاج الملاريا مع تفضيل الأرتيسونات على الكينين في

علاج الملاريا الحادة.

من أجل الحفاظ على هذه الأدوية المضادة للملاريا تتجه البحوث العلمية نحو تحديد مركبات وأهداف

علاجية جديدة.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] [http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cou\\_rs\\_01/01/2015](http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cou_rs_01/01/2015)
- [2] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>
- [3] World Health Organization (WHO) World Malaria Report 2014
- [4] <http://worldmalaria-report.org/map?color=658&circle=762> 01/01/2015
- [5] <http://worldmalaria-report.org/map?color=668&circle=670> 01/01/2015
- [6] Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies
- [7] Menard, R., *Medicine: knockout malaria vaccine?* Nature, 2005. 433(7022): p. 113-4.
- [8] Gentilini M., et al., *Le Paludisme. Médecine tropicale*, 1995. 5ème Edition: p. 91-95.
- [9] Good, M.F. and D.L. Doolan, *Malaria vaccine design: immunological considerations.* Immunity, 2010. 33(4): p. 555-66.
- [10] Beatrice Autino Yolanda Corbett Francesco Castelli and Donatella Taramelli, *Pathogenesis of Malaria in Tissues and Blood.* Mediterr J Hematol Infect Dis 2012, 4(1): e2012061, DOI 10.4084/MJHID.2012.061
- [11] <http://fr.slideshare.net/atelier-paludisme/rakotoarivony-s3?related=2>  
8/01/2015

- [12] [http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cou  
rs.pdf](http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cou<br/>rs.pdf) 8/01/2015
- [13] World Health Organization (WHO) World Malaria Report 2011.
- [14] Organisation Mondiale de la Santé (OMS) Directives pour le traitement du  
paludisme 2<sup>ème</sup> édition
- [15] Grau GE, Craig AG. Cerebral malaria pathogenesis: revisiting parasite and  
host contributions. *Future Microbiol.* 2012 Feb;7(2):291-302.
- [16] Virginie Laurent, et al. Paludisme grave d'importation de l'adulte. *Journal  
Européen des Urgences et de Réanimation* (2014)26, 97—104
- [17] Marchiafava F, Bignami A. *Sulle febbri malariche estivo-autunnali.* 1892.  
Rome: Loescher
- [18] Kyes S, Horrocks P, and Newbold C. Antigenic variation at the infected red  
cell surface in malaria. *Annu Rev Microbiol* 2001, 55: 673-707
- [19] Scherf A, Lopez-Rubio JJ, and Riviere L. Antigenic variation in *Plasmodium  
falciparum*. *Annu Rev Microbiol* 2008, 62: 445-470
- [20] Cox-Singh J, Hiu J, Lucas SB, Divis PC, Zulkarnaen M, Chandran P, et al.  
Severe malaria - A case of fatal *Plasmodium knowlesi* infection with post-  
mortem findings: A case report. *Malar J.* 2010;9:10.
- [21] Carvalho BO, Lopes SC, Nogueira PA, Orlandi PP, Bargieri DY,  
Blanco YC, et al. On the cytoadhesion of *Plasmodium vivax*-infected  
erythrocytes. *J Infect Dis.* 2010;202(4):638–647

- [22] Fatih FA, Siner A, Ahmed A, Woon LC, Craig AG, Singh B, et al. Cytoadherence and virulence The case of Plasmodium knowlesi malaria. *Malar J.* 2012;11(1):33.
- [23] Horrocks, P. et al. PfEMP1 expression is reduced on the surface of knobless Plasmodium falciparum infected erythrocytes. *J. Cell Sci.* 118, 2507–2518 (2005)
- [24] Langreth, S. G., Jensen, J. B., Reese, R. T. & Trager, W. Fine structure of human malaria in vitro. *J. Protozool.* 25, 443–452 (1978).
- [25] Gruenberg, J., Allred, D. R. & Sherman, I. W. Scanning electron microscope-analysis of the protrusions (knobs) present on the surface of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *J. Cell Biol.* 97, 795–802 (1983).
- [26] Taylor, D. W. et al. Localization of Plasmodium falciparum histidine-rich protein 1 in the erythrocyte skeleton under knobs. *Mol. Biochem. Parasitol.* 25, 165–174 (1987).
- [27] Kilejian, A., Rashid, M. A., Aikawa, M., Aji, T. & Yang, Y. F. Selective association of a fragment of the knob protein with spectrin, actin and the red cell membrane. *Mol. Biochem. Parasitol.* 44, 175–181 (1991)
- [28] Chishti, A. H., Andrabi, K. I., Derick, L. H., Palek, J. & Liu, S. C. Isolation of skeleton-associated knobs from human red blood cells infected with malaria parasite Plasmodium falciparum. *Mol. Biochem. Parasitol.* 52, 283–287 (1992).

- [29] Crabb, B. et al. Targeted gene disruption shows that knobs enable malaria-infected red cells to cytoadhere under physiological shear stress. *Cell* 89, 287–296 (1997)
- [30] Biggs, B. A., Kemp, D. J. & Brown, G. V. Subtelomeric chromosome deletions in field isolates of *Plasmodium falciparum* and their relationship to loss of cytoadherence in vitro. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86, 2428–2432 (1989).
- [31] Udomsangpetch, R., Aikawa, M., Berzins, K., Wahlgren, M. & Perlmann, P. Cytoadherence of knobless *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes and its inhibition by a human monoclonal antibody. *Nature* 338, 763–765 (1989).
- [32] Glenister, F. K., Coppel, R. L., Cowman, A. F., Mohandas, N. & Cooke, B. M. Contribution of parasite proteins to altered mechanical properties of malaria-infected red blood cells. *Blood* 99, 1060–1063 (2002).
- [33] Wickham, M. E. et al. Trafficking and assembly of the cytoadherence complex in *Plasmodium falciparum*-infected human erythrocytes. *EMBO J.* 20, 5636–5649 (2001).
- [34] Rug, M., Prescott, S. W., Fernandez, K. M., Cooke, B. M. & Cowman, A. F. The role of KAHRP domains in knob formation and cytoadherence of *P. falciparum*-infected human erythrocytes. *Blood* 108, 370–378 (2006).
- [35] Oh, S. S. et al. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 is anchored to the actin-spectrin junction and knob-associated histidine-rich protein in the erythrocyte skeleton. *Mol. Biochem. Parasitol.* 108, 237–247 (2000).

- [36] Waller, K. L., Cooke, B. M., Nunomura, W., Mohandas, N. & Coppel, R. L. Mapping the binding domains involved in the interaction between the *Plasmodium falciparum* knob-associated histidine-rich protein (KAHRP) and the cytoadherence ligand *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1). *J. Biol. Chem.* 274, 23808–23813 (1999).
- [37] Hora, R., Bridges, D. J., Craig, A. & Sharma, A. Erythrocytic casein kinase II regulates cytoadherence of *Plasmodium falciparum* infected red blood cells. *J. Biol. Chem.* 284, 6260–6269 (2009).
- [38] <http://www.pasteur.fr/recherche/RAR/RAR2004/ImmStr.html> 8/01/2015
- [39] Alexander G. Maier, Brian M. Cooke, Alan F. Cowman and Leann Tilley. Malaria parasite proteins that remodel the host erythrocyte. *Nature Reviews Microbiology* 7 341-354 (2009)
- [40] Chakravorty SJ, Hughes KR, Craig AG. Host response to cytoadherence in *Plasmodium falciparum*. *Biochem Soc Trans.* 2008;36(Pt 2):221–228.
- [41] Chilongola J, Balthazary S, Mpina M, Mhando M, Mbugi E. CD36 deficiency protects against malarial anaemia in children by reducing *Plasmodium falciparum*-infected red blood cell adherence to vascular endothelium. *Trop Med Int Health.* 2009;14(7):810–816.
- [42] Cojean S, Jafari-Guemouri S, Le Bras J, Durand R. Cytoadherence characteristics to endothelial receptors ICAM-1 and CD36 of *Plasmodium falciparum* populations from severe and uncomplicated malaria cases. *Parasite.* 2008;15(2):163–169.

- [43] Yipp BG, Anand S, Schollaardt T, Patel KD, Looareesuwan S, Ho M. Synergism of multiple adhesion molecules in mediating cytoadherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to microvascular endothelial cells under flow. *Blood*. 2000;96(6):2292–2298.
- [44] Gray C, McCormick C, Turner G, Craig A. ICAM-1 can Play a major role in mediating *P. falciparum* adhesion to endothelium under flow. *Mol Biochem Parasitol*. 2003;128(2):187–193.
- [45] Armah H, Dodoo AK, Wiredu EK, Stiles JK, Adjei AA, Gyasi RK, et al. High-level cerebellar expression of cytokines and adhesion molecules in fatal, paediatric, cerebral malaria. *Ann Trop Med Parasitol*. 2005;99(7):629–647.
- [46] Rug M, Prescott SW, Fernandez KM, Cooke BM, Cowman AF. The role of KAHRP domains in knob formation and cytoadherence of *P. falciparum*-infected human erythrocytes. *Blood*. 2006;108(1):370–378.
- [47] Marsh K, Marsh VM, Brown J, Whittle HC, Greenwood BM. *Plasmodium falciparum*: The behavior of clinical isolates in an in vitro model of infected red blood cell sequestration. *Exp Parasitol*. 1988;65(2):202–208.
- [48] Mayor A, Hafiz A, Bassat Q, Rovira-Vallbona E, Sanz S, Machevo S, et al. Association of severe malaria outcomes with platelet-mediated clumping and adhesion to a novel host receptor. *PLoS One*. 2011;6(4):e19422.
- [49] Fried M, Duffy PE. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science*. 1996;272(5267):1502–1504.

- [50] Salanti A, Resende M, Ditlev SB, Pinto VV, Dahlback M, Andersen G, et al. Several domains from VAR2CSA can induce *Plasmodium falciparum* adhesion-blocking antibodies. *Malar J.* 2010;9(1):11.
- [51] Salanti A, Staalsoe T, Lavstsen T, Jensen AT, Sowa MP, Arnot DE, et al. Selective up regulation of a single distinctly structured var gene in chondroitin sulphate A-adhering *Plasmodium falciparum* involved in pregnancy-associated malaria. *Mol Microbiol.* 2003;49(1):179–191.
- [52] Schofield L. Rational approaches to developing an anti-disease vaccine against malaria. *Microbes Infect.* 2007;9(6):784–791.
- [53] Alister G, Craig Mohd Fadzli, Mustaffa Khairul Pradeep R, Patil. Cytoadherence and Severe Malaria. *Malays J Med Sci.* Apr-Jun 2012; 19(2): 5-18
- [54] Rowe JA, Claessens A, Corrigan RA, and Arman M. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to human cells: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Expert Rev Mol Med* 2009, 11: e16.
- [55] Chen Q, Barragan A, Fernandez V, Sundström A, Schlichtherle M, Sahlén A, Carlson J, Datta S, and Wahlgren M. Identification of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1) as the rosetting ligand of the malaria parasite *P. falciparum*. *J Exp Med* 1998,187: 15-23.
- [56] Vogt, AM, Barragan A, Chen Q, Kironde F, Spillmann D, and Wahlgren M. Heparan sulfate on endothelial cells mediates the binding of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes via the DBL1alpha domain of PfEMP1. *Blood* 2003, 101: 2405-2411



- [57] Barragan, A, Kremsner PG, Wahlgren M, and Carlson J. Blood group A antigen is a coreceptor in Plasmodium falciparum rosetting. *Infect Immun* 2000,68: 2971-2975
- [58] Rowe, J A, Handel IG, Thera MA, Deans AM, Lyke KE, Koné A, Diallo DA, Raza A, Kai O, Marsh K, Plowe CV, Doumbo OK, and Moulds JM. Blood group O protects against severe Plasmodium falciparum malaria through the mechanism of reduced rosetting. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104: 17471-17476.
- [59] Udomsanpetch, R, Thanikkul K, Pukrittayakamee S, and White NJ. Rosette formation by Plasmodium vivax. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995, 89: 635-637.
- [60] Angus, BJ, Thanikkul K, Silamut K, White NJ, and Udomsangpetch R. Short report: Rosette formation in Plasmodium ovale infection. *Am J Trop Med Hyg* 1996, 55: 560-561.
- [61] Doumbo, OK, Thera MA, A. K. Koné AK, Raza A, Tempest LJ, Lyke KE, Plowe CV, and Rowe JA. High levels of Plasmodium falciparum rosetting in all clinical forms of severe malaria in African children. *Am J Trop Med Hyg* 2009, 81: 987-993.
- [62] Uyoga, S, Skorokhod OA, Opiyo M, Orori EN, Williams TN, Arese P, and Schwarzer E. Transfer of 4-hydroxynonenal from parasitized to non-parasitized erythrocytes in rosettes. Proposed role in severe malaria anemia. *Br J Haematol*. 2012.

- [63] Laurent V, Buffet P, Jauréguiberry S, Bruneel F. Physiopathologie du paludisme à *Plasmodium falciparum* : principaux mécanismes et avancées récentes. Lett Infectiol 2012 ; XXVII:222—6.
- [64] MAY HO AND NICHOLAS J. WHITE. Molecular mechanisms of cytoadherence in malaria. Am. J. Physiol.276 (Cell Physiol.45): C1231–C1242, 1999.
- [65] Urban, BC, Ing R, and Stevenson MM. Early interactions between blood-stage plasmodium parasites and the immune system. Curr Top Microbiol Immunol 2005, 297: 25-70
- [66] Stevenson, MM, and Riley EM. Innate immunity to malaria. Nat Rev Immunol 2004, 4: 169-180
- [67] Taramelli, D, Recalcati S, Basilico N, Olliaro P, and Cairo G. Macrophage preconditioning with synthetic malaria pigment reduces cytokine production via heme iron-dependent oxidative stress. Lab. Invest 2000, 80, 1-8
- [68] CLARK IA, COWDEN WB. The pathophysiology of falciparum malaria. Pharmacol Ther 2003 ; 99: 221-260
- [69] HUNT NH, GRAU GE. Cytokines: accelerators and brakes in the pathogenesis of cerebral malaria. Trends Immunol 2003 ; 9 : 491-9.
- [70] COOKE BM, WAHLGREN M, COPPEL RL. Falciparum malaria: sticking up, standing out and out-standing. Parasitol Today 2000 ;16 : 416-20.
- [71] RASTI N, WAHLGREN M, CHEN Q. Molecular aspects of malaria pathogenesis. FEMS Immunol Med Microbiol 2004 ; 41 : 9-26.

- [72] LOU J, LUCAS R, GRAU GE. Pathogenesis of cerebral malaria: recent experimental data and possible applications for humans. *Clin Microbiol Rev* 2001 ; 14 : 810-20.
- [73] MUNIZ-JUNQUEIRA MI, SANTOS-NETO LL, TOSTA CE. Influence of tumor necrosis factor- $\alpha$  on the ability of monocytes and lymphocytes to destroy intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* in vitro. *Cell Immunol* 2001 ; 208 : 73-9.
- [74] Clark I.A. Does endotoxin cause both the disease and parasite death in acute malaria and babesiosis? *Lancet*, 1978. 2(8080): 75-7.
- [75] Grau G.E, et al. Tumor necrosis factor and disease severity in children with *falciparum* malaria. *N Engl Med J*, 1989. 320(24): 1586-91.
- [76] Kwiatkowski D, et al. TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral, and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet*, 1990. 336(8725): 1201-4.
- [77] Kern P, et al. Elevated tumor necrosis factor alpha and inter-leukin-6 serum levels as markers for complicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Am Med J*, 1989. 87(2): 139-43.
- [78] Kwiatkowski D, et al. Tumour necrosis factor production in *Falciparum* malaria and its association with schizont rupture. *Clin Exp Immunol*, 1989. 77(3): 361-6.
- [79] Clark I.A, et al. TNF and *Plasmodium berghei* ANKA-induced cerebral malaria. *Immunol Lett*, 1990. 25(1-3): 195-8

- [80] Clark I.A, et al. Possible roles of tumor necrosis factor in the pathology of malaria. *Am Pathol J*, 1987. 129(1): 192-9.
- [81] van Hensbroek M.B, et al. The effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor on survival from childhood cerebral malaria. *J Infect Dis*, 1996. 174(5): 1091-7.
- [82] Calandra T and Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor: a counter-regulator of glucocorticoid action and critical mediator of septic shock. *Inflamm J*, 1995. 47(1-2): 39-51.
- [83] Lan H.Y, et al. TNF-alpha up-regulates renal MIF expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Mol Med*, 1997. 3(2): 136-44.
- [84] Rockett K.A, et al. In vivo induction of nitrite and nitrate by tumor necrosis factor, lymphotoxin, and interleukin-1: possible roles in malaria. *Infect Immun*, 1992. 60(9): 3725-30.
- [85] Rockett K, et al. Killing of *Plasmodium falciparum* in vitro by nitric oxide derivatives. *Infection and Immunity*, 1991. 59: 3280.
- [86] Perkins D.J and Kniss D.A. Tumor necrosis factor-alpha pro-motes sustained cyclooxygenase-2 expression: attenuation by dexamethasone and NSAIDs. *Prostaglandins*, 1997. 54(4): 727-43.
- [87] Schwartz J.E, et al. A phase I trial of recombinant tumor necrosis factor (rTNF) administered by continuous intravenous infusion in patients with disseminated malignancy. *Biotherapy*, 1989. 1(3): 207-14.
- [88] ÂNGULO I, FRESNO M. Cytokines in the pathogenesis of and protection against malaria. *Clin Diag Lab Immunol* 2002 ; 9 : 1145-52.

- [89] Patel SN, Lu Z, Ayi K, Serghides L, Gowda DC, et al. (2007) Disruption of CD36 impairs cytokine response to *Plasmodium falciparum* glycosylphosphatidylinositol and confers susceptibility to severe and fatal malaria in vivo. *J Immunol* 178: 3954–3961.
- [90] Krishnegowda G, Hajjar AM, Zhu J, Douglass EJ, Uematsu S, et al. (2005) Induction of proinflammatory responses in macrophages by the glycosylphosphatidylinositols of *Plasmodium falciparum*: cell signaling receptors, glycosylphosphatidylinositol (GPI) structural requirement, and regulation of GPI activity. *J Biol Chem* 280: 8606–8616
- [91] Schofield L, Hackett F (1993) Signal transduction in host cells by a glycosylphosphatidylinositol toxin of malaria parasites. *J Exp Med* 177: 145–153.
- [92] Schofield L, Hewitt MC, Evans K, Siomos MA, Seeberger PH (2002) Synthetic GPI as a candidate anti-toxic vaccine in a model of malaria. *Nature* 418: 785–789
- [93] Combes V, Coltel N, Alibert M, van Eck M, Raymond C, et al. (2005) ABCA1 gene deletion protects against cerebral malaria: potential pathogenic role of microparticles in neuropathology. *Am J Pathol* 166: 295–302
- [94] Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A (2009) Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost* 101: 439–451.
- [95] Coltel N, Combes V, Wassmer SC, Chimini G, Grau GE (2006) Cell vesiculation and immunopathology: implications in cerebral malaria. *Microbes Infect* 8: 2305–2316.

- [96] Combes V, Taylor TE, Juhan-Vague I, Mege JL, Mwenechanya J, et al. (2004) Circulating endothelial microparticles in malawian children with severe falciparum malaria complicated with coma. *J American Med Assoc* 291: 2542–2544.
- [97] Couper KN, Barnes T, Hafalla JCR, Combes V, Ryffel B, et al. (2010) Parasite-Derived Plasma Microparticles Contribute Significantly to Malaria Infection-Induced Inflammation through Potent Macrophage Stimulation. *PLoS Pathog* 6(1): e1000744.
- [98] Good MF, Xu H, Wykes M, Engwerda CR (2005) Development and regulation of cell-mediated immune responses to the blood stages of malaria: implications for vaccine research. *Annu Rev Immunol* 23: 69–99.
- [99] Nussenblatt V, Semba RD. Micronutrient malnutrition and the pathogenesis of malarial anemia. *Acta Trop*. 2002,82: 321-37
- [100] Dondorp AM, Pongponratn E, and White NJ. Reduced microcirculatory flow in severe falciparum malaria: pathophysiology and electron-microscopic pathology. *Acta Trop* 2004, 89: 309-317.
- [101] Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection and anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 1: 87-93
- [102] Pasvol G, Clough B, and Carlsson J. Malaria and red cell membrane. *Blood* 1992, 6: 183-92
- [103] Scherf A, Lopez-Rubio JJ, and Riviere L. Antigenic variation in *Plasmodium falciparum*. *Annu Rev Microbiol* 2008, 62: 445-470.

- [104] Skorokhod OA, Caione L, Marrocco T, Migliardi G, Barrera V, Arese P, Piacibello W, Schwarzer E. Inhibition of erythropoiesis in malaria anemia: role of hemozoin and hemozoin-generated 4-hydroxynonenal. *Blood*. 2010;116:4328-37.
- [105] Ghosh K, Ghosh K. Pathogenesis of anemia in malaria: a concise review. *Parasitol Res*. 2007; 101: 1463-9
- [106] Perkins DJ, Were T, Davenport GC, Kempaiah P, Hittner JB, Ong'echa JM. Severe malarial anemia: innate immunity and pathogenesis. *Int J Biol Sci*. 2011, 7: 1427-42
- [107] McDevitt MM, Xie J, Shanmugasundaram G, Griffith J, Liu A, McDonald C, Thuma P, Gordeuk VR, Metz CN, Mitchell R, Keefer J, David J, Leng L, Bucala R. A critical role for the host mediator macrophage migration inhibitory factor in the pathogenesis of malarial anaemia. *J Exp Med*. 2006; 203: 1185-96
- [108] Pradhan P. Malarial anaemia and nitric oxide induced megaloblastic anaemia: a review on the causes of malarial anaemia. *J Vector Borne Dis*. 2009; 46: 100-8
- [109] Chang KH, Tam M, Stevenson MM. Inappropriately low reticulocytosis in severe malarial anemia correlates with suppression in the development of late erythroid precursor. *Blood*. 2004; 103: 3727-35
- [110] Clark, I. A., Virelizier, J. -L., Carswell, E. A., & Wood, P. R. (1981). Possible importance of macrophage-derived mediators in acute malaria. *Infect Immun* 32, 1058 – 1066.

- [111] Clark, I. A., & Chaudhri, G. (1988b). Tumour necrosis factor may contribute to the anaemia of malaria by causing dyserythropoiesis and erythrophagocytosis. *Br J Haematol* 70, 99 – 103.
- [112] Taverne, J., Sheikh, N., Desouza, J. B., Playfair, J. H. L., Probert, L., & Kollias, J. (1994). Anaemia and resistance to malaria in transgenic mice expressing human tumour necrosis factor. *Immunology* 82, 397 – 403.
- [113] Miller, K. L., Silverman, P. H., Kullgren, B., & Mahlmann, L. J. (1989b). Tumor necrosis factor alpha and the anemia associated with murine malaria. *Infect Immun* 57, 1542 – 1546
- [114] Organisation mondiale de la Santé. Directives pour le traitement du paludisme 2<sup>ème</sup> édition (2011)
- [115] White NJ. 43 Malaria. *Manson's Tropical Infectious Diseases (Twenty-third Edition)* 2014, 532-600.
- [116] Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 1996, 30:263–299.
- [117] White NJ et al. Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated falciparum malaria. *American Journal of Medicine*, 1982, 73:564–572.
- [118] Supanaranond W et al. Disposition of oral quinine in acute falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 40:49–52.



- [119] Waller D et al. The pharmacokinetic properties of intramuscular quinine in Gambian children with severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990, 84:488–491.
- [120] White NJ. Optimal regimens of parenteral quinine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:462–464.
- [121] Silamut K et al. Binding of quinine to plasma proteins in falciparum malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1985, 34:681–686.
- [122] Silamut K et al. Alpha 1-acid glycoprotein (orosomuroid) and plasma protein binding of quinine in falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 32:311–315.
- [123] Mansor SM et al. Effect of Plasmodium falciparum malaria infection on the plasma concentration of alpha 1-acid glycoprotein and the binding of quinine in Malawian children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 32:317–321.
- [124] Phillips RE et al. Quinine pharmacokinetics and toxicity in pregnant and lactating women with falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1986, 21:677–683.
- [125] Hall AP et al. Human plasma and urine quinine levels following tablets, capsules, and intravenous infusion. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1973, 14:580–585.
- [126] Pukrittayakamee S et al. A study of the factors affecting the metabolic clearance of quinine in malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, 52:487–493.

- [127] Newton PN et al. Pharmacokinetics of quinine and 3-hydroxyquinine in severe falciparum malaria with acute renal failure. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 93:69–72.
- [128] Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Safety*, 2004, 27:25–61.
- [129] Bruce-Chwatt LJ. Quinine and the mystery of blackwater fever. *Acta Leidensia*, 1987, 55:181–196.
- [130] White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA. Quinine and quinidine: a comparison of EKG effects during the treatment of malaria. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1983, 5:173–175.
- [131] Boland ME, Roper SM, Henry JA. Complications of quinine poisoning. *lancet*, 1985, 1:384–385.
- [132] Pukrittayakamee S, et al. Adverse effect of rifampicin on quinine efficacy in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47:1509-1513.
- [133] M. ABINAN Kouacou Yannick Olivier Armand. Le paludisme aujourd’hui : thérapeutiques et perspectives vaccinales. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille
- [134] Basco L.K. et al . Molécules antipaludiques, mécanismes d’action, mécanismes de résistance, relations structure-activité des schizonticides sanguins. Paris : Masson, 1994, 364p.
- [135] Eckstein-Ludwig U et al. Artemisinin target the SERCA of Plasmodium falciparum. *nature*, 2003, 424:957–961.

- [136] Navaratnam V et al. Pharmacokinetics of artemisinin-type compounds. *Clinical Pharmacokinetics*, 2000, 39:255–270.
- [137] Ashton M, Nguyen DS, Nguyen VH, et al. Artemisinin kinetics and dynamics during oral and rectal treatment of uncomplicated malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1998, 63:482–493.
- [138] Ribeiro IR, Olliaro P. Safety of artemisinin and its derivatives. A review of published and unpublished clinical trials. *Médecine tropicale (Mars)*, 1998, 58(3 Suppl.):50–53.
- [139] Price R et al. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60:547–555.
- [140] Leonardi E et al. Severe allergic reactions to oral artesunate: a report of two cases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 95:182–183.
- [141] Ezzet F, Mull R, Karbwang J. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benf lumetol) in malaria patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 46:553–561.
- [142] Murphy SA et al. The disposition of intramuscular artemether in children with cerebral malaria; a preliminary study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:331–334.
- [143] Hien TT et al. Comparative pharmacokinetics of intramuscular artesunate and artemether in patients with severe falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:4234–4239.

- [144] Mithwani S et al. Population pharmacokinetics of artemether and dihydroartemisinin following single intramuscular dosing of artemether in African children with severe falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 57:146–152.
- [145] Brewer TG et al. Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, 88 (Suppl. 1):S33–36.
- [146] Bethell DB et al. Pharmacokinetics of oral artesunate in children with moderately severe Plasmodium falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:195–198.
- [147] Batty KT et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous vs oral artesunate in uncomplicated falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 45:123–129.
- [148] Newton PN et al. Antimalarial bioavailability and disposition of artesunate in acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000, 44:972–997.
- [149] Krishna S et al. Bioavailability and preliminary clinical efficacy of intrarectal artesunate in Ghanaian children with moderate malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45:509–516.
- [150] Ilett KF et al. The pharmacokinetic properties of intramuscular artesunate and rectal dihydroartemisinin in uncomplicated falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 53:23–30.

- [151] Newton PN et al. Comparison of oral artesunate and dihydroartemisinin antimalarial bioavailabilities in acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:1125–1127.
- [152] Le Bras et al. Les bases moléculaires de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* et ses différents profils. *Chiers Santé*, 1993, 3, 293-301.
- [153] Moreau S. et al. Intéractions de la chloroquine avec la ferriprotoporphyrine IX. Etude par résonance magnétique nucléaire. *Biochimie*, 1982, 64, 1015-1025.
- [154] Warhurst D. C. et al. Lysosomes and drugs resistance in malaria. *Lancet*, 2002, 360, 1527-1529.
- [155] Ridley R.G. Malaria : Dissecting chloroquine resistance. *Curr Biol*, 1998, 8, R346-R349.
- [156] Van Der Jagt D.L. et al. Comparison of protease from chloroquine sensitive and chloroquine resistant strains of *Plasmodium falciparum*. *Biochem Pharmacol*, 1987, 36, 3285-3291.
- [157] Dorn A. et al. An assessment of drug-haematin binding as mechanism for inhibition of haematin polymerization by quinolone antimalarials. *Biochem Pharmacol*, 1998, 55, 727-736.
- [158] Gustafsson LL et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1983, 15:471–479.

- [159] Walker O et al. Plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in children during and after chloroquine treatment for malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1983;16:701–705.
- [160] White NJ et al. Chloroquine treatment of severe malaria in children. Pharmacokinetics, toxicity, and new dosage recommendations. *New England Journal of Medicine*, 1988, 319:1493–1500.
- [161] Mnyika KS, Kihamia CM. Chloroquine-induced pruritus: its impact on chloroquine utilization in malaria control in Dar es Salaam. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1991, 94:27–31.
- [162] Riou B et al. Treatment of severe chloroquine poisoning. *New England Journal of Medicine*, 1988, 318:1–6.
- [163] Clemessy JL et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Critical Care Medicine*, 1996, 24:1189–1195.
- [164] Winstanley PA et al. The disposition of amodiaquine in Zambians and Nigerians with malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, 29:695–701.
- [165] Hatton CS et al. Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet*, 1986, 1:411–414.
- [166] Price R et al. Pharmacokinetics of mefloquine combined with artesunate in children with acute falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999, 43:341–346.

- [167] Slutsker LM et al. Mefloquine therapy for *Plasmodium falciparum* malaria in children under 5 years of age in Malawi: in vivo/in vitro efficacy and correlation of drug concentration with parasitological outcome. *bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1990, 68:53–59.
- [168] Karbwang J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mefloquine in Thai patients with acute *falciparum* malaria. *bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1991, 69:207–212.
- [169] Nosten F et al. Mefloquine pharmacokinetics and resistance in children with acute *falciparum* malaria. *british Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 31:556–559.
- [170] Svensson US et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of artemisinin and mefloquine enantiomers in patients with *falciparum* malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 58:339–351.
- [171] Gimenez F et al. Stereoselective pharmacokinetics of mefloquine in healthy Caucasians after multiple doses. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1994, 83:824–827.
- [172] Bourahla A et al. Stereoselective pharmacokinetics of mefloquine in young children. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 50:241–244.
- [173] Bem JL, Kerr L, Stuerchler D. Mefloquine prophylaxis: an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and convulsions. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 95:167–179.

- [174] ter Kuile FO et al. Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients. *bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1995, 73:631–642.
- [175] Phillips-Howard PA, ter Kuile FO. CNS adverse events associated with antimalarial agents. Fact or fiction? *Drug Safety*, 1995, 12:370–383.
- [176] Mai NTH et al. Post-malaria neurological syndrome. *lancet*, 1996, 348:917–921.
- [177] Supanaranond W et al. Lack of a significant adverse cardiovascular effect of combined quinine and mefloquine therapy for uncomplicated malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:694–696.
- [178] White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clinical Pharmacokinetics*, 1999, 37:105–125.
- [179] 50. van Vugt M et al. No evidence of cardiotoxicity during antimalarial treatment with artemether-lumefantrine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 61:964–967.
- [180] Yuvaniyama J. et al. Insights into antifolate resistance from malarial DHFR-TS structures. *Nature*, 2003, 10, 357-365.
- [181] Djaman Allico J. Evaluation de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* à différents antipaludiques et profil génétique des isolats correspondants. Université Paris XII-Val de Marne (2003).



- [182] Miller KD et al. Severe cutaneous reactions among American travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) for malaria prophylaxis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, 35:451–458.
- [183] Bjorkman A, Phillips-Howard PA. Adverse reactions to sulfa drugs: implications for malaria chemotherapy. *bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1991, 69:297–304.
- [184] Walker O et al. Plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in children during and after chloroquine treatment for malaria. *british Journal of Clinical Pharmacology*, 1983;16:701–705.
- [185] Helsby NA et al. The pharmacokinetics and activation of proguanil in man: consequences of variability in drug metabolism. *british Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, 30:593–598.
- [186] Kaneko A et al. Proguanil disposition and toxicity in malaria patients from Vanuatu with high frequencies of CYP2C19 mutations. *Pharmacogenetics*, 1999, 9:317–326.
- [187] Wattanagoon Y et al. Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in healthy subjects. *british Journal of Clinical Pharmacology*, 1987, 24:775–780.
- [188] Hussein Z et al. Population pharmacokinetics of proguanil in patients with acute *P. falciparum* malaria after combined therapy with atovaquone. *british Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 42:589–597.

- [189] Wangboonskul J et al. Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in pregnancy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1993, 44:247–251.
- [190] McGready R et al. Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of proguanil to cycloguanil. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 59:553–557.
- [191] Veenendaal JR, Edstein MD, Rieckmann KH. Pharmacokinetics of chlorproguanil in man after a single oral dose of Lapudrine. *Chemotherapy*, 1988, 34:275–283.
- [192] McGready R et al. The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 59:545–552.
- [193] Sabchareon A et al. Efficacy and pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in children with multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:201–206.
- [194] Newton PN et al. The Pharmacokinetics of oral doxycycline during combination treatment of severe falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49:1622–1625.
- [195] Baird JK, Rieckmann KH. Can primaquine therapy for vivax malaria be improved? *Trends Parasitol* 2003;19(3):115–20.
- [196] Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis* 2004;39(1):1336–45.

- [197] Baird JK, Fryauff DJ, Hoffman SL. Primaquine for prevention of malaria in travellers. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1659–67
- [198] Boulard Y, Landau I, Miltgen F, Ellis DS, Peters W. The chemotherapy of rodent malaria. XXXIV. Causal prophylaxis part III: ultrastructural changes induced in exo-erythrocytic schizontes of *Plasmodium yoelii yoelii* by primaquine. *Ann Trop Med Parasitol* 1983;77:555–68.
- [199] Warhurst DC. Why are primaquine and other 8-aminoquinolines particularly effective against the mature gametocytes and the hypnozoites of malaria ? *Ann Trop Med Parasitol* 1984;78:165.
- [200] Brueckner RP, Coster T, Wesche DL, Shmuklarsky M, Schuster BG. Prophylaxis of *Plasmodium falciparum* infection in a human challenge model with WR 238605, a new 8-aminoquinoline antimalarial. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(5):1293–4.
- [201] Mihaly GW et al. Pharmacokinetics of primaquine in man: identification of the carboxylic acid derivative as a major plasma metabolite. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1984, 17:441–446.
- [202] Chan TK, Todd D, Tso SC. Drug-induced haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *British Medical Journal*, 1976, 2:1227–1229.
- [203] Gamo FJ. Antimalarial drug resistance: new treatments options for *Plasmodium*, *Drug Discov Today: Technol* (2014)
- [204] Le Bras J., Musset L., Clain J. Les résistances aux médicaments antipaludiques. *Médecine et maladies infectieuses* 36 (2006) 401–40

- [205] Winstanley PA et al. The disposition of oral and intramuscular pyrimethamine/sulphadoxine in Kenyan children with high parasitaemia but clinically non-severe falciparum malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1992, 33:143–148.
- [206] Wellems T, Plowe CV. Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis* 2001;184:770–6.
- [207] Djimde A, Doumbo OK, Cortese JF, Kayentao K, Doumbo S, Diourté Y, et al. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. *N Engl J Med* 2001;344:257–63.
- [208] Durand R, Jafari S, Vauzelle J, Delabre JF, Jesic Z, Le Bras J. Analysis of pfcrt point mutations and chloroquine susceptibility in isolates of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 2001;114:95–102
- [209] Sidhu ABS, Verdier-Pinard D, Fidock DA. 2002. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria parasites conferred by pfcrt mutations. *Science*, 298: 210-213.
- [210] Duraisingh MT, Jones P, Sambou I, von Seidlein L, Pinder M, Warhurst DC. 2000. The tyrosine-86 allele of the pfmdr1 gene of *Plasmodium falciparum* is associated with increased sensitivity to the anti-malarials mefloquine and artemisinin. *Mol Biochem Parasitol*, 108: 13-23.
- [211] Babiker HA, Pringle SJ, Abdel-Muhsin A, Mackinnon M, Hunt P, Walliker D. 2001. High-level chloroquine resistance in Sudanese isolates of *Plasmodium falciparum* is associated with mutations in the chloroquine resistance transporter gene pfcrt and the multidrug resistance gene pfmdr1. *J Infect Dis*, 183: 1535-1538.

- [212] Reed MB, Saliba KJ, Caruana SR, Kirk K, Cowman AF. 2000. Pgh1 modulates sensitivity and resistance to multiple antimalarials in *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 403: 906-909.
- [213] Lise Musset. Contribution à l'étude de la résistance de *Plasmodium falciparum* à l'atovaquone-proguanil. Medication. Université René Descartes Paris V
- [214] Basco LK, Eldin de Pécoulas P, Wilson C, Le Bras J, Mazabraud A. Point mutation in the dihydrofolate reductase gene as the molecular basis for pyrimethamine and cycloguanil resistance in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1995;69:135–8
- [215] Nzila-Mouda A, Mberu EK, Sibley CH, Plowe CV, Winstanley PA, Watkins WM. Kenyan *Plasmodium falciparum* field isolates: correlation between pyrimethamine and chlorocycloguanil activity in vitro and point mutations in the dihydrofolate reductase domain. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:164–9.
- [216] Sirawaraporn W, Sathitkul S, Sirawaraporn R, Yuthavong Y, Santi DV. Antifolate-resistant mutants of *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase. *Proc Nat Acad Sci USA* 1997;94:1124–9.
- [217] Looareesuwan S, Viravan C, Webster HK, Kyle DE, Hutchinson DB, Canfield CJ. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:62–6

- [218] WHO. Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs: report on global monitoring: 1996-2004. Geneva: World Health Organisation; 2005. WHO/HTM/MAL/2005.1103.
- [219] World health organization. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. (2009).
- [220] Stepniewska K et al. (2004). In vivo assessment of drug efficacy against *Plasmodium falciparum* malaria: duration of follow-up. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48:4271–4280.
- [221] Greenwood B. 2002. The molecular epidemiology of malaria. *Trop Med Int Health*, 7: 1012-1021
- [222] Pradines B. et al. La résistance aux antipaludiques. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES*- N°422 MAI 2010
- [223] Organisation mondiale de la Santé L'UTILISATION DES ANTIPALUDIQUES Rapport d'une consultation informelle de l'OMS (2001).
- [224] White N. Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 1999, B(354):739–749.
- [225] White NJ. Delaying antimalarial drug resistance with combination therapy. *Parassitologia*, 1999, 41:301–308.
- [226] White NJ, Olliaro PL. Strategies for the prevention of antimalarial drug resistance: rationale for combination therapy for malaria. *Parasitology Today*, 1996, 12(10):399–401.

- [227] The use of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs: report of a joint CTD/DMP/TDR informal consultation. Geneva, World Health Organization, 1998 (unpublished document WHO/MAL/98.1086)
- [228] Price RN et al. Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet*, 1996, 347:1654–1658.
- [229] Price RN et al. Artesunate–mefloquine treatment of 1967 patients with multi-drug resistant falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:574–577.
- [230] White NJ. Minireview: assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41(7):1413–1422.
- [231] WHO, Informal consultation on the neurological investigations required for patients treated with artemisinin compounds and derivatives. Geneva, World Health Organization, 1998.
- [232] Brockman A et al. Plasmodium falciparum antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thailand during five years of extensive use of artesunate-mefloquine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94:537–544.
- [233] Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 4

- [234] Kanya MR, Yeka A, Bukirwa H, Lujemwa M, Rwakimari JB, Staedke SG, et al. Artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperaquine for treatment of malaria: a randomized trial. *PLoS Clinical Trials* 2007; Vol. 2, issue 5:e20.
- [235] Yeka A, Banek K, Bakyaite N, Staedke SG, Kanya MR, Talisuna A, et al. Artemisinin versus nonartemisinin combination therapy for uncomplicated malaria: randomized clinical trials from four sites in Uganda. *PLoS Medicine* 2005; Vol. 2, issue 7:e190.
- [236] Kurth F, Pongratz P, Belard S, Mordmuller B, Kremsner PG, Ramharter M. In vitro activity of pyronaridine against *Plasmodium falciparum* and comparative evaluation of anti-malarial drug susceptibility assays. *Malar J* 2009; 8: 79
- [237] Ramharter M, Kurth F, Schreier AC, et al. Fixed-dose pyronaridine-artesunate combination for treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in pediatric patients in Gabon. *J Infect Dis* 2008; 198: 911–19
- [238] Wells TN. Is the tide turning for new malaria medicines? *Science* 2010; 329:1153
- [239] McNamara CW, et al. Targeting *Plasmodium* PI(4)K to eliminate malaria. *Nature* 2013; 504:248–53. This paper describes validation of phosphoinositol 4 kinase as a new antimalarial target.
- [240] Barker RH, et al. Aminoindoles, a novel scaffold with potent activity against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:2612–22.



- [241] Paquet T, et al. Antimalarial aminothiazoles and aminopyridines from phenotypic whole-cell screening of a SoftFocus((R)) library. *Future Med Chem* 2012;4:2265–77.
- [242] Nordling L. Made in Africa. *Nat Med* 2013;19:803–6.
- [243] Wang X, et al. Comparative antimalarial activities and ADME profiles of ozonides (1,2,4-trioxolanes) OZ277, OZ439, and their 1,2-dioxolane, 1,2,4-trioxane, and 1,2,4,5-tetraoxane isosteres. *J Med Chem* 2013;56:2547–55.
- [244] Charman SA, et al. Synthetic ozonide drug candidate OZ439 offers new hope for a single-dose cure of uncomplicated malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:4400–5.
- [245] Yuthavong Y, et al. Malarial dihydrofolate reductase as a paradigm for drug development against a resistance-compromised target. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:16823–28. This paper is a great example of how target-based drug discovery can work
- [246] Nilsen A, et al. Quinolone-3-diarylethers: a new class of antimalarial drug. *Sci Transl Med* 2013;5:177ra37. This paper describes profile of a mitochondrial electron transport chain inhibitor as pre-clinical candidate.
- [247] Painter HJ, et al. Specific role of mitochondrial electron transport in blood-stage *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2007;446:88–91

- [248] Coteron JM, et al. Structure-guided lead optimization of triazolopyrimidine-ring substituents identifies potent Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase inhibitors with clinical candidate potential. *J Med Chem* 2011;54:5540–61.
- [249] Crockett M, Kain KC. Tafenoquine: a promising new antimalarial agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:705–15.
- [250] Miller AK, et al. Pharmacokinetic interactions and safety evaluations of coadministered tafenoquine and chloroquine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:858–67
- [251] Miller LH, Ackerman HC, Su XZ, Wellems TE. Malaria biology and disease pathogenesis: insights for new treatments. *Nat Med* 2013;19:156—67.
- [252] Dembélé L, Franetich JF, Lorthiois A, et al. *Nat Med*. 2014;20(3):307-12.
- [253] Nicholas A, Malmquist et al. Small-molecule histone methyltransferase inhibitors display rapid antimalarial activity against all blood stage forms in Plasmodium falciparum. *Proceedings of the National academy of sciences (PNAS)*, 2012 vol. 109, N°41
- [254] Gay F, Zougbedé S, N'Dilimabaka N, Rebollo A, Mazier D, Moreno A. Cerebral malaria: what is known and what is on research. *Rev Neurol (Paris)* 2012;168:239—56.

## ***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 humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرياض -

**قسم الصيدلي**

بسم الله الرحمن الرحيم

وأعسى بالله العظيم

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

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 16

سنة: 2015

## البيانات الحالية في فيزيوباثولوجية وعلاج الملاريا

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**الآنسة : مراني علوي آمال**

المزودة في : 27 غشت 1989 بالرباط

صيدلانية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الملاريا - الفيزيوباثولوجية - العلاج - الارتيسونيت - المنظمة العالمية للصحة.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : الشرقي حيمر

أستاذ في طب الإنعاش التخدير

مشرف

السيد : بدر الدين لميموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيد : أحمد بنانا

أعضاء

أستاذ مبرز في التدبير الصيدلي و المعلوماتي

السيد : جواد الحارثي

أستاذ مبرز في الكيمياء الطبية

السيد : كريم سباعي إدريسي

أستاذ مبرز في الطب المجتمعي