

ANNEE 2025

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Louise Amitrano

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2025

Paludisme au Bénin : actualités et perspectives d'évolution dans le pays

Présidente : Mme Nidia Alvarez Rueda, Maître de conférences, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : M Fabrice Pagniez, Maître de conférences, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Membre du jury : Mme Emmanuelle Popp, pharmacien d'officine

Serment de Galien

Je jure,

En présence des maîtres de la faculté
Et de mes condisciples :
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, dans l'intérêt de la santé publique,
Ma profession avec conscience
Et de respecter non seulement la législation en vigueur,
Mais aussi les règles de l'honneur,
De la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité
Et mes devoirs envers le malade
Et sa dignité humaine ; en aucun
Cas, je ne consentirai à utiliser
Mes connaissances et mon état pour
Corrompre les mœurs et favoriser
Des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime
Si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et
Méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Je remercie Monsieur Pagniez pour m'avoir encadrée tout au long de la rédaction de cette thèse.

Je remercie Madame Alvarez Rueda pour m'avoir fait l'honneur de présider à ma soutenance.

Je remercie Emma pour avoir accepté d'être membre de mon jury et pour tous les bons moments partagés à la Réunion.

Je remercie le Docteur Nouwakpo, pédiatre du CHD, pour m'avoir accueillie dans son service et montrée une partie de son métier.

Je remercie le Docteur Adande Kinti, pharmacienne du CHD, pour m'avoir aiguillée dans mes recherches sur place.

Je remercie Monsieur Nazih et Madame More pour m'avoir permis d'effectuer mon stage d'été de cinquième année dans le CHD du Zou et de Collines au Bénin et d'avoir grandement facilité toutes les démarches.

Je remercie ma famille, mes parents, grands-parents, oncles et tantes qui m'ont toujours soutenue.

Je remercie ma grande sœur Margot et mon petit frère Antoine pour tout le soutien.

Je remercie mes amis rencontrés à la faculté, Adriana, Clément, Téodora, Valentine, Julie Céline, Nicolas, Nazira et Maéva et mon amie d'enfance Jaya.

Je remercie ma co-externe Anne qui m'a épaulée pendant toute l'aventure sur place.

Tables des matières

| | |
|---|----|
| Serment de Galien | 2 |
| Remerciements | 3 |
| Tables des matières | 4 |
| Tables des illustrations | 7 |
| Tables des tableaux | 8 |
| Tables des annexes | 9 |
| Liste des abréviations | 10 |
| Introduction | 12 |
| I. Le Bénin | 14 |
| 1. Situation géographique, environnementale et climatique | 14 |
| 2. Situation démographique | 14 |
| 3. Situation politique | 15 |
| a. Politique intérieure | 15 |
| b. Politique étrangère | 16 |
| 4. Situation socio-économique | 16 |
| 5. Education de la population | 17 |
| 6. Situation sanitaire | 17 |
| 7. Accès aux soins | 18 |
| II. Le paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i> au Bénin | 20 |
| 1. Epidémiologie | 20 |
| a. Epidémiologie dans le monde | 20 |
| b. Epidémiologie en région africaine et au Bénin | 21 |
| 2. Agent infectieux | 21 |
| 3. Mode de transmission | 22 |
| a. Transmission vectorielle | 22 |
| b. Transmission materno-foetale | 25 |
| c. Transmission par voie sanguine | 26 |
| 4. Cycle du parasite | 26 |
| a. Généralités | 26 |
| b. Cycle dans l'anophèle : la phase sexuée | 26 |
| c. Cycle dans l'être humain : la phase asexuée | 27 |
| 5. Les signes cliniques | 30 |
| a. Généralités | 30 |
| b. Mécanismes physiopathologiques | 31 |
| c. Symptômes caractéristiques | 31 |
| d. Complications | 32 |

| | |
|--|----|
| 6. Les signes biologiques | 32 |
| a. Perturbations biologiques principales | 32 |
| a.1. L'anémie | 32 |
| a.2. L'ictère | 33 |
| b. Autres perturbations biologiques | 34 |
| 7. Facteurs de risque | 34 |
| a. Les femmes enceintes | 34 |
| b. Les infections au VIH | 35 |
| c. Les enfants de moins de cinq ans | 36 |
| d. Les drépanocytaires | 37 |
| e. Les sujets neufs | 37 |
| f. Les populations mal desservies | 38 |
| g. La malnutrition | 38 |
| 7. Diagnostic | 39 |
| a. Généralités | 39 |
| b. Test de diagnostic rapide | 39 |
| c. Examens microscopiques | 41 |
| c.1. Goutte épaisse | 41 |
| c.2. Frottis sanguin ou frottis mince | 41 |
| d. Détection moléculaire par amplification en chaîne par polymérase (PCR) | 41 |
| 8. Prise en charge | 42 |
| a. Généralités | 42 |
| b. Traitements spécifiques | 43 |
| b.1. Paludisme simple | 43 |
| b.2. Paludisme grave | 45 |
| c. Traitements de soutien | 47 |
| d. Visite de suivi | 48 |
| 9. Prévention | 49 |
| a. Chimio prophylaxie | 49 |
| a.1. Généralités | 49 |
| a.2. Traitements chimio prophylactiques disponibles | 50 |
| b. Méthodes mécaniques et physico-chimiques de lutte contre le vecteur | 54 |
| b.1. Généralités | 54 |
| b.2. Répulsifs disponibles | 55 |
| III. Prise en charge du paludisme au service pédiatrique du Centre Hospitalier Départemental du Zou et des Collines, Bénin | 56 |
| 1. Centre Hospitalier Départemental du Zou et des Collines, Bénin | 56 |
| 2. Service de pédiatrie | 56 |
| a. Généralités | 56 |

| | |
|---|----|
| b. Les urgences | 57 |
| c. Néonatalogie | 58 |
| d. Pédiatrie générale | 58 |
| e. Malnutrition | 59 |
| f. Les consultations | 59 |
| g. Pharmacie pédiatrique | 59 |
| 3. Enquête sur le paludisme dans le service pédiatrique | 60 |
| a. Généralités | 60 |
| b. Profil de l'enfant hospitalisé | 60 |
| c. Traitement mis en place | 63 |
| d. Conditions de prise en charge | 63 |
| IV. Evolution du paludisme au Bénin | 65 |
| 1. Résistances aux traitements | 65 |
| a. Généralités | 65 |
| b. Résistance partielle aux dérivés de l'artémisinine | 66 |
| c. Enjeux pour faire face à l'émergence des résistances aux traitements | 68 |
| 2. Résistances à la chimioprophylaxie | 68 |
| a. Généralités | 68 |
| b. Résistances selon les molécules chimioprophylactiques utilisées au Bénin | 68 |
| 3. Résistances de l'anophèle aux répulsifs | 72 |
| a. Généralités | 72 |
| b. Résistances selon le répulsif utilisé efficace sur l'anophèle | 72 |
| c. Enjeux pour faire face à l'émergence des résistances aux répulsifs | 74 |
| 4. Efficacité des tests rapides de diagnostic menacée | 75 |
| 5. L'émergence de <i>Anopheles stephensi</i> | 75 |
| 6. Vaccination contre le paludisme | 76 |
| a. Généralités | 76 |
| b. Efficacité | 77 |
| c. Recommandations et schéma vaccinal | 78 |
| d. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre indications | 78 |
| e. Objectifs mondiaux | 79 |
| f. Objectifs au Bénin | 79 |
| 6. Dérèglement climatique | 80 |
| a. Généralités | 80 |
| b. Impact du dérèglement climatique sur le paludisme | 80 |
| Conclusion | 81 |
| Bibliographie | 82 |
| Annexes | 91 |

Tables des illustrations

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Pyramide des âges au Bénin en 2023 | 15 |
| Figure 2 : Cycle de vie du moustique anophèle | 24 |
| Figure 3 : Cycle de vie de <i>Plasmodium falciparum</i> (1) | 28 |
| Figure 4 : Cycle de vie de <i>Plasmodium falciparum</i> (2) | 29 |
| Figure 5 : Carte du Bénin indiquant la ville d'Abomey | 56 |
| Figure 6 : Evolution de la masse parasitaire dans le corps à la suite d'une administration d'ACT | 67 |
| Figure 7 : Identifications de <i>Anopheles stephensi</i> en Afrique de l'ouest et au Moyen-Orient | 76 |

Tables des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Tableau récapitulatif des deux médicaments recommandés au Bénin pour la prise en charge d'un paludisme simple à <i>Plasmodium falciparum</i> | 43 |
| Tableau 2 : Tableau récapitulatif des médicaments recommandés au Bénin pour la prise en charge d'un paludisme grave à <i>Plasmodium falciparum</i> | 45 |
| Tableau 3 : Tableau récapitulatif de la prise en charge symptomatique du paludisme | 47 |
| Tableau 4 : Tableau récapitulatif de la chimioprophylaxie antipaludéenne disponible au Bénin pour la femme enceinte, les enfants éligibles et le sujet drépanocytaire | 50 |
| Tableau 5 : Tableau récapitulatif de la chimioprophylaxie antipaludéenne disponible en France pour les voyageurs non immuns se rendant au Bénin | 52 |
| Tableau 6 : Tableau récapitulatif des répulsifs efficaces sur l'anophèle issu du tableau des répulsifs remis aux voyageurs par le CHU de Nantes | 55 |
| Tableau 7 : Âges des enfants de l'enquête | 60 |
| Tableau 8 : Classification des malades | 61 |
| Tableau 9 : Délai de prise en charge | 63 |
| Tableau 10 : Issue de la prise en charge | 63 |
| Tableau 11 : Tableau évoquant les résistances rapportées concernant les molécules chimioprophylactiques utilisées au Bénin | 68 |
| Tableau 12 : Tableau évoquant les résistances rapportées concernant les molécules répulsifs contre l'anophèle | 73 |

Tables des annexes

| | |
|------------------------------------|----|
| Annexe 1 : Autorisation d'enquête | 91 |
| Annexe 2 : Questionnaire d'enquête | 92 |

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique
AL : artéméther luméfantrine
AP : artésunate pyronaridine
APGAR : apparence, pouls, grimace, activité, respiration
AQ : amodiaquine
ARN : acide ribonucléique
ATP : adénosine triphosphate
CD4 : cluster de différenciation 4
CDC : centers for disease control
CFA : franc de la communauté africaine
CHD : centre hospitalier départemental
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
CNHU : centre national hospitalier universitaire
CSP : protéine circumsporozoïte
CTA/ACT : combinaison thérapeutique à base de dérivés de l'artémisinine
DHFR : dihydrofolate réductase
DHPS : dihydroptéroate synthase
EVDI : éveil, voix, douleur, inconscience
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
GE : goutte épaisse
Hb : hémoglobine
Ig : immunoglobuline
IMC : indice de masse corporelle
IPT : indice poids total
KDR : knockdown resistance
MAM : malnutrition aiguë modérée
MAS : malnutrition aiguë sévère
MC : malnutrition chronique
MNT : maladies non transmissibles
MVIP : programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique
NK : natural killer
OMS : organisation mondiale de la santé
PC : paludisme congénital
PCI : paludisme congénital infestation
PCM : paludisme congénital maladie
PCR : réaction de polymérase en chaîne
PEV : programme élargi de vaccination
Pf-CRT : transporteur de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine

Pf-HRP : protéine riche en histidine du *Plasmodium falciparum*
Pf-LDH : lactase déshydrogénase du *Plasmodium falciparum*
Pf-MDR : multidrug resistance de *Plasmodium falciparum*
PIB : produit intérieur brut
SoBAPS : société béninoise d'approvisionnement en produits de santé
SP : sulfadoxine pyriméthamine
TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TDR : test de diagnostic rapide
TNF : facteur de nécrose tumorale
UNESCO : organisation des nations unies pour l'éducation, la science et la culture
UNICEF : fonds des nations unies pour l'enfance
USD : united states dollar
VGM : volume globulaire moyen
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Au cours de mon cursus universitaire et plus particulièrement durant mon année en externat de pharmacie, j'ai eu l'opportunité d'effectuer mon stage d'été de trois mois dans le centre hospitalier départemental du Zou et des Collines, dans la ville d'Abomey au Bénin. Ce stage fut une véritable expérience professionnelle enrichissante et a élargi mon apprentissage vers des maladies que nous ne rencontrons que très rarement en France métropolitaine. Effectuant mon stage dans le service de la pédiatrie, une maladie fréquemment responsable de l'hospitalisation des enfants était le paludisme.

Le paludisme est une maladie à transmission vectorielle qui sévit dans plusieurs régions du monde, notamment tropicales, et donc au Bénin. Pour faire face à cette propagation parasitaire, le Bénin établit un programme national de lutte contre le paludisme. Pour la rédaction de cette thèse, je me suis appuyée sur le programme paru en 2020. Ce programme détaille les recommandations de prise en charge curative et préventive de la maladie. Ces recommandations doivent s'aligner avec les objectifs de l'organisation mondiale de la santé (OMS) qui visent à une baisse significative de la maladie sur le territoire béninois d'ici 2030 aboutissant ainsi à une prévalence très faible.

Face à l'ampleur de cette maladie pesant sur la population locale béninoise, j'ai eu l'opportunité, avec l'autorisation du directeur du centre hospitalier départemental du Zou et des Collines, de mener une enquête sur une période de sept jours. Cette enquête correspond à une étude de dossiers d'enfants impaludés hospitalisés. Cette étude a permis d'identifier le profil des enfants infectés et nécessitant une hospitalisation, ainsi que leur prise en charge au sein de ce centre de santé de référence régionale.

L'évolution de la propagation du paludisme dans le pays peut être relativement contrôlée par les politiques internationales, avec l'OMS, et nationales, avec l'élaboration du programme de lutte. Cependant, de nouvelles résistances aux traitements curatifs, chimioprophylactiques et répulsifs et la baisse d'efficacité des tests de diagnostic peuvent potentiellement menacer une perte de contrôle de la propagation de la maladie. De plus, l'émergence d'un nouveau moustique vecteur plus résistant peut s'avérer un défi supplémentaire à la lutte et l'éradication de la maladie dans le pays. Un nouveau vaccin antipaludéen implanté dans la stratégie de lutte au Bénin depuis 2024 représente cependant déjà un véritable espoir quant à la baisse de la morbi-mortalité de la maladie, notamment chez les enfants.

Pour la rédaction de cette thèse, j'ai donc choisi de faire une partie de présentation du pays afin de mieux connaître sa situation et donc de mieux appréhender ses défis en termes de santé et de gestion de la maladie. Dans une seconde partie seront détaillés la

maladie du paludisme, ses moyens diagnostiques et sa prise en charge curative et préventive. Puis, une troisième partie permettra de présenter les résultats de mon enquête effectuée au CHD afin d'avoir un exemple de la réalité de la maladie dans un service de pédiatrie dans les régions béninoises du Zou et des Collines. Pour finir, la quatrième et dernière partie de cette thèse décrira les nouveaux défis et espoirs auxquels est confronté le Bénin afin d'optimiser son programme de lutte contre la maladie.

I. Le Bénin

1. Situation géographique, environnementale et climatique

Anciennement connu sous le nom du royaume du Dahomey jusqu'en 1975, le Bénin est un pays d'Afrique de l'ouest bordé par le Togo à l'ouest, le Burkina Faso au nord-ouest, le Niger au nord-est, le Nigéria à l'est et l'océan Atlantique au sud.¹ Sa capitale administrative se situe à Porto-Novo et sa capitale économique est à Cotonou. C'est un pays de 112 622 km² situé entre l'équateur et le tropique du Cancer. Ils se décomposent en 12 départements subdivisés en de nombreuses communes.²

Les paysages qu'offrent le Bénin sont très divers : beaucoup de forêts, de mangroves, une zone côtière sableuse et des savanes humides y sont présentes.³ Les savanes occupent la majeure partie du pays et quelques forêts primaires subsistent dans le sud et le centre du pays.⁴ Deux parcs nationaux notamment réputés dans le monde touristique se situent dans le nord du pays. Il s'agit du parc de la Pendjari et du parc W. Ils sont cependant désormais interdits aux touristes à cause de la menace terroriste présente dans cette région du pays.

Le climat béninois varie selon un gradient nord-sud avec une alternance de deux saisons dans le nord et quatre dans le sud. Au nord, le climat est tropical avec une saison sèche de novembre à avril et une saison pluvieuse de juin à septembre. Au sud, le climat est équatorial et plus humide. Les saisons sèches sont de novembre à mars et de mi-juillet à mi-septembre tandis que les saisons des pluies sont d'avril à mi-juillet et de mi-septembre à octobre. En saison sèche, c'est le vent chaud du Sahara, nommé l'harmattan, qui souffle sur l'intégralité du territoire.⁵

2. Situation démographique

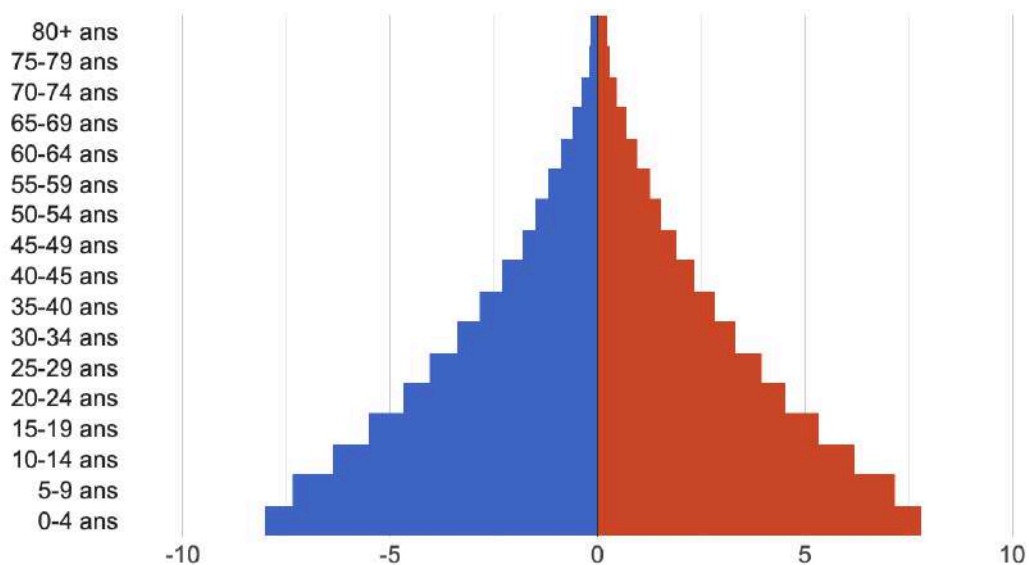
Le Bénin a connu depuis quelques décennies une forte croissance démographique. En 1960, sa population totale était de 2,4 millions d'habitants. Désormais, la population béninoise s'élève à plus de 13 millions d'habitants. L'accroissement de la population continue de perdurer actuellement et s'élève chaque année de plus de 2,7%.⁶ La principale raison de cette forte augmentation de la population s'explique par un taux de fécondité élevé. Effectivement, ce taux était de 5,7 en 2018.⁷ Or, un taux de fécondité de 2,1 permet le maintien du nombre d'habitant dans la population. Ainsi, le taux de fécondité béninois est plus de deux fois supérieur au taux de renouvellement de la population. Au Bénin, ce taux subit cependant une certaine disparité territoriale. En effet, les femmes issues de milieux urbains présentent un taux de fécondité plus faible (5,2) que celui des femmes issues de milieux ruraux (6,1).⁸ De plus, la moyenne de naissance par jour est beaucoup plus élevée que la moyenne de mortalité par jour. En 2023, en moyenne 1 300 enfants naissent par jour contre 340 décès en moyenne par jour.⁹ En raison de cette forte croissance démographique et comme le révèle la figure 1, la population béninoise est de plus en plus jeune avec 45% des habitants ayant moins de 15 ans.¹⁰

L'insuffisance de contraception présente dans le pays est également un puissant moteur à l'entretien d'un taux de fécondité élevé. Effectivement, 87% des femmes mariées

âgées de 15 à 49 ans révèlent n'utiliser aucun moyen de contraception. Cinq pour cent d'entre elles utilisent une contraception par méthode traditionnelle, moins efficace, (abstinence périodique, retrait) et huit pour cent ont recours à des méthodes contraceptives ayant une efficacité prouvée (utilisation de préservatifs, pilules contraceptives, injectable, implant). Cette insuffisance d'accès à une contraception touche toutes les femmes de tous milieux sociaux confondus. Une femme sur trois mariées et âgées de 15 à 49 ans révèle ne pas avoir un besoin de contraception satisfaisant quelque soit son revenu, d'après une étude de 2014.¹¹

Malgré une forte natalité, l'état des lieux de la mortalité des jeunes enfants au Bénin est très préoccupant. Avant l'âge de 5 ans, environ 9% des enfants décèdent chaque année. Dans 37,8% des cas, le paludisme, les diarrhées et les infections respiratoires aiguës sont incriminés.

Figure 1 : Pyramide des âges au Bénin en 2023¹²



3. Situation politique

a. Politique intérieure

Avant d'adopter un modèle démocratique stable, le Bénin a connu une histoire politique relativement fluctuante. A la suite d'une soixantaine d'années de colonisation par l'Etat français, de 1894 à 1960, le Bénin obtient son indépendance le premier août 1960. Cette indépendance est votée certes avec une majorité écrasante mais avec une forte abstention. C'est alors Hubert Maga qui est élu premier président du Bénin indépendant. Au lendemain du vote d'indépendance, une instabilité politique s'installe. Les tensions politiques s'accroissent par un taux de chômage qui se renforce dans le pays. Différents gouvernements se succéderont jusqu'au coup d'Etat du colonel Mathieu Kérékou en 1972.¹³ Le colonel Kérékou prend ainsi le pouvoir de 1972 à 1991 et donne au pays un régime orienté marxiste-léniniste.¹⁴

En 1989, la chute du mur de Berlin déclenche une vague de contestations dans de nombreux pays africains, notamment au Bénin. Des grèves s'installent au sein des fonctionnaires et des étudiants. Ce mouvement gréviste est soutenu par l'Église catholique ayant une forte influence dans le sud du pays.¹³ Le président Kérékou met fin à sa politique de répression et annonce la fin du marxisme. En 1990, une conférence nationale souveraine, tenue à Cotonou et ayant pour but la rédaction d'une nouvelle constitution, prépare le début de la voie de la démocratisation. C'est ainsi une transition pacifique qui mène le pays vers la démocratie.¹

Une période d'alternance politique suivra cette transition politique. Ce sera Nicéphore Soglo qui remportera les premières élections présidentielles en 1991 face à Mathieu Kérékou. Puis, en 1996, Mathieu Kérékou remporte à son tour les élections présidentielles. Il dirige alors à nouveau le pays jusqu'en 2006 où il cède ensuite sa place au président Boni Yayi. Enfin, en 2016, le président actuel Patrice Talon sera élu.²

b. Politique étrangère

Le Bénin intègre différentes structures politiques internationales lui permettant de se faire une place à l'international. Son influence et ses relations internationales sont également maintenues dans plusieurs pays par le biais de ses douze ambassades, réparties sur plusieurs continents.¹⁵ Le Bénin fait également partie des pays ayant une représentation permanente auprès des Nations Unies qui lui a permis de participer à neuf des quatorze opérations de maintien de la paix, notamment au Mali.¹⁶ Il détient également une représentation permanente auprès de l'Union Africaine ayant son siège à Addis-Abeba en Ethiopie. Il s'agit d'une organisation visant à la promotion de la paix et de la sécurité sur le continent africain.¹⁷

4. Situation socio-économique

La monnaie courante béninoise est le franc de la communauté africaine ou le franc CFA. En 2021, le PIB du pays s'élevait à 9 810 milliards de francs CFA, soit 17,14 milliards de dollars américains (USD).¹⁸ Le PIB par habitant était de 1 320 USD, soit environ 1 246 euros. Le taux de croissance est de 5,5% en 2021.^{16,19}

L'économie béninoise est peu diversifiée. Elle se base majoritairement sur le secteur de l'agriculture et les industries de transformation agricole. En effet, le pays détient une forte production de coton et de noix de cajou.²⁰ Les activités de commerce formel et informel avec le Nigéria concentrent également une grande partie des revenus du pays.¹⁸

La structure économique béninoise a cependant vécu certaines contraintes. La croissance économique s'est arrêtée en 2020 en lien avec deux chocs externes : la pandémie de la Covid-19 et la fermeture de la frontière avec le Nigéria d'août 2019 à janvier 2021.²⁰ En effet, en août 2019, le Nigéria a pris la décision de fermer ses frontières avec le Bénin afin d'établir un contrôle sur le trafic de marchandises de contrebande, notamment avec le riz. L'indice de développement humain béninois reste également relativement faible. Il est de 0,545, classant le Bénin, en 2019, au cent-cinquante-huitième rang mondial sur

cent-quatre-vingt-neuf pays. Malgré ce faible indice, il faut noter une évolution par rapport à l'année 2018 où le pays s'établissait au cent soixante troisième rang des pays classés selon leur indice de développement humain.²⁰ De plus, l'inflation progresse depuis 2022 à un taux à hauteur de 2,5%.¹⁸

5. Education de la population

Le système éducatif au Bénin souffre d'une inégalité territoriale. En effet, l'offre du service d'enseignement est plus faible dans les zones plus pauvres et rurales. Ces zones souffrent d'une part de l'absentéisme des professeurs et d'autre part du manque de structure d'accueil.²¹

En janvier 2024, l'UNESCO révèle que la pauvreté éducative au Bénin s'élève à 56%. La pauvreté éducative correspond à la proportion d'enfants incapables de lire et de comprendre un texte adapté à leur âge à l'âge de 10 ans. De plus, au fur et à mesure que les enfants progressent dans leur scolarité, la baisse des inscriptions est significative. En effet, 70% des filles et 77% des garçons terminent leurs études primaires tandis que 35% des filles et 39% des garçons terminent leur premier cycle d'enseignement secondaire, soit le niveau collège. Ces chiffres mettent également en avant le fait qu'il existe une inégalité de genre, les garçons étant plus scolarisés que les filles. Cette disparité de scolarisation au sein des genres est davantage confirmée par comparaison du taux brut de scolarisation dans l'enseignement secondaire et supérieur des hommes et des femmes :

- Le taux brut de scolarisation dans l'enseignement secondaire est de 52% chez les hommes contre 43% chez les femmes.
- Le taux brut d'inscription en enseignement supérieur est de 15% chez les hommes contre 8% chez les femmes.²²

6. Situation sanitaire

L'espérance de vie est un indicateur démographique important. Il correspond au nombre d'années moyen qu'une personne peut espérer vivre à sa naissance. Au Bénin, l'espérance de vie à la naissance des deux sexes confondus est actuellement de 59,8 ans. Cet âge est donc relativement faible par comparaison à l'espérance de vie moyenne mondiale qui s'élève à 71 ans. L'espérance de vie à la naissance n'est pas égale chez l'homme et chez la femme. En effet, elle s'élève à 58,6 ans pour l'homme et 61,1 ans pour la femme.²³ Malgré une espérance de vie qui reste en dessous de la moyenne mondiale, le Bénin a vécu une nette amélioration ces dernières décennies. Elle était effectivement seulement de 38 ans en 1960.²⁴

Cette espérance de vie actuellement faible s'explique d'une part par une mortalité néonatale élevée de 38‰ naissances vivantes depuis une quinzaine d'années. Les nouveaux-nés ne bénéficient pas de soins adéquats à la naissance étant donné que seules 10% des formations sanitaires disposent de salles de soins spécifiques pour les nouveaux-nés malades. De ce fait, trois quarts des décès néonataux ont lieu durant la première semaine de vie et les principales causes de décès de ces nouveaux-nés sont les infections (48%), le faible poids (31,7%) et l'asphyxie (15,6%).²⁵

Les maladies transmissibles au Bénin sont un problème de santé publique majeur et représentent également une cause principale des décès dans le pays. Le paludisme, le VIH, la tuberculose et les hépatites virales sont les principales maladies transmissibles retrouvées dans le pays.²⁵

Les maladies non transmissibles menacent également la santé publique du pays. En effet, le diabète sucré touchait déjà 12,4% de la population en 2015, quant à l'hypertension artérielle, 25,9% de la population. Certaines de ces maladies sont responsables de décès, notamment, l'anémie, les traumatismes, et les affections ostéo-articulaires. La malnutrition est également toujours une réalité au Bénin et a causé 12,59% des décès de 2014 à 2018.²⁵

7. Accès aux soins

La structure du système de soins au Bénin se répartit selon trois niveaux : le niveau central ou national, le niveau intermédiaire et le niveau périphérique.²⁶

Le niveau central est géré et coordonné par le ministère de la santé, le Secrétariat Général et les directions centrales. Au niveau central figurent le centre national hospitalier universitaire (CNHU), localisé dans la capitale économique du pays, à Cotonou, et la société béninoise pour l'approvisionnement en produits de santé (SoBAPS). Le CNHU est la plus haute infrastructure de soins du pays, fondé en 1962. Il accueille les étudiants de médecine de l'université d'Abomey-Calavi. En 2018, il dispose de 642 lits, un service d'accueil des urgences, deux salles de réanimation polyvalentes, dix services de chirurgie, douze services de médecine et de spécialités médicales, un service de pharmacie, un service social hospitalier et six services médico-techniques. Il faudra attendre 2020 pour que le centre hospitalier introduise son premier appareil d'imagerie par résonance magnétique. Puis en 2021, la première chirurgie à cœur ouvert du pays est réalisée dans ce centre également. En plus d'être la structure de soins la plus équipée du pays, le CNHU fixe également les orientations stratégiques en matière de politique de développement du secteur sanitaire.²⁶

Le niveau intermédiaire possède une gestion administrative départementale. Le Bénin se découpait anciennement en 6 départements contre 12 actuellement. La gestion au niveau départemental est toujours basée sur les anciens départements. Ainsi, le pays dispose d'une direction départementale de santé et d'un centre hospitalier départemental pour deux départements administratifs. Les centres hospitaliers départementaux (CHD) sont donc les infrastructures de référence pour les hôpitaux de la zone qui leur sont attribués. Ils sont dirigés par un directeur de CHD qui rend compte au Conseil d'Administration. Ce niveau intermédiaire permet d'atteindre une adaptation des stratégies sanitaires nationales à une échelle départementale. Cependant, "une insuffisance organisationnelle, en personnel, en équipement et en infrastructures" ne permettent pas aux CHD d'atteindre entièrement leurs objectifs stratégiques.²⁶

Le niveau périphérique est la zone sanitaire la moins étalée géographiquement, permettant de mener des actions plus concrètes pour mettre en application les projets et les programmes nationaux. Trente quatre zones sanitaires dessinent ce plus petit niveau. Dans chacune de ces zones, une population comptant entre 100 000 à 200 000 habitants est

couverte. Un réseau de services de premier contact et un hôpital de référence sont présents dans chaque zone. Ce niveau connaît également quelques dysfonctionnements pour cause d'une insuffisance organisationnelle en termes de personnel, d'équipement et d'infrastructures. Ainsi, seulement 25 hôpitaux de zones sur les 34 assurent pleinement leur rôle d'hôpital de référence de la zone qui leur a été attribuée. Les équipes présentes dans ces structures de soins ne disposent pas non plus de formations adéquates leur permettant d'avoir les compétences nécessaires à la gestion efficace de l'hôpital.²⁶

Le système sanitaire au Bénin est donc très bien structuré à chaque niveau. Cependant, les défis économiques persistent dans le pays et freinent le potentiel de développement de ce système de soins. Il est en plus davantage fragilisé par les maladies tropicales sévissant sur le territoire, notamment le paludisme. Cette infection, endémique sur l'ensemble du pays, représente un véritable défi sanitaire pour toute la population.

II. Le paludisme à *Plasmodium falciparum* au Bénin

1. Epidémiologie

a. Epidémiologie dans le monde

Les statistiques recueillies sur le paludisme dépendent de nombreux facteurs, notamment la qualité de la surveillance nationale et la disponibilité des données dans le pays. Ainsi, les régions du monde affectées par des conflits géopolitiques auront des systèmes de surveillance nationaux de moindre qualité et donc des données épidémiologiques moins fiables. La région du monde rapportant le plus grand nombre de cas de paludisme se situe en Afrique subsaharienne. Cependant, cette région étant malheureusement souvent le siège de conflits internes, les systèmes de surveillance sanitaire y sont relativement faibles. Ainsi, la prévalence, la morbidité et la mortalité attribuée à la maladie représentent seulement une estimation de la réalité dans le pays.²⁷

En 2023, la prévalence mondiale du paludisme s'estime à 263 millions. Le nombre de cas était en constante baisse depuis les années 2000 jusqu'en 2015 avec un passage de 245 millions à 230 millions de cas. Or, depuis 2016, les cas de paludisme ont mondialement augmenté. Une augmentation majeure de 13 millions de cas a eu lieu entre 2019 et 2020. Cette période correspond à la première année de la propagation du virus de la Covid-19. Depuis 5 ans, l'augmentation du nombre de cas a lieu majoritairement en région africaine.²⁸

En 2023, le paludisme sévissait dans 83 pays du monde.²⁸ Les pays touchés forment la zone endémique de maladie. La zone endémique concerne les pays localisés en zone tropicale, notamment en Afrique, en Asie du sud-est et en Amérique latine. L'Afrique est le continent regroupant le plus de cas de paludisme au monde. En effet, 94% des cas de paludisme sont recensés dans cette région. La zone endémique est en diminution depuis les années 2000. En effet, elle s'étalait autrefois, en 2000, sur 108 pays. Or, depuis les années 2000, quelques pays d'Asie, du Maghreb et d'Amérique latine ont été déclarés hors de la zone endémique. L'Europe, quant à elle, n'est pas considérée comme une zone endémique. En effet, il n'y a aucun cas de paludisme en Europe transmis directement sur le territoire. Tous les cas qui y sont recensés sont des cas d'importation, c'est-à-dire que le patient a d'abord contracté la maladie en zone endémique puis à voyager vers l'Europe.²⁹

Depuis les années 2000, la mortalité causée par le paludisme dans le monde a nettement diminué en passant de 897 000 à 577 000 en 2015. Puis une légère baisse a permis d'atteindre une mortalité estimée à 568 000 en 2019. Cependant, en 2020, une augmentation de la mortalité a été reportée en un an en lien à la pandémie de la Covid-19 portant la mortalité à 625 000 décès.³⁰ En 2023, le taux de décès causés par le paludisme était de 597 000.²⁸

La population la plus à risque de décéder du paludisme concerne les enfants, notamment les enfants âgés de 0 à 5 ans.³⁰ D'après l'UNICEF, "toutes les 30 secondes, un enfant meurt du paludisme quelque part dans le monde".³¹ Les enfants sont plus à risque de forme grave du paludisme et donc de décès car ils n'ont pas encore acquis l'immunité

relative protectrice de la maladie que détiennent les adultes après avoir été en contacts répétés avec le parasite.

b. Epidémiologie en région africaine et au Bénin

En région africaine, le nombre de cas de paludisme estimé était de 211 millions en 2000 puis a légèrement augmenté jusqu'en 2019 pour atteindre une estimation de 218 millions de cas. La pandémie de la Covid-19 a augmenté le nombre de cas de paludisme à 234 millions en 2021.³⁰

Cette région porte la charge disproportionnée des cas et des décès par paludisme dans le monde, soit 95% des cas et 96% des décès. Le nombre de décès par paludisme a cependant nettement diminué dans la région en passant de 841 000 en 2000 à 544 000 en 2019 pour augmenter légèrement à nouveau jusqu'à 593 000 décès en 2021 en lien avec la pandémie.³⁰

Cette infection est particulièrement meurtrière chez les enfants dans cette région et est responsable d'environ un décès d'enfant sur cinq.²⁹ De plus, 80% de l'ensemble des décès causés par le paludisme dans la région africaine concerne les enfants de moins de 5 ans.³² Il y a cependant eu une légère amélioration car durant l'année 2000, le taux des enfants de moins de 5 ans mourant par le paludisme représentait 91%.³⁰

Au Bénin, le paludisme est responsable de 40% des consultations externes et 25% des admissions à l'hôpital. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur dans un pays positionné en quinzième position parmi les pays ayant le plus de cas et de décès par paludisme.³³ En 2022, le pays compte plus de 5,1 millions de cas sur une population totale de 13,4 millions d'habitants, et 11 000 décès, principalement chez les enfants de moins de cinq ans.³⁴

2. Agent infectieux

La cause du paludisme correspond à un microorganisme appartenant au genre *Plasmodium*.³⁵ Il s'agit d'un protozoaire, donc un organisme unicellulaire eucaryote.³⁶ Le genre *Plasmodium* est compris dans l'ordre *Haemosporida* et dans la famille des *Plasmodiidae*.³⁷ L'ordre des *Haemosporida* regroupe les parasites intra-érythrocytaires possédant une alvéole en dessous de leur membrane cellulaire.³⁸ Les *Plasmodium* appartiennent également au taxon des Apicomplexa.³⁷

Un pigment nommé l'hémozoïne est produit par certains genres de cette famille. Ce pigment est produit lorsque le parasite se trouve dans les érythrocytes. Il est le produit de la détoxification de l'hème lors de la dégradation de l'hémoglobine par le parasite. Il correspond à la ferriprotoporphyrine IX issue de l'hème associé à une protéine d'origine plasmodiale nommée l'hème binding protein.³⁹ Il se localise dans le cytoplasme du parasite en taille et abondance variable selon l'espèce. Il peut également être présent dans les hématies et différents tissus suite à la destruction du parasite. Ce pigment est

reconnaissable par une coloration par le Giemsa car il y apparaît sous forme de grains foncés.⁴⁰

Il existe cinq espèces *Plasmodium* capables d'infecter l'Homme :

- *Plasmodium falciparum* qui concentre les principales causes du paludisme sévère et létal. Effectivement, cette espèce est incriminée dans plus de 90% de la mortalité due au paludisme. Cette espèce est responsable de la quasi-totalité des cas de paludisme en région africaine, soit 99,7% des cas. Sa prévalence est également très élevée en Asie du sud-est et dans les régions est de la Méditerranée et ouest de l'océan Pacifique. La population la plus à risque de contamination par cette espèce concerne les enfants âgés de 0 à 5 ans.⁴¹
- *Plasmodium vivax* qui est également responsable de forme sévère du paludisme, comme *Plasmodium falciparum*.⁴¹ Bien que beaucoup plus rare que le *Plasmodium falciparum*, cette espèce est en deuxième position en ce qui concerne la morbidité due au paludisme.⁴² Cette espèce est l'espèce de *Plasmodium* qui est présente sur la plus large aire de répartition géographique. La prévalence du paludisme causé par cette espèce serait largement sous-estimée dans la région d'Afrique subsaharienne.⁴³ Elle serait aussi majoritairement présente en Amérique centrale et Asie du sud-est. Cette espèce pourrait éventuellement être à l'origine de l'implantation du paludisme en zones actuellement indemnes, notamment en Europe, comme en Italie, en Espagne, en Corse. Cette espèce a été incriminée pour la première fois en 2011 en Grèce dans un cas de transmission de paludisme autochtone.⁴⁴
- *Plasmodium malariae* retrouvé dans les zones tropicales.⁴⁵
- *Plasmodium ovale* retrouvé en Afrique centrale.⁴⁵
- *Plasmodium knowlesi* impliqué dans des cas de paludisme sévère et retrouvé en Asie du sud-est.⁴⁵

Au Bénin, l'espèce de paludisme principalement présente est le *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium vivax* est également présent sur le continent africain mais est très peu répandu bien que sa prévalence est sûrement sous-estimée. En effet, depuis 2019, cette espèce est responsable de 0,3% des cas de paludisme africain. Les trois autres espèces de paludisme ne sont pas plus détaillées car elles ne sont pas retrouvées au Bénin.⁴⁴

Le fait de ne pas trouver la même espèce dans les différents endroits du monde réside sur plusieurs facteurs épidémiologiques : la distribution du moustique vecteur, l'anophèle, sa capacité vectorielle, la distribution des espèces plasmodiales en causes, la disponibilité des hôtes et les conditions environnementales. Il faut en effet que ces dernières soient propices au bon développement de l'anophèle.⁴⁴

3. Mode de transmission

a. Transmission vectorielle

Le mode de transmission nettement majoritaire du paludisme s'effectue par la voie vectorielle. Il aura fallu attendre la fin du XIXe siècle avant d'élucider ce mode de transmission. Les chercheurs ont au départ mis en évidence un lien entre l'existence des marécages, lieux plus propices à la présence du moustique vecteur, et la survenue de la maladie. Ils ont alors concentré leurs études sur les marécages, à la recherche d'un agent causal dans les eaux stagnantes. Dans une ère tournée vers les bactéries, quelques bactéries ont également été portées responsables de la maladie. Puis, une étude sur le cycle du moustique a permis de mettre en évidence une implication directe de celui-ci dans la transmission. Deux observations ont ensuite permis de soutenir cette hypothèse :⁴⁷

- Les oocystes du parasite présents sur l'estomac des moustiques ayant préalablement effectué un repas sanguin sur une personne atteinte du paludisme.
- Les sporozoïtes de plasmodies d'oiseaux chez le moustique.

Peu de temps s'écoula suite à la découverte de l'implication du moustique dans la transmission de la maladie pour que les études taxonomiques débutent afin de classer ce dernier. Le genre *Anopheles* a été classé selon la taxonomie suivante :⁴⁶

- Phylum : Arthropode
- Classe : Insecte
- Famille : *Culicidae*. Les moustiques constituant cette famille sont des nématocères ce qui correspond aux insectes suceurs de sang.⁴⁸
- Sous-famille : *Anophelinae*. La sous-famille des *Anophelinae* représente une des trois sous-familles de la famille des *Culicidae*. Cette sous-famille se distingue des autres par le flottement des œufs dans l'eau, l'étendue importante des palpes des deux sexes et la morphologie de ses larves. Effectivement, les larves des *Anophelinae* présentent un siphon respiratoire de taille très réduite, contrairement aux autres moustiques de la famille des *Culicidae*. Ces siphons correspondent à des petits tubes permettant la respiration par le passage d'air.⁴⁹
- Genre : *Anopheles*. Le genre *Anopheles* regroupe environ 450 espèces différentes qui sont retrouvées sur toute la planète à l'exception de l'Antarctique. Si ce genre de moustique est principalement connu pour transmettre le paludisme, certains moustiques de ce genre peuvent également transmettre la filariose lymphatique et des arboviroses telles que le chikungunya.⁵⁰ Les anophèles ont une morphologie typique selon les trois parties caractéristiques des arthropodes :⁵⁰
 - Leur tête possède deux yeux, deux antennes, une trompe et deux palpes afin de permettre l'orientation du moustique, de détecter des odeurs et de piquer en pompant le sang.
 - Étant à la fois diptère et insecte, leur thorax possède deux ailes et trois paires de pattes.
 - Leur abdomen accueille les organes de digestion, de reproduction et de développement des œufs. Sa capacité d'augmentation en volume est grande pour lui permettre de se gorger de sang lorsque la femelle effectue son repas sanguin.

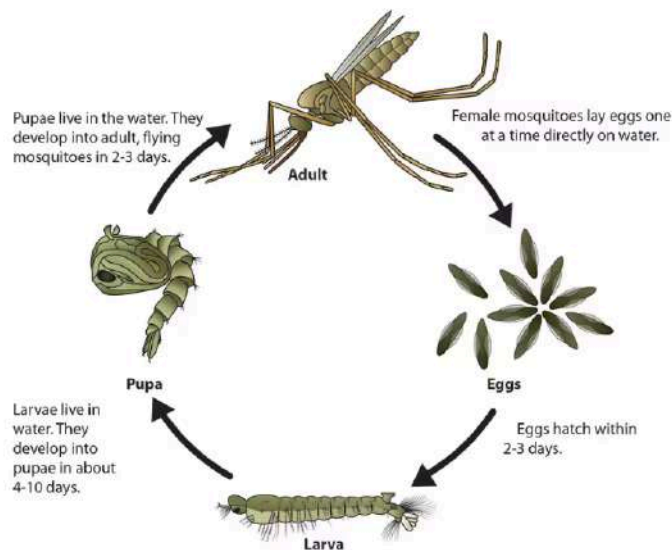
Cependant, ce sera deux caractéristiques uniques aux anophèles qui permettront de les identifier :

- Des écailles noires et blanches sur les ailes.
- Une inclinaison spécifique lorsque le moustique est posé en surface avec une tête penchée en avant et un abdomen relevé.⁵⁰
- Espèces : 40 espèces différentes des 450 du genre *Anopheles* sont capables de transmettre le paludisme. Selon la zone géographique, la répartition des moustiques ne sera pas identique. En Afrique, les espèces principalement vectrices de la maladie sont *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus*.

Ainsi, le paludisme est une maladie infectieuse à transmission vectorielle ce qui signifie qu'il nécessite un moustique pour assurer sa transmission à un hôte. Le moustique capable de transmettre la maladie appartient au genre *Anopheles*, majoritairement l'espèce *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus* sur le continent africain. Le mâle de cette espèce ne pique pas, ainsi uniquement l'anophèle femelle est capable d'infecter l'Homme. La femelle pique l'Homme pour effectuer son repas sanguin afin de lui apporter l'énergie suffisante à la maturation et la ponte de ses œufs.⁵¹

Comme l'illustre la figure 2, le moustique du genre *Anopheles* a un cycle de vie en quatre étapes successives : œuf, larve, pupa puis adulte. La femelle pond ses œufs préférentiellement dans les eaux marécageuses. Les œufs sont alors pondus un à un directement sur l'eau où ils flottent. Une femelle peut pondre 50 à 200 œufs en une seule fois. Afin d'assurer la survie de l'œuf, une humidité suffisante doit être présente dans l'air. Il faudra deux à trois jours avant que l'œuf ne puisse éclore et former une larve. La larve vit ensuite dans l'eau pendant quatre à dix jours. Une larve peut respirer grâce à des orifices d'aération localisés au niveau de leur abdomen et établit quatre mues successives avant de devenir pupa. A l'état de pupa, le moustique vit toujours dans l'eau. Il ne présente pas, à ce stade, de pièces buccales externes donc ne se nourrit pas. A l'issue de deux à trois jours à l'état de pupa, le moustique se développe en adulte et peut commencer à voler pour sortir de l'eau. Ainsi, au total, il faudra attendre dix à quatorze jours pour que l'œuf se développe en adulte. A l'âge adulte, les accouplements entre le moustique mâle et femelle ont lieu majoritairement au crépuscule et à leur sortie de l'eau. L'accouplement se réalise lorsque les mâles volent en essaims importants et une femelle s'y intègre. Une femelle ne s'accouple qu'une seule fois au cours de sa vie. Les spermatozoïdes issus de cet unique accouplement seront alors stockés dans la spermathèque de la femelle et libérés progressivement afin de féconder le restant de leurs œufs.⁵² Une fois l'œuf fécondé, la femelle effectue un repas sanguin sur un hôte qui peut être humain ou animal. Ces repas sanguins sont effectués principalement la nuit ou dans la soirée. La femelle ira ensuite se reposer dans un endroit ombragé et sombre afin de permettre la digestion du sang et le bon développement de ses œufs. Quand les œufs auront atteint leur développement maximal, la femelle ira pondre sur l'eau marécageuse. En général, les anophèles ne volent pas au delà de deux kilomètres de leur habitat larvaire.⁵³

Figure 2 : Cycle de vie du moustique anophèle⁵³



Les anophèles s'alimentent avec des produits sucrés tel que le nectar des plantes. Seule la femelle pourra piquer un hôte pour effectuer son repas sanguin et selon l'espèce, elle piquera préférentiellement l'Homme ou un animal. Les repas sanguins peuvent durer jusqu'à deux minutes si la femelle ne se fait pas déranger. Tous les hommes et femmes ne sont pas égaux face aux piqûres de moustiques. Effectivement, certaines peaux seront plus amenées à être piquées étant donné que la femelle anophèle ira majoritairement piquer une peau qui émet beaucoup de gaz carbonique et une peau qui émet beaucoup de sueur donc riche en acide butyrique. L'acide butyrique est une molécule émettant une odeur similaire à celle de l'ammoniaque.⁵⁰

b. Transmission materno-foetale

Le paludisme, bien que ce soit une maladie infectieuse parasitaire, ne se transmet pas directement d'une personne à une autre.⁵⁴ Cependant, dans des rares cas de forte infestation de la femme enceinte, il peut y avoir une transmission interhumaine de la mère au fœtus par la voie transplacentaire.⁵¹ La rareté de ce mode de contamination même en zone endémique provient de plusieurs facteurs protecteurs de la maladie pour le nouveau-né :⁵⁵

- La transmission materno-foetale des anticorps anti-palustres de la mère au fœtus. Ces anticorps transmis au fœtus permettent d'assurer une protection immunitaire contre le parasite.
- La présence de l'hémoglobine foetale chez le nouveau-né. Une étude a permis de mettre en évidence l'inhibition de la multiplication des parasites par l'hémoglobine foetale.
- Le jeune âge et le milieu enzymatique immature des hématies du nouveau-né défavorables au développement du parasite.

Le paludisme contracté par la voie transplacentaire se nomme le paludisme congénital (PC). Le paludisme congénital se définit par "la présence de formes asexuées du parasite dans le sang périphérique du nouveau-né dans les sept premiers jours de vie".⁵⁵ Afin d'établir le diagnostic d'un PC, le sang du talon du nouveau-né est prélevé pour réaliser une

goutte épaisse et un frottis sanguin. Le prélèvement est ensuite lu par un microbiologiste afin d'observer ou non des formes asexuées de paludisme. Dans une étude réalisée dans l'Unité de Néonatalogie de la Clinique El Fateh-Suka de Ouagadougou, l'agent causal retrouvé dans la totalité des cas de PC correspondait à l'espèce *Plasmodium falciparum*.

Il faut distinguer deux types de paludisme congénital :⁵⁵

- Le paludisme congénital infestation (PCI) : Il s'agit d'un cas asymptomatique de la maladie. Il se définit par "la présence du *Plasmodium* dans le sang du cordon ou dans le sang périphérique chez un nouveau-né asymptomatique âgé de moins de sept jours". Cette forme serait majoritaire étant donné que 70% des parasites du nouveau-né sont détruits deux à trois jours après sa naissance. Ainsi, le PCI représente plus de 90% des formes PC.
- Le paludisme congénital maladie (PCM) : Il s'agit d'un cas symptomatique de la maladie. La prévalence du PCM dans chaque pays est difficilement étudiable car chacun des pays n'a pas entre autres la même définition du PC, les mêmes méthodes de détection du parasite, la même expérience des techniciens effectuant l'observation de l'examen diagnostic... Cependant, il a pu être constaté que la prévalence des PCM était moindre dans les pays d'Afrique de l'ouest. Le taux de létalité du PCM est de 20/170 cas selon une étude et 55% des décès surviennent dans les premières vingt quatre heures de vie. Ainsi un traitement efficace s'impose en urgence afin de lutter contre le parasite une fois le diagnostic posé.

c. Transmission par voie sanguine

Dans des cas exceptionnels, un paludisme peut être contracté par voie sanguine. Ce cas de transmission n'est possible uniquement qu'à partir de sang frais avec des hématies ayant un état intact. La transmission sanguine se réalise par le biais de transfusion, lors d'un accident d'exposition au sang et lors de piqûre après partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues intraveineuses.⁵⁶

4. Cycle du parasite

a. Généralités

Un cycle complet de l'espèce *Plasmodium falciparum* fait intervenir deux hôtes : la femelle du moustique de l'anophèle et un être humain ou animal. Les anophèles correspondent à l'hôte définitif du parasite dans la mesure où ils accueillent leur reproduction sexuée. Quant à lui, l'être humain correspond à l'hôte intermédiaire du parasite.⁵⁷

b. Cycle dans l'anophèle : la phase sexuée

Le cycle du parasite dans le moustique s'entame à la suite de la réalisation de son repas sanguin chez un être humain contaminé. Le moustique ingère avec le sang humain, les gamétocytes mâles et femelles du parasite. Ces gamétocytes se retrouvent ainsi dans la

lumière intestinale et permettent la formation des gamètes mâles et femelles. Pour le paludisme, le gamète femelle est plus volumineux que le gamète mâle. Ainsi le terme de macrogamète permet de désigner le gamète de la femelle et le terme de microgamète permet de désigner celui du mâle. Dans la lumière digestive du moustique, les macromolécules des tissus intestinaux assurent un milieu propice à la fécondation des gamètes afin de permettre la formation du zygote.⁵⁸

Un zygote correspond à la première cellule encore non divisée à la suite de la fécondation, soit un œuf. Il se forme relativement rapidement dans les intestins de l'insecte. En effet, il suffira de seulement trois heures après le repas sanguin pour pouvoir observer les zygotes dans les intestins.⁵⁹ Le zygote ainsi formé se transforme en oocinète, ou ookinète.

Les ookinètes correspondent à un état parasitaire où le parasite demeure toujours à l'état d'œuf, c'est-à-dire une cellule non divisée, mais dotée de mobilité. Ce stade s'observe dans les vingt-quatre heures suivant le repas sanguin.⁵⁹ Sa mobilité lui permet ainsi de franchir la paroi intestinale lui permettant de se retrouver dans l'hémolymph.⁶⁰ L'hémolymph correspond au liquide circulant chez les insectes. Elle est contenue dans une cavité générale en continuité avec le liquide interstitiel et n'est donc pas contenue dans des vaisseaux comme les vaisseaux sanguins de l'être humain.⁶¹ Pour atteindre cette hémolymph, le parasite doit traverser l'épithélium intestinal formé d'une couche de cellules épithéliales qui entoure la cavité intestinale puis d'une lame basale. Les ookinètes ont une forme très allongée lors de la traversée de cette paroi puis retrouvent une forme bien arrondie une fois la lame basale franchie.⁵⁹

Au cours de son passage de la paroi intestinale, l'ookinète se transforme en oocyste, ou ookyste, au niveau de la lame basale de l'épithélium. Ceci se réalise à environ deux jours post repas sanguin. Un ookyste n'est toujours pas une cellule divisée mais encore une autre forme de zygote entouré d'un kyste. Au sein de l'ookyste, plusieurs divisions cellulaires se succèdent afin de former une multitude de cellules.⁶² Ces divisions cellulaires sont d'abord des méioses puis des mitoses par sporogonie. La sporogonie correspond à un mode de reproduction asexuée par divisions nucléaires suivies d'une division du cytoplasme. Ce mode de reproduction donne naissance à 1000 à 2000 sporozoïtes qui se retrouvent libérés dans l'hémolymph en deux à trois semaines post infestation du moustique.⁶³

Le sporozoïte est la forme qui infectera l'Homme à la suite d'une piqûre de moustique. Elle n'est pas à confondre avec les mérozoïtes qui, eux, sont immobiles. Les sporozoïtes sont mobiles et se déplacent par glissement. Ainsi, les sporozoïtes se déplacent vers les glandes salivaires du moustique et y seront stockés jusqu'à son prochain repas sanguin.⁶⁴

c. Cycle dans l'être humain : la phase asexuée

Le cycle du paludisme au sein de l'être humain se décompose en deux plus petits cycles : le cycle exo-érythrocytaire puis le cycle érythrocytaire.

Cycle exo-érythrocytaire :

Après la piqûre d'un être humain par l'anophèle, il se retrouve contaminé par le parasite du paludisme. Au début de la piqûre, avant même d'entamer son repas sanguin, l'anophèle déverse, chez l'Homme, de la salive contenant des éléments permettant d'empêcher la coagulation du sang. Les sporozoïtes contenus dans les glandes salivaires sont alors libérés dans le sang humain. Ils se dirigent aussitôt vers le foie afin de pénétrer les hépatocytes. Le cycle de l'espèce *Plasmodium falciparum* dans les hépatocytes dure entre sept à dix jours. Dans les hépatocytes, les sporozoïtes subissent une schizogonie. La schizogonie est un mode de reproduction asexuée par laquelle l'ADN du parasite se réplique, le noyau se divise plusieurs fois dans un même cytoplasme pour atteindre un état de cellule plurinucléée avant que la division cellulaire se produise. Ces nombreuses mitoses ayant lieu lors de la schizogonie aboutissent à la formation de schizontes.⁶⁵ Les schizontes correspondent ainsi à une forme cellulaire multinucléée contenant des milliers de mérozoïtes. Chaque schizonte contient entre 2 000 et 40 000 mérozoïtes.⁶³ Au-delà d'un certain nombre de mérozoïtes contenus dans le schizonte, soit après environ une à deux semaines de multiplication, le schizonte se rompt et libère dans le sang tout son contenu en mérozoïtes.⁶⁰

Cycle érythrocytaire

Lorsque le schizonte est rompu, la cellule hôte, soit un hépatocyte, est également rompue. A la suite de ces ruptures, des milliers de mérozoïtes se retrouvent dans la circulation sanguine. Chacun d'entre eux peut intégrer une hématie. Une fois intégrée dans une hématie, le mérozoïte forme un anneau puis un trophozoïte avant de subir une nouvelle schizogonie. Cette schizogonie se nomme la schizogonie de deuxième génération. Elle aboutit également à la formation de nouveaux schizontes. Cette fois-ci, la cellule hôte est donc une hématie. A la suite de deux à trois jours de l'entrée dans les hématies, les mérozoïtes devenus schizontes contiennent chacun entre 16 à 32 mérozoïtes. Ils se nourrissent dans les hématies d'hémoglobines contenues dans le cytoplasme afin d'aboutir à la production d'hémozoïne. L'hémozoïne est un pigment issu de la polymérisation de l'hématine qui correspond à une forme insoluble du fer.⁶⁵ Les schizontes se rompent à nouveau et libèrent leur contenu de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Les mérozoïtes libérés dans le sang peuvent être ainsi intégrés d'autres hématies et perpétuer la prolifération de parasites.⁶⁰ Une partie des mérozoïtes évolue également pour former des gamétocytes mâles et femelles. Ces gamétocytes possèdent une durée de vie dans le sang circulant restreinte à quelques jours voire une semaine maximum. A ce stade, ils pourront alors être ingérés par l'anophèle lors de son repas sanguin.⁶⁶

Le cycle exo-érythrocytaire et le cycle érythrocytaire sont illustrés par la figure 3 et 4 ci-dessous.

Figure 3 : Cycle de vie de *Plasmodium falciparum* (1)⁶⁰

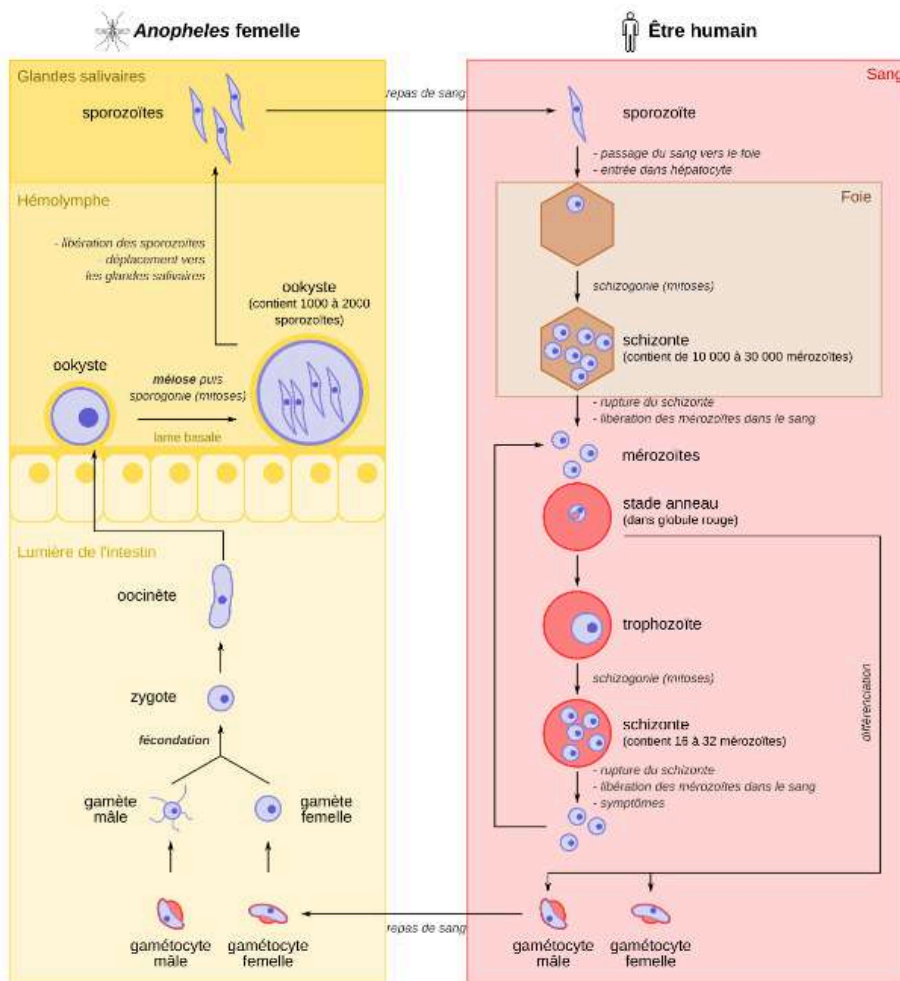
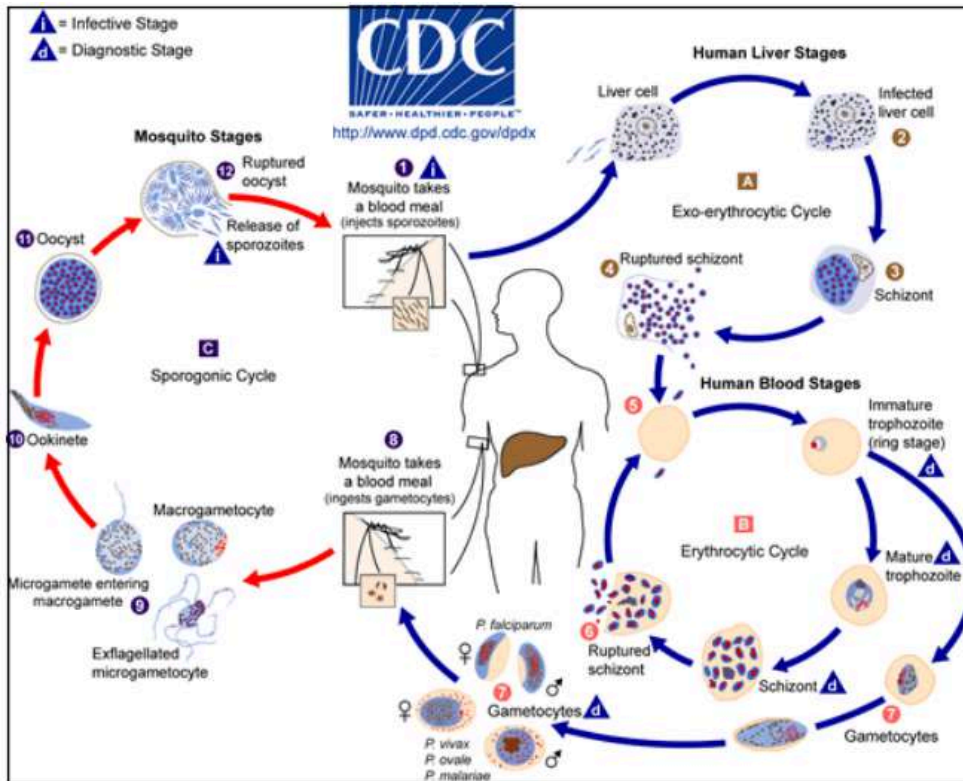


Figure 4 : Cycle de vie de *Plasmodium falciparum* (2)⁶⁶



The malaria parasite life cycle involves two hosts. During a blood meal, a malaria-infected female *Anopheles* mosquito inoculates sporozoites into the human host ¹. Sporozoites infect liver cells ² and mature into schizonts ³, which rupture and release merozoites ⁴. (Of note, in *P. vivax* and *P. ovale* a dormant stage [hypnozoites] can persist in the liver and cause relapses by invading the bloodstream weeks, or even years later.) After this initial replication in the liver (exo-erythrocytic schizogony ^A), the parasites undergo asexual multiplication in the erythrocytes (erythrocytic schizogony ^B). Merozoites infect red blood cells ⁵. The ring stage trophozoites mature into schizonts, which rupture releasing merozoites ⁶. Some parasites differentiate into sexual erythrocytic stages (gametocytes) ⁷. Blood stage parasites are responsible for the clinical manifestations of the disease.

The gametocytes, male (microgametocytes) and female (macrogametocytes), are ingested by an *Anopheles* mosquito during a blood meal ⁸. The parasites' multiplication in the mosquito is known as the sporogonic cycle ^C. While in the mosquito's stomach, the microgametes penetrate the macrogametes generating zygotes ⁹. The zygotes in turn become motile and elongated (ookinets) ¹⁰ which invade the midgut wall of the mosquito where they develop into oocysts ¹¹. The oocysts grow, rupture, and release sporozoites ¹², which make their way to the mosquito's salivary glands. Inoculation of the sporozoites into a new human host perpetuates the malaria life cycle ¹.

5. Les signes cliniques

a. Généralités

Les symptômes apparaissent chez l'être humain à la suite de la deuxième rupture des schizontes contenus dans les hématies, lorsque les mérozoïtes sont déversés dans le sang.⁶⁰ Au stade où les mérozoïtes sont contenus dans les hépatocytes, le patient ne ressent alors encore aucun symptôme. Les premiers signes cliniques du paludisme peuvent donc apparaître à partir de la première semaine et jusqu'à la quatrième semaine suivant l'infestation. Dans quelques rares cas, notamment avec une infection à *Plasmodium malariae*, le paludisme peut également se révéler plus tardivement avec la survenue de signes cliniques au cours de l'année suivant l'infestation. Une infection à *Plasmodium*

falciparum, ayant une évolution aiguë, ne détient pas un délai aussi long de survenue de signes cliniques. Cependant, à la suite d'un voyage en zone endémique, il faut bien rester vigilant tout au long de l'année suivante.⁶⁷ Les signes cliniques sont variés et donc peu spécifiques de la maladie, d'où l'importance de réaliser un diagnostic biologique.⁶⁸

b. Mécanismes physiopathologiques

Les différents signes cliniques de la maladie s'expliquent par une pathogénicité impliquant différents mécanismes d'action. Tout d'abord, les érythrocytes infectés par le parasite adhèrent à l'endothélium des capillaires et des veinules post capillaires. Cette obstruction de la microcirculation entraîne une hypoxie locale menant à une sécrétion de toxines cellulaires par le tissu environnant affecté. De plus, des cytokines seraient également impliquées dans le processus de pathogénicité du paludisme mais leur rôle n'est pas encore totalement défini.⁶³

c. Symptômes caractéristiques

Les signes cliniques les plus fréquents sont la fièvre, les tremblements, les céphalées, la myalgie, les nausées et les vomissements. D'autres signes plus rares peuvent également figurés parmi les signes du tableau clinique du paludisme comme par exemple la toux et des signes digestifs se manifestant par des douleurs abdominales et de la diarrhée.⁶³

La fièvre correspond au premier symptôme permettant d'alerter un sujet qui se situe en zone endémique ou s'il y a effectué un voyage récemment. Le paludisme entraîne de fortes fièvres pouvant atteindre jusqu'à 42°C.⁶⁹ La fièvre paludéenne est caractérisée par sa survenue cyclique avec une alternance de période fiévreuse et de période non fiévreuse. Ce type de fièvre se nomme l'accès palustre et constitue une caractéristique clinique typique du paludisme. Un accès palustre se décompose en trois étapes successives :⁶³

- La première étape est une étape dite froide car elle se caractérise par des frissons et des tremblements. Elle dure entre quinze et soixante minutes.
- La deuxième étape est une étape dite de chaleur car c'est à cette étape que survient la fièvre. Cette étape a une durée comprise entre deux et six heures. Le patient peut également, à cette étape, ressentir apparaître d'autres signes cliniques tels qu'une sécheresse cutanée, des céphalées, des nausées et des vomissements. Le moment de survenue de la fièvre est directement corrélé avec la rupture des schizontes.
- La troisième et dernière étape correspond à de fortes transpirations qui surviennent après une chute brutale de la température corporelle. Elle durera entre deux et quatre heures.

Dans les cas d'une infection à *Plasmodium falciparum*, la fièvre peut survenir plus ou moins toutes les quarante-huit heures. Cependant, la périodicité n'est pas nette avec cette espèce, contrairement à d'autres espèces de *Plasmodium*. Ainsi, l'absence de fièvre périodique ne doit pas faire exclure un diagnostic de paludisme. Par comparaison avec les autres espèces de *Plasmodium* :⁶³

- La libération des mérozoïtes issue de la rupture des schizontes de *P. vivax* et *P. ovale* se réalise toutes les quarante-huit heures. Ainsi, la fièvre réapparaît périodiquement tous les trois jours et le paludisme est dit tierce.
- Concernant *P. malariae*, la rupture des schizontes survient toutes les soixante-douze heures avec une réapparition de la fièvre tous les quatre jours. Ainsi, le paludisme est dit quarte.

En plus de la fièvre, d'autres caractéristiques physiques peuvent apparaître au cours d'une infection paludéenne. Ces autres signes ne sont cependant pas spécifiques de la maladie et ne contribuent donc que faiblement au diagnostic. Ils regroupent notamment une hépatomégalie, un ictère, une hypotension et des douleurs abdominales. Les signes de lymphadénopathie et d'éruptions cutanées se développent indépendamment du paludisme et doivent être traités séparément.⁶³

d. Complications

La nature du tissu affecté par l'hypoxie caractérise le genre de complications de la maladie. Les tissus affectés par cette pathogénicité peuvent être notamment :⁶³

- Le cerveau : une hypoxie cérébrale causée par le paludisme se nomme le neuropaludisme. Il s'agit de la complication la plus fréquente du paludisme pouvant être létale dans 15 à 50% des cas. Le cerveau est atteint uniquement à la suite d'une infestation massive par *Plasmodium falciparum*. Cette forme clinique se définit par une baisse anormale des capacités mentales du patient.
- Le rein : au niveau rénal, cette hypoxie cause une nécrose tubulaire aiguë et donc une insuffisance rénale.
- Les intestins : au niveau intestinal, l'hypoxie induit une ischémie et une ulcération entraînant des saignements gastro-intestinaux. Ces saignements mènent au passage des bactéries intestinales vers la circulation sanguine pouvant occasionner des bactériémies, c'est-à-dire la présence de bactéries pathogènes dans le sang circulant.

D'autres complications liées à un mauvais pronostic et qui doivent faire l'objet d'une prise en charge en urgence sont des saignements spontanés, des diarrhées et des vomissements sévères.⁶³

6. Les signes biologiques

a. Perturbations biologiques principales

a.1. L'anémie

Une anémie se définit par un abaissement anormal du taux de l'hémoglobine dans le sang en quantité inférieure à 13 g/dL chez l'homme et la femme post ménopausée ou inférieure à 12 g/dL chez la femme préménopausée. L'hémoglobine permet aux érythrocytes de transporter d'une part l'oxygène des poumons vers les différents tissus de l'organisme et

d'autre part le dioxyde de carbone des tissus vers les poumons permettant son évacuation hors du corps humain. Ainsi, un sujet anémié aura une baisse de sa capacité d'échange de gaz dans son organisme.

Chez le sujet impaludé, l'anémie possède deux caractéristiques :

- Normochrome : une anémie normochrome signifie que les hématies ont toutes une couleur rouge normale et physiologique. La couleur des hématies est définie selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH). Effectivement, l'hémoglobine, contenant du fer, confère au sang sa couleur rouge. Ainsi, dans le cas d'une anémie normochrome, le rapport de l'hémoglobine totale sur le nombre d'hématies dans le sang est maintenu.
- Normocytaire, uniquement pour *Plasmodium falciparum* : une anémie normocytaire signifie que les hématies ont toutes une taille identique. La taille des hématies est caractérisée par le volume globulaire moyen (VGM). Le VGM est une moyenne des volumes de toutes les hématies mesurées.⁷⁰

Ainsi, les globules rouges du sujet impaludé sous le microscope apparaissent similairement à ceux d'un sujet sain malgré l'anémie. Ils sont globalement de la même couleur et de la même taille. Malgré quelques variations de forme et de volume, les érythrocytes maintiennent un volume globalement semblable à celui d'un sujet sain.

La cause de l'anémie chez le sujet impaludé serait multifactorielle :⁶³

- Elle est d'une part liée à l'hémolyse des érythrocytes infectés. Effectivement, au moment de la libération des mérozoïtes dans la circulation sanguine, les érythrocytes éclatent. Ainsi le nombre d'hématies dans le sang circulant est moindre et donc le taux d'hémoglobine s'abaisse également.
- Elle est d'autre part liée à une insuffisance de l'érythropoïèse.
- L'anémie peut également survenir ou être renforcée par la phagocytose d'érythrocytes non infectés et une réponse auto immune menant à une hémolyse.

La sévérité de l'anémie semble être corrélée à la parasitémie. Plus l'infestation est massive et plus l'anémie sera importante.⁶³

a.2. L'ictère⁷¹

La bilirubine est un produit de dégradation de l'hémoglobine. Sa valeur normale dans le sérum est inférieure à 1 mg/dL. Un ictère se définit par une accumulation excessive de la bilirubine dans le sang, soit une hyperbilirubinémie. Le diagnostic d'ictère est posé lorsque le taux sérique de la bilirubine est supérieur à 1 mg/dL. Cette augmentation est le résultat de soit une production excessive de bilirubine, soit une élimination insuffisante de bilirubine.

L'étiologie de l'ictère dans le paludisme est multiple. Il est le résultat d'une hémolyse intravasculaire, d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou, plus rarement, d'une hépatite. Cependant, malgré le fait que le parasite infecte les hépatocytes, il n'a jamais été démontré, sur le plan histologique, une hépatite ou une inflammation dans le foie qui pourrait expliquer cette altération de la fonction hépatique menant à l'hyperbilirubinémie.⁷²

b. Autres perturbations biologiques

Une série d'autres anomalies biologiques peut survenir chez le sujet impaludé :⁶³

- Thrombopénie
- Leucocytose ou leucopénie
- Hypoglycémie
- Hyponatrémie
- Protéinurie
- CIVD
- Absence d'éosinophilie

En cas de complications, d'autres perturbations biologiques plus sévères s'ajoutent :^{63,73}

- Hémoglobinurie : elle se définit par la présence d'hémoglobine dans les urines.
- Hyperparasitémie : la parasitémie est qualifiée d'hyperparasitémie lorsque 3 à 5% des érythrocytes sont infectés par le plasmodium.
- Hypoglycémie sévère : une hypoglycémie se définit par une glycémie inférieure à 0,7 g/L. Quand la glycémie se situe entre 0,6 et 0,7 g/L, les symptômes sont rares. Cependant lorsque la glycémie est inférieure à 0,6 g/L, les premiers signes apparaissent : transpiration, nervosité, tremblements, évanouissement, palpitation et faim. Dans le cas d'une hypoglycémie sévère d'autres signes s'accumulent liée à un défaut d'alimentation du cerveau en glucose et sont les étourdissements, la fatigue, la faiblesse, la céphalée, la perte de concentration, la confusion, des troubles de l'élocution, une vision floue, des convulsions voire le coma. Ces lésions cérébrales peuvent devenir irréversibles si l'hypoglycémie sévère perdure sur une durée prolongée.
- Acidose lactique : le sang est physiologiquement faiblement basique avec un pH compris entre 7,35 et 7,45. Une acidose est alors constatée lorsque le pH est inférieur à 7,35. Les signes caractéristiques de l'acidose lactique sont la fatigue, les nausées et vomissements et la respiration devient plus profonde et légèrement plus rapide. Cette respiration est un phénomène physiologique du corps qui tente de corriger l'excès d'acide dans le corps en éliminant plus de dioxyde de carbone, considéré également comme un acide. Si l'acidose se prolonge, d'autres signes plus sévères s'ajoutent, à savoir une grande fatigue, des problèmes cardiaques, une chute de la pression artérielle pouvant mener au coma voire au décès du patient.

7. Facteurs de risque

a. Les femmes enceintes

Chaque année, des centaines de milliers de femmes enceintes décèdent du paludisme. Ces décès peuvent être liés à l'infection en soi ou liés aux conséquences de la maladie comme par exemple l'anémie.⁷⁴ Ainsi, les femmes enceintes constituent un groupe de personnes à risque vis-à-vis du paludisme. Elle développe plus fréquemment des formes sévères par rapport au reste de la population, notamment lorsqu'il s'agit de la première

grossesse de la femme. Par comparaison aux autres espèces de *Plasmodium*, les infections à *Plasmodium falciparum* en cours de grossesse sont décrites comme étant plus sévères.

En plus de la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né constituent également des victimes de la maladie. Le fœtus peut effectivement souffrir d'un retard de croissance *in utero* et le nouveau-né peut naître prématurément ou subir un faible poids de naissance. La maladie contractée en cours de grossesse peut également être responsable d'une interruption de grossesse lié aux accès fiévreux.⁷⁵

La prise en charge de la femme enceinte impaludée est actuellement inefficace et insuffisante renforçant ainsi la sévérité d'une telle infection. Les femmes enceintes sont le plus souvent exclues des études cliniques sur les traitements anti-paludéens et les programmes nationaux de lutte contre le paludisme.

b. Les infections au VIH

En 2023, le nombre de sujets positifs au VIH, soit séropositifs, était estimé à 39,9 millions dont 65% retrouvés en région africaine, cette même région également la plus touchée par le paludisme. Au Bénin, la prévalence du VIH s'élève à 1,2% de la population. Les femmes béninoises sont majoritairement affectées, à hauteur de 1,3% par rapport aux hommes qui sont concernés par la maladie à hauteur de 0,8%. En plus de la disparité de genre, d'autres facteurs révèlent une distribution hétérogène des victimes du VIH :⁷⁶

- L'âge : les plus jeunes sont les plus touchés par l'infection. Effectivement, 31% des infections touchent les 15 à 24 ans ;
- Les catégories socio-économiques.

Malgré une distribution géographique globalement similaire, les deux infections, VIH et paludisme, n'affectent pas les mêmes catégories de personnes. En effet, le VIH touche principalement les populations urbaines tandis que le paludisme affecte majoritairement les enfants et femmes enceintes des régions rurales. Cependant, cette répartition du paludisme se modifie liée à son émergence en zones urbaines et périurbaines.

La co-infection par le paludisme et le VIH entraîne chaque année plus de quatre millions de décès dans le monde. Ce haut taux de létalité s'explique par le fait que ces deux infections interagissent entre elles. En effet, une infection par VIH altère les fonctions des cellules immunitaires : les cellules dendritiques, les lymphocytes NK et les lymphocytes B, et détruit aussi progressivement les lymphocytes T CD4. Or, les lymphocytes T CD4 contribuent au contrôle de l'infection palustre. Ils sont en effet responsables de la production des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-alpha et stimulent les lymphocytes B permettant la synthèse des anticorps IgG1 et IgG3. Ces deux immunoglobulines contribuent à la clairance parasitaire du paludisme. Ainsi, un sujet infecté par le VIH présentera une élimination défectueuse du parasite lui permettant de se développer plus aisément dans son organisme. Plus le niveau de l'immunodépression acquise par le VIH est important et plus le sujet impaludé risque des accès palustres et des complications sévères voire létales de l'infection.⁷⁷

De plus, une parasitémie importante chez un sujet séropositif contribue transitoirement à une augmentation de la charge virale du VIH. Cette augmentation de la charge virale peut ainsi entraîner un risque plus important de transmission materno-foetale ou sexuelle du VIH en cours d'infection du paludisme. Cependant, une parasitémie infraclinique chez le sujet séropositif est moins à risque et l'influence sur la charge virale est incertaine.

Concernant la femme enceinte, une co-infection VIH et paludisme est un facteur de risque supplémentaire. En effet, ceci favorise le passage transplacentaire du parasite augmentant ainsi la morbi-mortalité maternelle, foetale et néonatale.⁷⁴ L'infection par le VIH a également un impact sur les stratégies thérapeutiques du paludisme de la femme enceinte. En effet, le recours à la combinaison thérapeutique sulfadoxine-pyriméthamine contre le paludisme chez un sujet séropositif entraînerait plus d'échec thérapeutique. Or, cette association est la clef de la chimioprophylaxie des femmes enceintes éligibles au Bénin.⁷⁷

c. Les enfants de moins de cinq ans

L'âge pour lequel la prévalence du paludisme est la plus importante est de neuf ans. Selon un rapport de 2015, la prévalence de l'infection chez les enfants de moins de cinq ans au Bénin s'élève à 38,8%.⁷⁸ Cependant, bien que n'étant pas la tranche d'âge comportant la plus forte prévalence, ce sont les enfants âgés de six mois à quatre ans qui détiennent le plus fort risque d'hospitalisation et de décès causés par le paludisme. En effet, à l'échelle mondiale, en 2022, les enfants de moins de cinq ans représentaient 76% des décès causés par le paludisme. Ainsi, le *Plasmodium falciparum* représente la principale cause de décès des enfants liés à une maladie infectieuse.⁷⁹

Les enfants de moins de cinq ans sont plus vulnérables aux infections sévères du paludisme à cause d'une immunité encore non acquise pour lutter contre le parasite. Le risque est particulièrement prédominant suite au déclin de l'immunité maternelle chez les nouveaux-nés ayant dépassé six mois de vie. Effectivement, de la naissance jusqu'à six mois, les nouveaux-nés sont protégés du paludisme par l'acquisition des anticorps maternels IgG, l'allaitement et l'hémoglobine foetale. L'immaturité immunitaire au-delà de six mois se traduit par une réponse immunitaire adaptative insuffisante face à une infection paludéenne. Au fur et à mesure des différentes infections au paludisme que l'enfant contracte, il acquiert une immunité contre les futures infections par ce parasite.

Le tableau clinique du paludisme pédiatrique est très variable. En effet, le paludisme pédiatrique inclut des cas asymptomatiques, des cas non compliqués, sévères, létaux et le neuropaludisme. Le développement du parasite dans le cerveau des nouveaux-nés est plus important que dans la population adulte. Effectivement, avant l'âge de cinq ans, le cerveau se développe rapidement et la barrière hémato-encéphalique subit de nombreux changements physiologiques. Ceci induit une forte sensibilité du cerveau aux traumatismes et à l'inflammation aux alentours. De manière générale, le paludisme pédiatrique provoque également davantage de symptômes gastro-intestinaux que chez l'adulte. Ceci peut ainsi compliquer le diagnostic du paludisme chez les enfants. La fièvre chez un enfant doit avertir d'une éventuelle infection par le paludisme.

d. Les drépanocytaires

La drépanocytose est une maladie affectant toutes les régions du monde mais principalement la région africaine. En 2021, la population béninoise atteinte de drépanocytose était estimée à 4%. Cette maladie est chronique et d'origine génétique car correspond à une mutation du gène codant pour l'hémoglobine. Cette mutation confère alors une forme fusiforme aux hématies. Etant donné que chaque gène détient deux allèles différents, un sujet drépanocytaire peut donc avoir un seul allèle atteint, il est dit hétérozygote HbAS, ou ses deux allèles atteints, il est dit homozygote HbSS. Les caractéristiques clinico-biologiques de cette maladie sont principalement des anémies aiguës ou chroniques et des crises vaso-occlusives. Les crises vaso-occlusives sont très douloureuses et apparaissent à cause d'une mauvaise circulation sanguine dans les vaisseaux liée à la forme fusiforme des hématies. De manière générale, ces sujets sont plus sensibles à toutes les infections.

Dans les zones endémiques où le paludisme sévit, la mutation génétique des drépanocytaires a perduré au cours de l'évolution car elle confère aux hématies une certaine capacité de résistance face à l'infection paludéenne. En effet, l'environnement intra-érythrocytaire plus hostile des sujets drépanocytaires rend la multiplication du parasite plus difficile à cause de la déficience en oxygène. Ceci induit un développement du parasite beaucoup plus lent laissant plus de temps au système immunitaire pour détruire l'hématie infectée et combattre l'infection. Biologiquement, ces sujets sont donc considérés comme favorisés vis-à-vis de cette infection.⁸⁰ Ce constat est particulièrement valable pour les drépanocytaires hétérozygotes où leur génétique leur confère une protection à 60% du risque létal de l'infection. Cependant, chez les homozygotes, il en est autrement. En effet, les complications liées à la maladie chez les homozygotes augmentent la morbi-mortalité du paludisme.⁸¹ Tout d'abord, chez les homozygotes, la rate subit une autodestruction pouvant mener jusqu'à l'asplénie, ce qui n'est pas observé chez les hétérozygotes. Ceci induit une baisse de la clairance splénique qui joue un rôle dans l'élimination du parasite hors de la circulation sanguine. Cette infection chez le sujet homozygote augmente la survenue de crises vaso-occlusives, anémie, hypoxie des tissus corporels, ictère, acidose lactique et insuffisance rénale.⁸²

e. Les sujets neufs

Les sujets neufs sont les sujets dépourvus d'immunisation vis-à-vis du paludisme. Les sujets neufs regroupent ainsi :

- Les individus n'ayant jamais été en contact avec le parasite. Ainsi, ils n'ont jamais pu acquérir d'immunisation. Ce sont les voyageurs en zone endémique provenant de zone indemne de l'infection.
- Les individus ayant vécu durant plusieurs années en zone endémique ce qui leur a permis d'acquérir une semi-immunisation vis-à-vis du paludisme mais ayant perdu cette immunisation après avoir séjourné au moins six mois en zone indemne. Ces sujets sont donc au même niveau de risque de contracter l'infection que les voyageurs.⁸³

Le risque de développer la maladie chez ces sujets est cependant très variable d'un individu à l'autre, selon la région, la durée du séjour et le comportement adopté. Afin de minimiser le risque encouru, le Centers for Disease Control (CDC) prévoit à tous voyageurs en toute région béninoise d'avoir une chimioprophylaxie efficace et d'éviter les piqûres de moustiques par tout moyen disponible. Ainsi, il faut multiplier les différentes mesures préventives lors du séjour.

f. Les populations mal desservies

Les populations mal desservies constituent un groupe de personnes plus susceptible de développer des complications du paludisme liées à leur contexte de vie. Effectivement, ce sont des personnes ayant une intégration dans la société moins importante et dont l'état de santé est ainsi moins pris en compte. Ces personnes seront moins susceptibles d'être intégrées dans les programmes de lutte et les interventions de prévention ce qui augmente leur vulnérabilité face à la maladie.

Les populations mal desservies regroupent :

- Les femmes et enfants issus de milieux défavorisés ;
- Les personnes vivant en zones humides et inondables ;
- Les personnes vivant avec un handicap ;
- Les personnes privées de liberté ;
- Les personnes vivant dans des zones d'insécurité ;
- Les populations mobiles telles que les transporteurs, les transhumants et les camionneurs.⁸⁴

g. La malnutrition

La malnutrition est un déséquilibre entre les apports en éléments nutritifs et les besoins de l'organisme. La malnutrition se divise en trois différents types :

- La malnutrition aiguë modérée (MAM) : toute malnutrition aiguë est évaluée selon un rapport poids sur taille. La malnutrition aiguë modérée correspond cliniquement à une perte de poids modérée qui se développe rapidement liée à une situation extérieure induisant un manque d'alimentation. A ce stade, l'hospitalisation n'est pas nécessaire.
- La malnutrition aiguë sévère (MAS) : elle se manifeste par une perte de poids très importante. Elle correspond à un cas d'urgence médicale devant être pris en charge en urgence car elle peut mener au décès. Ce cas est effectivement responsable de la plupart des décès d'enfants de moins de cinq ans dans le monde.
- La malnutrition chronique (MC) : la malnutrition chronique est évaluée selon un rapport taille sur âge. Cliniquement, cela signifie que l'individu est donc considéré comme de petite taille pour son âge en lien avec un retard de croissance. Ce type de malnutrition survient sur le long cours.⁸⁵

La malnutrition chronique est un facteur de morbi-mortalité fréquent chez les jeunes enfants au Bénin. Elle concerne plus d'1,1 millions d'enfants, soit plus d'un tiers. La malnutrition entraîne des retards de croissance chez les enfants.⁸⁶ Cette malnutrition

constitue un facteur de risque d'aggravation de l'infection par le paludisme. En effet, un sujet malnutri présente un système immunitaire appauvri et moins efficace pour lutter contre le parasite. De plus, la malnutrition, elle-même impliquée dans la survenue d'anémie par carence martiale, peut donc aggraver une anémie causée par le paludisme.⁸⁷

7. Diagnostic

a. Généralités

Les signes cliniques du paludisme sont relativement variés et peu caractéristiques, à l'exception de la fièvre intermittente. Tout signe clinique évocateur doit faire l'objet d'un diagnostic biologique. L'OMS recommande d'établir un diagnostic avant toute administration de traitement anti-paludéen, dans le but notamment de minimiser l'émergence de la chimiorésistance. Ce diagnostic doit donc être posé au plus tôt, dans les vingt-quatre heures suivant l'apparition des premiers symptômes. L'examen parasitologique, quant à lui, doit être effectué dans les deux heures suivant le prélèvement.⁸⁸ Le diagnostic doit être posé rapidement afin d'entamer un traitement précocement dans le but d'éviter une évolution vers une forme compliquée voire létale de la maladie. La politique de lutte contre le paludisme béninoise recommande d'établir un diagnostic soit par les tests de diagnostic rapide (TDR), soit par la microscopie en effectuant un frottis sanguin ou une goutte épaisse.⁸⁹

Au Bénin, les TDR sont disponibles dans les formations sanitaires depuis 2008. La confirmation biologique du diagnostic du paludisme est devenue obligatoire en 2011. Le diagnostic se fait préférentiellement par un examen microscopique par rapport aux TDR. Ainsi, le recours aux TDR pour effectuer un diagnostic ne devrait être envisagé uniquement dans les cas où le matériel n'est pas adéquate pour la réalisation d'un examen microscopique.⁸⁸

b. Test de diagnostic rapide

Ces tests sont faciles d'utilisation avec une formation limitée et ne nécessitent pas d'électricité. Ils permettent également d'obtenir un résultat rapidement interprétable. Ces tests constituent donc un moyen efficace pour poser un diagnostic rapide dans les zones rurales et éloignées des centres de santé de référence qui n'ont pas forcément accès aux examens microscopiques.

Les TDR sont entrés sur le marché dans les années 1990. A l'origine, ce marché présentait une régulation insuffisante et les capacités de performances de ces tests restaient incertaines. Ce manque de qualité sur ces produits a rapidement fait naître par les directives de l'OMS et l'ONU un programme de coordination indépendante et internationale de l'évaluation des TDR. L'OMS a réalisé sa première réunion évoquant ce type de test en 1999. Un contrôle efficace de la qualité des TDR a commencé en 2002 sous la surveillance de l'OMS. Ce contrôle consistait en testant les produits avant leurs achats et en surveillant les lots après achat.⁹⁰

Depuis 2018, l'OMS recommande que tous les TDR disponibles sur le marché soient préqualifiés par l'OMS. Ainsi, tous les TDR devraient répondre aux exigences suivantes :

- Le score de détection du panel d'antigènes doit être supérieur ou égale à 75% pour les échantillons à faible densité parasitaire du panel d'évaluation des essais ;
- Le taux de faux positifs doit être inférieur à 10% ;
- Le taux de résultats non valables doit être inférieur à 5%.

Tous les TDR du marché répondent à ces critères, seulement un stock très limité reste non préqualifié par l'OMS.⁹¹

Selon le rapport de 2021 de l'OMS sur le paludisme, les fabricants de TDR déclarent avoir vendu 3,1 milliards de tests entre 2010 et 2020, dont 81% dans la région OMS de l'Afrique. De plus, au cours de ces mêmes années, 2,2 milliards de tests ont été distribués par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme, dont 88% en Afrique subsaharienne.⁹¹

Il existe environ deux cents TDR différents sur le marché mais leurs principes d'utilisation restent similaires. L'échantillon biologique se récupère par une piqûre au doigt pour extraire une goutte de sang. Le sang est ensuite placé sur une bandelette réactive où figurent des anticorps capables de se coupler avec les antigènes du parasite. La détection se fait par flux latéral immunochromatographique. Si la réaction anticorps et antigène se réalise alors une ligne distincte se révèle sur la bandelette en plus de la ligne de contrôle. Le test s'avère ainsi positif. Si seulement la ligne de contrôle s'affiche, le test est négatif au paludisme. Le résultat peut être lu quinze à trente minutes après le dépôt de la goutte de sang sur la bandelette.⁹¹

Différents TDR sont disponibles sur le marché :⁹¹

- Les TDR détectant les infections monospécifiques : soit *P. falciparum*, soit *P. vivax*
- Les TDR détectant les infections mixtes comportant *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*
- Les TDR permettant de faire la distinction entre les infections à *P. falciparum* et les infections non *P. falciparum*

Pour la détection spécifique du parasite *P. falciparum*, les anticorps utilisés dans les TDR sont principalement dirigés contre deux antigènes :

- La protéine Pf-HRP2 qui correspond à une protéine riche en histidine
- La protéine Pf-pLDH qui correspond à une protéine lactate déshydrogénase

Les tests détectant Pf-HRP2 ou Pf-pLDH offrent une sensibilité similaire. Cependant, les tests détectant la protéine Pf-pLDH sont plus spécifiques et ont une valeur prédictive positive plus importante. Ainsi les tests ciblant la protéine Pf-pLDH devraient être privilégiés par rapport aux tests ciblant la protéine Pf-HRP2. Certains tests permettant la détection d'une infection non spécifique au paludisme, ciblent la protéine pLDH. Cette protéine est présente chez toutes les espèces du paludisme capables d'infecter l'Homme.⁹²

En 2016, une étude a été effectuée dans le dispensaire de la ville d'Abomey au Bénin afin d'informer sur son fonctionnement. Les TDR utilisés pour effectuer le diagnostic du paludisme étaient des TDR dirigés contre la Pf-HRP2 du *Plasmodium falciparum*.⁹³

c. Examens microscopiques⁹⁴

c.1. Goutte épaisse

La méthode de la goutte épaisse permet d'obtenir un diagnostic biologique assez rapidement, notamment grâce à sa forte sensibilité. En effet, une goutte épaisse offre une concentration en globules rouges beaucoup plus importante que les frottis minces, et donc potentiellement une densité plus riche en parasite. Elle permet donc de détecter les parasites même en faible quantité. Cependant, la goutte épaisse consiste à étaler sur une lame des érythrocytes lysés. Ainsi cette procédure modifie la morphologie des parasites et ne permet pas l'identification de l'espèce comme le peut le frottis sanguin.

c.2. Frottis sanguin ou frottis mince

Un frottis mince est obtenu par l'étalement d'une goutte de sang sur une lame progressivement plus fine vers le bord. Sur le bord le plus éloigné, les cellules doivent être organisées en monocouche et ne doivent pas se toucher les unes aux autres. Une telle technique permet de différencier les espèces de paludisme ainsi que le pourcentage d'hématies infectées dans le sang du patient.

Les méthodes diagnostiques par examens microscopiques sont plus fiables que les TDR mais présentent toutefois certaines limites. En effet, elles nécessitent la mise à disposition d'électricité et d'un microscope optique. De plus, elles dépendent également de l'observation du technicien et donc de sa formation adéquate.

d. Détection moléculaire par amplification en chaîne par polymérase (PCR)⁹⁵

La technique d'amplification en chaîne par polymérase existe depuis 1985 et permet d'identifier le matériel génétique d'un agent infectieux. Elle s'effectue sur un échantillon biologique comprenant des acides nucléiques tels que l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou l'acide ribonucléique (ARN). Avant d'entamer l'analyse par PCR, il faut isoler le matériel génétique du reste de l'échantillon. Ensuite, ces acides nucléiques entrent dans un protocole bien défini selon trois étapes successives : dénaturation, hybridation et élongation.

Cette technique reste cependant chronophage par rapport aux autres techniques précédemment évoquées. Plusieurs heures sont nécessaires à sa réalisation complète. Ainsi, elle n'occupe pas une place importante dans le diagnostic du paludisme où le diagnostic doit être posé le plus précocement possible afin d'entamer un traitement efficace rapidement. Cette technique occupe tout de même un rôle important pour la détermination de l'espèce infectieuse parmi les espèces humaines du paludisme, mais seulement à la suite d'un diagnostic posé par un TDR ou un examen microscopique.⁹⁶

8. Prise en charge

a. Généralités⁸⁸

Selon le programme national de lutte contre le paludisme de 2020, les objectifs de la prise en charge médicamenteuse du paludisme sont :

- Garantir une guérison clinique et parasitologique rapide et durable du malade
- Arrêter une évolution des cas simples vers des formes graves, éventuellement létales
- Réduire l'impact de l'infestation placentaire et de l'anémie palustre maternelle, grâce à un traitement préventif intermittent
- Diminuer les réservoirs du parasite afin de réduire la transmission de la maladie
- Prévenir le paludisme chez les sujets à risque
- Minimiser la survenue et le risque de développement de la chimiorésistance
- Instaurer un système de pharmacovigilance
- Prévenir les séquelles et les décès

Il est recommandé à toute personne présentant des symptômes évocateurs d'une forme grave du paludisme avec l'apparition de signes généraux et d'aggravation de la maladie de se rendre au plus vite dans un centre de formation sanitaire pour recevoir un traitement approprié. Une fois que la personne est stabilisée, elle pourra rentrer à son domicile. Cependant, une visite de suivi dans la formation sanitaire sera proposée au patient après son retour à domicile.

Durant l'hospitalisation pour un paludisme à forme grave, une surveillance est établie par le corps médical. En effet, un soignant rend visite quotidiennement aux malades. Il mesure alors les constantes vitales et d'autres données biologiques nécessaires pour évaluer l'état de conscience selon le score de Blantyre, EVDI (éveil, voix, douleur, inconscience) ou de Glasgow. Cet état de conscience est à déterminer au moins trois fois par jour. Les constantes vitales à mesurer sont la température, le pouls, la fréquence respiratoire, la tension artérielle au moins deux fois par jour, la coloration palmo-plantaire, la diurèse des vingt-quatre heures et l'aspect des urines. Les signes cliniques à surveiller sont notamment le nombre et la durée de convulsions et la profondeur du coma. Au niveau biologique, la parasitémie est à suivre par goutte épaisse à J1, J3 et J7. La glycémie est à déterminer toutes les quatre heures, notamment chez le sujet inconscient. De plus, s'il y a eu recours à une transfusion pour prendre en charge l'anémie, le taux d'hémoglobine dans le sang doit être mesuré quatorze jours et vingt-huit jours après la transfusion.

Après une hospitalisation pour paludisme grave, le patient doit revenir voir le médecin en consultation à J14 et J28 puis tous les trois mois s'il présente des séquelles. La guérison est déclarée lorsque la température et l'état de conscience sont normaux, les signes cliniques et les signes de complications ont disparu et la goutte épaisse révèle une parasitémie négative.

b. Traitements spécifiques

b.1. Paludisme simple

Les premiers traitements adoptés au Bénin ont été la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine. Cependant, avec l'émergence des résistances du parasite, le taux d'échec thérapeutique de ces deux molécules a évolué pour atteindre 35,2% pour la chloroquine et 22,8% pour la sulfadoxine-pyriméthamine en 2002. Il a donc fallu envisager une autre thérapeutique. Depuis 2004, les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine (CTA) sont recommandées pour prendre en charge les cas simples à *Plasmodium falciparum* à tous les niveaux sanitaires, soit dans les secteurs publics, privés et à domicile.⁸⁸

L'artéméter-luméfantrine (AL) et l'artésunate-pyronaridine (AP) sont les deux CTA retenus dans la politique nationale et pré-qualifiés par l'OMS.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des deux médicaments recommandés au Bénin pour la prise en charge d'un paludisme simple à *Plasmodium falciparum*^{97,98,99,100}

| Molécules | Artéméter-luméfantrine 20/120 mg | Artésunate-pyronaridine |
|------------|---|---|
| Indication | Paludisme simple à <i>Plasmodium falciparum</i> de l'adulte, enfant et nourrisson de plus de 5 kg | Paludisme simple à <i>Plasmodium falciparum</i> de l'adulte, enfant et nourrisson de plus de 5 kg |
| Posologie | <p>Adulte, enfant de 12 ans et plus et pesant 35 kg et plus ; la dose totale est administrée en 6 prises de 4 comprimés réparties sur une durée de 60 heures :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 comprimés au moment du diagnostic - Puis 4 comprimés à 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise <p>Enfant et nourrisson pesant au moins 5 kg et moins de 35 kg ; la dose totale est administrée en 6 prises de 1 à 3 comprimés selon le poids corporel sur une durée de 60 heures :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 comprimé si poids compris entre 5 kg et moins de 15 kg - 2 comprimés si poids compris entre 15 kg et moins de 25 kg - 3 comprimés si poids compris entre 25 kg et moins de 35 kg - Les prises seront administrées selon le schéma adulte : au moment du diagnostic puis à 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise | <p>1 dose par jour selon le poids du patient pendant 3 jours consécutifs</p> <p>Les sachets à dissoudre dans l'eau contiennent 20 mg d'artésunate et 60 mg de pyronaridine et sont administrés chez les enfants de 5 à 20 kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 sachet pour les 5 à moins de 8 kg - 2 sachets pour les 8 à moins de 15 kg - 3 sachets pour les 15 à moins de 20 kg <p>Les comprimés contiennent 60 mg d'artésunate et 180 mg de pyronaridine et sont administrés chez les patients de plus de 20 kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 comprimé pour les 20 à 24 kg - 2 comprimés pour les 24 à 45 kg - 3 comprimés pour les 45 à 65 kg - 4 comprimés pour les plus de 65 kg |

| | | |
|-------------------------------|---|---|
| Effets indésirables fréquents | Fatigue, anorexie, douleur abdominale, vomissement, céphalée | Céphalée, éosinophilie, neutropénie, anémie, augmentation des plaquettes, bradycardie, nausées, vomissements, augmentation des transaminases, hypoglycémie |
| Interactions médicamenteuses | Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes avec citalopram, dompéridone, escitalopram, hydroxyzine, pipéraquline, cocaïne et les inhibiteurs du cytochromes CYP3A4 | Médicaments présentant une toxicité mitochondriale (acide valproïque, antirétroviraux), médicaments hépatotoxiques (rifampicine, carbamazépine, isoniazide, paracétamol), métoprolol, flécaïnide, propafénone, digoxine, dabigatran, théophylline, dihydroartémisinine, phénytoïne, phénobarbital |
| Contre-indications | Accès palustre sévère, hypersensibilité à l'un des composants, hypokaliémie, hypomagnésémie, trouble hydroélectrolytique, insuffisance cardiaque congestive associée à une FEVG diminuée Antécédent familial d'allongement de l'espace QT et de mort subite Antécédent personnel de bradycardie et d'arythmie | Patients présentant les signes cliniques d'une atteinte hépatique (comme nausées et/ou douleur abdominale associées à un ictère) ou ayant un trouble hépatique connu, troubles rénaux sévères, hypersensibilité au pyronaridine, artésunate ou un des composants de la formulation |
| Grossesse et allaitement | Précaution d'emploi durant toute la durée de la grossesse et de l'allaitement Utiliser une contraception non hormonale efficace chez la femme pendant et au moins un mois après l'arrêt du traitement. Néanmoins, selon la balance bénéfice risque, l'utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse. | L'artésunate s'est révélé embryotoxique et tératogène pendant le premier trimestre de grossesse au cours d'études in vivo sur animaux. Cependant, l'utilisation de l'artésunate chez la femme enceinte pendant le premier trimestre n'a pas entraîné d'effets indésirables pour le fœtus et nouveau-né. La pyronaridine n'a pas d'effet tératogène sur les animaux. Ne pas utiliser sauf si le traitement est considéré vital pour la mère et aucun autre antipaludéen ne peut être envisagé. La pyronaridine est excrétée dans le lait maternel donc l'allaitement n'est pas recommandé sauf si le nouveau-né ne peut pas être nourri autrement. Ainsi, selon la balance bénéfice risque, l'utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse. |
| Conseils | Prise avec un repas riche en graisses ou avec une boisson lactée. Les comprimés peuvent être écrasés pour l'administration chez un jeune enfant. Reprendre la prise si vomissement dans l'heure. | Prise unique quotidienne indépendamment de la nourriture. |

b.2. Paludisme grave⁸⁸

La prise en charge du paludisme grave s'applique lorsque le patient présente un ou plusieurs signes cliniques ou biologiques évocateurs de gravité et dans les cas où le patient manifeste un échec thérapeutique aux molécules employées pour la prise en charge du paludisme simple. Le paludisme chez une femme enceinte doit d'office être pris en charge dans le cadre d'un paludisme grave.

Les dérivés de l'artémisinine, que sont l'artésunate et l'artéméther, sont les médicaments de choix dans la prise en charge d'un paludisme grave. Si ces molécules ne sont pas disponibles, alors les sels de quinine peuvent être envisagés en dernière intention.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des médicaments recommandés au Bénin pour la prise en charge d'un paludisme grave à *Plasmodium falciparum*^{101,102,103,104}

| Molécules | Artésunate | Artéméther | Sels de quinine |
|------------|--|---|---|
| Indication | Traitement de première intention du paludisme grave à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte et l'enfant sans limite inférieure d'âge | Traitement de seconde intention du paludisme grave à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte et l'enfant si indisponibilité de l'artésunate injectable | Traitement de troisième intention du paludisme grave à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte si indisponibilité de l'artésunate et l'artéméther |
| Posologie | <p>Adulte et enfant de 20 kg et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2,4 mg/kg en intraveineux ou intramusculaire - Les prises sont administrées à 0, 12 et 24 heures puis une fois par jour jusqu'à ce que la prise par voie orale puisse être envisagée - Ne pas dépasser 200 mg/injection chez les enfants et 240 mg/injection chez les adultes <p>Enfant pesant moins de 20 kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 mg/kg en intraveineux ou intramusculaire - Les prises sont administrées à 0, 12 et 24 heures puis une fois par jour jusqu'à ce que la prise par voie | <p>Adulte et enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose de charge : 3,2 mg/kg administrés en dose unique intramusculaire le premier jour - Dose d'entretien : 1,6 mg/kg administré en dose unique intramusculaire les quatre jours suivant à heure fixe <p>Cinq jours de traitement sont obligatoires. Selon la parasitémie, le traitement peut durer jusqu'à sept jours.</p> | <p>Adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose de charge : 20 mg/kg jusqu'à maximum 1400 mg en injection intraveineuse pendant 4 heures - Dose d'entretien : 10 mg/kg jusqu'à maximum 700 mg en injection intraveineuse pendant 4 heures, à débiter 8 à 12 heures après la dose de charge terminée et à répéter toutes les 8 à 12 heures si nécessaire - Si la dose d'entretien doit durer plus de 48 heures, alors elle doit être réduite à 5 mg/kg - Relai par voie orale dès que possible <p>La durée totale de</p> |

| | | | |
|-------------------------------|---|---|---|
| | <p>orale puisse être envisagée</p> <p>Les trois premières doses par voie parentérale sont obligatoires.</p> | | <p>traitement est de 7 jours et les trois premières perfusions sont obligatoires. Précaution d'emploi pour une utilisation chez les enfants.</p> |
| Effets indésirables fréquents | <p>Réaction allergique sévère (urticaire, hypotension, prurit, œdème, dyspnée)</p> <p>Effets indésirables fréquents liés à l'administration intraveineuse : vertige, nausée, vomissement, altération du goût (goût amer et métallique), diarrhée, rash.</p> | <p>Généralement bien toléré donc peu d'effets indésirables reportés aux doses thérapeutiques</p> | <p>Troubles gastro intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale), cinchonisme (vertige, acouphène, hyperacousie, vision troublée), trouble sanguin (agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, hypoglycémie)</p> |
| Interactions médicamenteuses | <p>L'artésunate est une prodrogue rapidement métabolisée en dihydroartémisinine qui a une demi-vie de 45 minutes. Ainsi le temps de présence dans l'organisme est très limité et donc peu d'interactions médicamenteuses sont décrites mis à part avec névirapine et ritonavir.</p> | <p>Aucune observée durant les études</p> | <p>Digoxine, flécaïnide, warfarine, cimetidine, mefloquine</p> |
| Contre-indications | <p>Hypersensibilité à l'artésunate, aux dérivés de l'artémisinine ou un des composants de la formulation</p> | <p>Hypersensibilité à l'artéméther, aux dérivés de l'artémisinine ou un des composants de la formulation</p> | <p>Hypersensibilité à la quinine ou quinidine, antécédent de fièvre bilieuse, arythmie cardiaque, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, hypoglycémie, myasthénie sévère.</p> <p>Le traitement peut néanmoins s'avérer nécessaire après évaluation de la balance bénéfice risque.</p> |
| Grossesse et allaitement | <p>Au vu de la sévérité du paludisme grave, utilisation possible quel que soit le terme de la grossesse à dose pleine.</p> <p>Les doses présentes dans le lait maternel sont trop faibles pour entraîner des effets sur le nouveau-né mais les études sont</p> | <p>A éviter durant le premier trimestre de grossesse. Le praticien peut néanmoins juger son utilisation nécessaire chez la femme enceinte après évaluation de la balance bénéfice risque.</p> <p>Aucune donnée sur l'excrétion dans le lait</p> | <p>Utilisation possible chez la femme enceinte quel que soit le terme de grossesse mais l'injection lente doit être effectuée dans un minimum de 8 heures.</p> <p>Les doses présentes dans le lait maternel sont trop faibles pour entraîner des effets sur le nouveau-né</p> |

| | | | |
|----------|---|---|--|
| | limitées. | maternel. | donc l'allaitement est possible. |
| Conseils | <p>Reconstitution :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le calcul de la dose à administrer doit être effectué avant la reconstitution - Le produit peut se conserver jusqu'à une heure après reconstitution - Si le produit est trouble ou se précipite, il ne doit pas être utilisé <p>Mode d'administration :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'injection intraveineuse se fait lentement pendant une durée supérieure à 1 à 2 minutes - L'injection intramusculaire se fait préférentiellement dans la face antérieure de la cuisse et si le volume à administrer est trop important il peut être réparti dans deux sites d'injection différents - Une administration rectale par suppositoire peut être envisagée chez les nouveaux-nés et les enfants selon leur état de santé | <p>Mode d'administration :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'injection se fait dans le muscle glutéal ou le quadriceps - Une administration rectale par suppositoire peut être envisagée chez les nouveaux-nés et les enfants selon leur état de santé | <p>Mode d'administration :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'injection intramusculaire est désormais proscrite |

c. Traitements de soutien

Les traitements de soutien permettent de prendre en charge chaque symptôme. Ils sont donc complémentaires aux traitements spécifiques.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif de la prise en charge symptomatique du paludisme⁸⁸

| Symptôme | Prise en charge |
|----------|-----------------|
|----------|-----------------|

| | |
|---|--|
| Fièvre ou température axillaire lue \geq 38,5°C | <ul style="list-style-type: none"> - Antipyrétique par voie orale : paracétamol ou acide acétylsalicylique. Privilégier le paracétamol pour les enfants et contre indication de l'acide acétylsalicylique chez les sujets présentant un ulcère gastro-duodénal, une gastrite ou une hémorragie - Méthodes physiques : déshabiller l'enfant, aérer la salle, hydratation en donnant fréquemment à boire de l'eau potable |
| Anémie ou pâleur palmo-plantaire | <ul style="list-style-type: none"> - Fer - Acide folique - Si anémie sévère : transfusion de culot globulaire ou de concentré en globules rouges ou à défaut du sang total |
| Encombrement bronchique | <ul style="list-style-type: none"> - Mise en position latérale de sécurité pour dégager les voies aériennes supérieures |
| Coma | <ul style="list-style-type: none"> - Mise en position latérale de sécurité pour dégager les voies aériennes supérieures - Restriction hydrique |
| Hypoglycémie | <ul style="list-style-type: none"> - Resucrage par sérum glucosé 30% 1 mL/kg ou sérum glucosé 10% 5 mL/kg en bolus puis relai au sérum glucosé 10%. L'administration se fait en première intention par voie intraveineuse et en deuxième intention par sonde nasogastrique ou à défaut mettre deux morceaux de sucre humectés d'eau sous la langue. |
| Convulsion | <ul style="list-style-type: none"> - Mise en position latérale de sécurité pour dégager les voies aériennes supérieures - Oxygénation si trouble de la respiration détecté - Antipyrétique pour faire baisser la température corporelle. Si aucune amélioration, alors administration intrarectale de diazépam puis une deuxième dose de diazépam 10 minutes après puis si persistance alors administration de clonazépam en goutte ou phénobarbital en injection intraveineuse lente |
| Vomissements incoercibles | <ul style="list-style-type: none"> - Antiémétique |
| Acidose métabolique | <ul style="list-style-type: none"> - Sérum bicarbonaté 14‰ |
| Choc hypovolémique | <ul style="list-style-type: none"> - Sérum salé 9‰ ou dopamine à 10 à 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ |
| Œdème aigu du poumon | <ul style="list-style-type: none"> - Restriction hydrique - Furosémide 2 à 4 mg/kg sans dépasser 2 g/j - Maintenir le patient en position semi assise à 45° - Administrer de l'oxygène - Diminution du débit voire arrêt de perfusion |
| Insuffisance rénale | <ul style="list-style-type: none"> - Dopamine 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sur 24 à 48 heures et furosémide 1 à 2 mg/kg en injection intraveineuse si l'état d'hydratation est correcte |

d. Visite de suivi⁸⁸

La visite de suivi a lieu après 48 heures de traitement. Le patient revient alors en consultation médicale dans le centre de formation sanitaire s'il est rentré à son domicile. Cette visite a pour objectif de faire un bilan sur l'état clinique du malade, notamment pour les populations particulières telles que les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes. Elle permet aussi au corps médical d'évaluer la survenue d'éventuels effets indésirables et de les prendre en charge si possible. Lors de la visite, le médecin s'assure également de la prise correcte des médicaments par le patient, soit son observance au traitement. De plus, il effectue le contrôle parasitologique pour déterminer la parasitémie résiduelle et recherche des signes d'autres maladies éventuelles s'il y a persistance de la fièvre. Si les signes cliniques persistent et que la parasitémie ne baisse pas malgré une prise adaptée du traitement, il faut envisager un échec thérapeutique. Une confirmation microscopique reste néanmoins obligatoire. Quatre facteurs peuvent être mis en cause dans un échec thérapeutique :

- Résistance aux traitements
- Mauvaise observance
- Utilisation de médicaments de mauvaise qualité et sous-dosés en principe actif
- Baisse de la biodisponibilité du médicament causée par des vomissements de la dose non reprise à domicile

Cette visite permet également au personnel médical d'apporter les conseils appropriés au patient pour éviter la survenue à nouveau de la maladie en lui rappelant les moyens de prévention efficaces du paludisme.

9. Prévention

a. Chimio prophylaxie

a.1. Généralités

Au Bénin, la prévention médicamenteuse, soit la chimio prophylaxie, s'adresse aux femmes enceintes, aux enfants âgés de 3 à 59 mois seulement dans les zones sanitaires éligibles, aux sujets drépanocytaires et aux sujets neufs. Les zones sanitaires éligibles permettant aux enfants de 3 à 59 mois de recevoir une chimio prophylaxie adaptée sont le département de l'Atacora et de l'Alibori et depuis juin 2024, également dans les départements de Borgou, des Collines et de la Donga.¹⁰⁵ Malgré la prise d'une chimio prophylaxie, une lutte active contre le vecteur doit être effectuée en complémentaire.⁸⁸

Pour les séjours d'une durée inférieure à sept jours, seules les méthodes de lutte physico-chimiques sont recommandées. La chimio prophylaxie ne sera ainsi pas systématiquement proposée pour les séjours de courte durée. De plus, de manière générale, la chimio prophylaxie est recommandée pour une durée maximale de 3 mois. Ainsi pour les expatriés se rendant en zone endémique pour une durée plus longue, il leur est recommandé de prendre une chimio prophylaxie les trois à six premiers mois puis la poursuite du traitement sera réévaluée lors d'une consultation médicale selon le risque réellement encouru.¹⁰⁶

Une chimioprophylaxie antipaludéenne correctement utilisée protège contre l'infection à hauteur de 90 à 95%. Ces médicaments n'assurent donc pas une protection sûre à 100%. Ainsi, chaque symptôme évocateur du paludisme, soit en premier lieu la fièvre, doit faire l'objet d'un examen diagnostique, malgré une prise régulière et conforme à la prescription d'un traitement médicamenteux prophylactique.¹⁰⁷

a.2. Traitements chimioprophylactiques disponibles

Tableau 4 : Tableau récapitulatif de la chimioprophylaxie antipaludéenne disponible au Bénin pour la femme enceinte, les enfants éligibles et le sujet drépanocytaire^{88,108,109,110,111,112}

| Molécules | Sulfadoxine/ pyriméthamine (SP) | Sulfadoxine-pyriméthamine + Amodiaquine (AQ) | Atovaquone/proguanil |
|------------|---|---|---|
| Indication | Prévention médicamenteuse du paludisme chez la femme enceinte éligible | Prévention médicamenteuse du paludisme chez les enfants de 3 à 59 mois en zones sanitaires éligibles | Prévention médicamenteuse du paludisme chez le sujet drépanocytaire et le voyageur non immun se rendant au Bénin |
| Posologie | L'administration se fait dès la seizième semaine d'aménorrhée ou dès l'apparition des mouvements actifs foetaux et jusqu'à l'accouchement. La posologie est de 3 comprimés de 500 mg/25 mg en prise unique et avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre deux prises. La femme enceinte doit prendre au moins trois doses avant l'accouchement avec un maximum de 6 doses. La dernière dose peut être administrée dans la salle d'accouchement. | L'administration se fait uniquement pendant la saison de haute transmission du paludisme : de juillet à octobre. Dosage des comprimés destinés aux enfants de 3 à 11 mois : 250/12,5 mg SP et 75 mg AQ Dosage des comprimés destinés aux enfants de 12 à 59 mois : 500/25 mg SP et 150 mg AQ. Posologie : - J1 : 1 comprimé SP + 1 comprimé AQ - J2 : 1 comprimé AQ - J3 : 1 comprimé AQ Ce schéma de 3 jours est à répéter tous les mois pendant un maximum de 4 mois consécutifs en haute saison de transmission avec un intervalle d'au moins 30 jours entre les prises de 3 jours. | Dosage des comprimés adultes et enfants de plus de 40 kg : 250 mg d'atovaquone/100 mg de proguanil Dosage des comprimés enfants de 11 à 40 kg : 62,5 mg d'atovaquone/25 mg de proguanil Posologie adulte et enfant de plus de 40 kg : 1 comprimé par jour Posologie enfants de 11 à 40 kg selon le poids : - Moins de 11 kg : non recommandé - 11 à 20 kg : 1 comprimé par jour - 21 à 30 kg : 2 comprimés par jour - 31 à 40 kg : 3 comprimés par jour L'administration démarre 24h avant l'arrivée du sujet en zone impaludée et se poursuit 7 jours après le départ de la zone. L'efficacité est étudiée |

| | | | |
|-------------------------------|--|---|--|
| | | | jusqu'à 12 semaines de prise. |
| Effets indésirables fréquents | Troubles hématologiques (anémie mégalo-blastique, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie), réaction allergique (rash, prurit et exceptionnellement les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) | Nausée, vomissement, douleur abdominale, fièvre, diarrhée, prurit, céphalée, éruption cutanée, nervosité | Douleur abdominale, céphalée, anorexie, nausée, vomissement, diarrhée, toux |
| Interactions médicamenteuses | Interactions avec la pyriméthamine : didanosine, triméthoprime, zidovudine Interactions avec la sulfadoxine : méthotrexate, autres sulfonamides | Triméthoprime ou sulfaméthoxazole/triméthoprime, autres sulfonamides et autres médicaments hépatotoxiques ou hématoxiques | Rifampicine, rifabutine, métopropramide, éfavirenz, indinavir, warfarin, coumarine, tétracyclines, étoposide, inhibiteurs du CYP2C19 comme moclobémide ou fluvoxamine, inducteurs du CYP2C19 comme l'artémisinine ou carbamazépine |
| Contre-indications | Hypersensibilité aux sulfonamides, la pyriméthamine ou un des composants de la formulation, insuffisance hépatique ou rénale sévère, antécédent d'hépatite induite par sulfadoxine ou pyriméthamine | Hypersensibilité aux sulfonamides, la pyriméthamine, l'amodiaquine ou un des composants de la formulation, antécédent de trouble hématologique induit par SP ou AQ, antécédent de trouble hépatique induit par AQ | Hypersensibilité à l'un des composants de la formulation, insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 30 mL/min) |
| Grossesse et allaitement | Utilisation possible pendant la grossesse. La femme enceinte doit cependant être supplémentée en acide folinique. En effet, cette association inhibe le métabolisme de l'acide folique qui est indispensable au bon développement de l'embryon et du fœtus. Ne pas utiliser pendant l'allaitement, ces deux molécules passent dans le lait maternel. | L'association SP et AQ s'adressent à des enfants de moins de 60 mois et donc les données sur la grossesse et l'allaitement ne sont pas applicables. | L'association atovaquone/proguanil peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse à dose prophylactique. Pour l'allaitement, il faut prendre en compte le poids de l'enfant allaité : <ul style="list-style-type: none"> - Enfant de 5 kg et plus : allaitement possible même si l'enfant prend lui aussi l'association atovaquone/proguanil. - Enfant de moins de 5 kg : suspendre l'allaitement jusqu'à 5 jours après la dernière |

| | | | |
|----------|--|---|--|
| | | | prise. |
| Conseils | Les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau sans les mâcher. | Les comprimés sont à dissoudre dans l'eau avec environ 10 mL d'eau. Deux verres de 10 mL d'eau sont nécessaires le premier jour pour la prise de SP dans le premier verre et la prise d'AQ dans le deuxième. Les deux comprimés ne doivent pas être dissous dans la même eau. En cas de vomissement dans les 30 minutes suivant la prise, l'enfant se repose 10 minutes puis la dose doit être ré-administrée. | Les comprimés sont à prendre pendant un repas riche en graisse à heure fixe tous les jours. En cas de vomissement dans l'heure suivant la prise, la dose entière doit être ré-administrée. Les diarrhées cependant n'influencent pas la prise du médicament. Ce médicament inhibe l'enzyme dihydrofolate réductase du parasite mais une supplémentation en acide folique n'influence pas son efficacité. |

Tableau 5 : Tableau récapitulatif de la chimioprophylaxie antipaludéenne disponible en France pour les voyageurs non immuns se rendant au Bénin^{106,113,114}

| Molécules | Atovaquone/proguanil | Doxycycline | Méfloquine |
|---------------------|---|--|--|
| Indication | Voir le tableau 4 : "tableau récapitulatif de la chimioprophylaxie antipaludéenne disponible au Bénin pour la femme enceinte, les enfants éligibles et le sujet drépanocytaire" | Chimioprophylaxie antipaludéenne pour les adultes et enfants de plus de 8 ans | Chimioprophylaxie antipaludéenne dans les zones à <i>Plasmodium falciparum</i> multirésistant pour les adultes et enfants de plus de 5 kg |
| Posologie | | L'administration démarre 1 à 2 jours avant l'arrivée en zone endémique et se poursuit 4 semaines après le départ de la zone endémique. Posologie adulte et enfant de plus de 12 ans et pesant plus que 45 kg : 100 mg tous les jours en prise unique. Posologie enfant de 8 ans à 12 ans pesant moins que 45 kg : 2 mg/kg tous les jours en prise unique. L'efficacité est étudiée jusqu'à 4 mois de prise. | L'administration démarre 10 jours avant l'arrivée en zone endémique et se poursuit 4 semaines après le départ de la zone endémique. La prise se fait une fois par semaine. Posologie : 5 mg/kg en une seule prise par semaine, avec une dose maximale à 250 mg par semaine. L'efficacité est étudiée jusqu'à 12 semaines de prise. |
| Effets indésirables | | Photosensibilité, | Troubles du sommeil |

| | | | |
|------------------------------|--|---|--|
| fréquents | | réaction anaphylactique, céphalée, nausée, vomissement, éruption cutanée, vaginose, candidose, œsophagite | (rêves anormaux, insomnie), dépression, troubles anxieux, nausée, vomissement, douleur abdominale, diarrhée, vertige, céphalée, trouble visuel, prurit. |
| Interactions médicamenteuses | | Coumarine, pénicillines, anti-acides contenant de l'aluminium, calcium, magnésium ou autres cations, sels de bismuth, phénobarbital, carbamazépine, primidone, phénytoïne, alcool, contraceptifs oraux œstro-progestatifs, methoxyflurane, isotretinoïne, rifampicine, méthotrexate, sels de fer | Halofantrine (prise au moins 15 semaines après l'arrêt de méfloquine), médicaments prolongeant l'intervalle QT (anti-arythmique, bêta-bloquant, bloqueur des canaux calciques, antihistaminique H1, antidépresseur tricyclique et phénothiazine), anti-épileptiques et médicaments abaissant le seuil épileptogène (antidépresseur tricyclique, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, bupropion, antipsychotique, tramadol, chloroquine et certains antibiotiques), vaccin de la fièvre typhoïde |
| Contre-indications | | Hypersensibilité aux tétracyclines ou à un des composants de la formulation, irritation ou ulcère à l'œsophage, enfants de moins de 8 ans (risque de décoloration dentaire et caries) | Hypersensibilité à la méfloquine (ou ses dérivés comme la quinine ou la quinidine) ou à un des composants de la formulation, dépression, troubles anxieux généralisés, psychose, sujet avec idée suicidaire ou antécédent de tentative de suicide, antécédent de convulsion, antécédent de fièvre bilieuse, troubles hépatiques sévères, antécédent d'hémoglobinurie causée par une infestation sévère à <i>P.</i> |

| | | | |
|--------------------------|--|---|---|
| | | | <i>falciparum.</i> |
| Grossesse et allaitement | | Ne pas utiliser ni pendant la grossesse au delà du premier trimestre, ni pendant l'allaitement sauf si nécessaire selon la balance bénéfice risque. Son utilisation au cours du premier trimestre de grossesse est envisageable. | Utilisation possible quel que soit le terme de la grossesse et possible pendant l'allaitement même si l'enfant prend lui aussi de la méfloquine. |
| Conseils | | Rester au moins 30 minutes assis ou debout après la prise pour éviter les inflammations ou ulcères de l'œsophage. Le médicament peut être pris indépendamment de la nourriture ou du lait. Chez les personnes avec une irritation gastrique, la prise est recommandée pendant le repas ou avec du lait. | Si le patient vomit dans les 30 minutes suivant la prise alors reprendre une dose entière et s'il vomit dans les 30 minutes à 1 heure alors reprendre une demie-dose. |

b. Méthodes mécaniques et physico-chimiques de lutte contre le vecteur

b.1. Généralités

La prévention des piqûres de moustiques peut être effectuée par différentes méthodes toutes complémentaires :¹¹⁵

- recouvrement de la peau par le port de vêtements couvrants tels que des tee-shirts à manches longues, des pantalons longs, des chapeaux ;
- utilisation d'un répulsif efficace ;
- application de perméthrine sur les vêtements et équipements tels que les bottes, les pantalons, les chaussettes, les tentes mais ne pas appliquer cette substance active directement sur la peau ;
- privilégier les nuits dans des chambres climatisées et bien closes ;
- utilisation d'une moustiquaire imprégnée de perméthrine. L'imprégnation permet ainsi que le dormeur reste protégé malgré le fait que la moustiquaire soit en contact avec sa peau. Il est également recommandé de fixer la moustiquaire entre le sommier et le matelas afin qu'il n'y ait pas d'entrée possible pour les moustiques. Il faut également s'assurer de l'intégralité du maillage de la moustiquaire. Une campagne de lutte anti-vectorielle organisée en 2023 a permis la distribution gratuite de 9 millions de moustiquaires imprégnées à longue durée d'action ;¹⁰⁵

- assainissement du cadre de vie par la réduction des zones d'eau stagnante et de gîtes larvaires par asphaltage.¹¹⁶

b.2. Répulsifs disponibles

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des répulsifs efficaces sur l'anophèle issu du tableau des répulsifs remis aux voyageurs par le CHU de Nantes

| Molécule | DEET | KBR3023 = (p)icarinine | Citriodiol = huile d'eucalyptus | IR3535 |
|-----------------------|---|--|--|---|
| Indication | Répulsif contre l'anophèle à partir de 2 ans | Répulsif contre l'anophèle à partir de 2 ans | Répulsif contre l'anophèle à partir de 3 ans | Répulsif contre l'anophèle à partir de 6 mois |
| Mode d'administration | 2 à 12 ans : 2 applications par jour avec 30% de concentration minimale A partir de 12 ans : 3 applications par jour avec 30-50% de concentration minimale | 2 à 12 ans : 2 applications par jour avec 20-25% de concentration minimale A partir de 12 ans : 3 applications par jour avec 20-25% de concentration minimale | 3 à 12 ans : 2 applications par jour avec 10-30% de concentration minimale A partir de 12 ans : 3 applications par jour avec 10-30% de concentration minimale | De 6 mois à l'âge de la marche : 1 application par jour avec 20% de concentration minimale De l'âge de la marche à 2 ans : 2 applications par jour avec 20% de concentration minimale De 2 à 12 ans : 2 applications par jour avec 20-35% de concentration minimale A partir de 12 ans : 3 applications par jour avec 20-35% de concentration minimale |
| Femme enceinte | 3 applications par jour avec 30% de concentration minimale | 3 applications par jour avec 20% de concentration minimale | 3 applications par jour avec 10% de concentration minimale | 3 applications par jour avec 20% de concentration minimale |

III. Prise en charge du paludisme au service pédiatrique du Centre Hospitalier Départemental du Zou et des Collines, Bénin

1. Centre Hospitalier Départemental du Zou et des Collines, Bénin

Le Centre Hospitalier Départemental du Zou et des Collines est le centre hospitalier de référence de ces deux départements béninois parmi les douze répartis sur l'ensemble du territoire. Les départements du Zou et des Collines, situés au centre du pays, étaient anciennement fusionnés mais se sont séparés en 1999. Le centre hospitalier est situé dans le département du Zou, à Abomey, positionné sur la carte de la figure 5. En 2013, ces deux départements hébergeaient à tous les deux un peu plus de 1,5 millions d'habitants.^{117,118}

Ce centre hospitalier se divise en plusieurs unités spécifiques : unité de diabète, médecine interne, pédiatrie, ophtalmologie, kinésithérapie, dermatologie et chirurgie. Il comporte également une maternité et une pharmacie centrale. La pharmacie centrale permet aux accompagnants ou au patient lui-même de venir chercher les médicaments et le matériel médical nécessaire à une hospitalisation.

Figure 5 : Carte du Bénin indiquant la ville d'Abomey



2. Service de pédiatrie

a. Généralités

Le service de pédiatrie est une unité à part entière du centre hospitalier départemental. Il se divise en quatre sous-unités : le secteur de la malnutrition, de la

néonatalogie, de la pédiatrie générale et des urgences. La chirurgie pédiatrique se situe dans un service à proximité du service de pédiatrie. Le service de pédiatrie fonctionne en autonomie par rapport au reste du centre hospitalier car il possède sa propre pharmacie et son propre laboratoire d'analyse médicale.

Les urgences sont le premier endroit où les enfants devant être hospitalisés iront. A l'entrée des urgences figure l'accueil où est installé un infirmier chargé de la prise des constantes de l'enfant, soit son poids, sa taille et sa température. Il recueille également l'anamnèse auprès des accompagnants de l'enfant qui sont le plus souvent les parents. Les informations récoltées sont retranscrites manuellement dans un dossier médical qui sera transmis au médecin prenant en charge l'enfant. Ces informations recueillies permettent également à l'infirmier d'effectuer un premier tri des enfants selon leur état de santé afin de garantir une prise en charge plus rapide des cas les plus urgents. Il existe donc trois niveaux de prise en charge :

- Cas urgent : les enfants classés en cas urgent doivent alors être pris en charge dans les vingt minutes suivant leur arrivée à l'accueil des urgences pédiatriques. Ils resteront le temps nécessaire dans le service des urgences jusqu'à rétablissement de leur état de santé.
- Cas prioritaire : ces enfants devront être pris en charge dans les trente minutes suivant leur arrivée aux urgences et seront, dans la majorité des cas, déplacés au sein des autres sous-unités pédiatriques
- Cas ordinaire : ces enfants seront bien pris en charge mais sans délai prédéfini car ils ne présentent pas d'urgence de prise en charge pour leur état de santé. Ces enfants peuvent également être invités à retourner chez eux et revenir en simple consultation.

L'organisation du service de pédiatrie est hiérarchisée. Il comporte dans son équipe un pédiatre à temps complet et un pédiatre venant en remplacement un jour par semaine. De plus, dans chaque sous-unité de service de pédiatrie est présent au moins un médecin généraliste, un infirmier responsable, un infirmier et un ou plusieurs aide-soignants. Cette organisation de personnel est suivie tout au long de la journée dès huit heures du matin jusqu'à dix-sept heures le soir. Les nuits, les soins sont maintenus par un service de garde. Durant les heures de garde, uniquement un médecin généraliste exerce et assure la surveillance de la totalité des enfants présents dans les quatre sous-unités du service. Au sein du service de pédiatrie, il y a également une surveillante, équivalente à la fonction de cadre de service dans les centres hospitaliers français. La surveillante s'assure du bon fonctionnement du service. Il s'agit d'une infirmière habilitée de son propre bureau.

Dans les services de pédiatrie, les soins infirmiers sont effectués tout au long de la journée et de la nuit. Le médecin généraliste du service effectue une visite médicale tous les matins. En théorie, tous les enfants doivent être étudiés par le médecin. Le médecin peut alors prescrire des médicaments et des produits de santé que les accompagnants devront aller chercher à la pharmacie du service de pédiatrie.

b. Les urgences

Les urgences pédiatriques s'organisent sous forme d'une grande pièce où sont installés sept lits répartis en trois box. En général, un lit accueille seulement un enfant mais si les tailles des enfants le permettent et lorsque l'affluence est plus élevée, plusieurs enfants seront placés sur le même lit. Avant même le placement de l'enfant aux urgences, des frais d'admission s'appliquent. L'enfant est ensuite placé sur un lit et les premiers soins sont effectués afin de stabiliser l'état de santé de l'enfant. Une fois que l'enfant est stable et qu'il ne requiert plus de soins intensifs, il sera en général redirigé vers une autre sous-unité de pédiatrie, soit la pédiatrie générale ou la malnutrition, avant de pouvoir rentrer chez lui.

c. Néonatalogie

La sous-unité de néonatalogie, aussi nommée le secteur P1 du service de pédiatrie, accueille les nouveaux-nés de la naissance jusqu'à vingt-huit jours de vie nécessitant une hospitalisation. Les nouveaux-nés admis sont principalement prématurés, atteints d'une infection néonatale ou ont vécu une asphyxie néonatale. Les scores APGAR (apparence, pouls, grimace, activité, respiration) et de Silverman qui sont établis à la maternité pourront également motiver ou non l'admission du nouveau-né dans ce service. Le score APGAR évalue différentes caractéristiques du nouveau-né à 1 minute, 5 minutes et 10 minutes de vie. Le score de Silverman lui évalue la sévérité d'une détresse respiratoire.

Ce secteur se subdivise en deux pièces : une pièce accueillant les soins intensifs et une pièce accueillant les soins conventionnels. Dans la pièce des soins intensifs, des lits sont situés le long des murs et une table en bois est installée au centre. Cette table servira aux infirmiers et aide-soignants pour effectuer les soins en y allongeant le nouveau-né. Ce service accueille chaque jour, environ 30 à 40 nouveaux-nés.

Afin de respecter certaines mesures hygiéniques, toute l'équipe soignante et d'entretien doit changer de chaussures avant de pouvoir entrer dans la salle des soins intensifs. De plus, les accompagnants, soit les parents le plus souvent, n'ont pas le droit d'entrer en salle de soins. Ils patientent à l'extérieur de la salle où des bancs sont installés. Leur enfant leur sera amené par le personnel au moment de l'allaitement, soit en moyenne toutes les trois heures. Quand l'enfant obtient un état de santé plus stabilisé, il ira en pièce de soins conventionnels. Ici, les accompagnants pourront être avec leur enfant.

d. Pédiatrie générale

La sous-unité de pédiatrie générale se nomme aussi le secteur P2. Il accueille tous les enfants âgés de 1 mois à 18 ans hormis les enfants malnutris qui seront pris en charge dans le secteur de la malnutrition. Ici, les enfants admis sont atteints de pathologies diverses : infections digestives, insuffisance rénale mais la pathologie la plus fréquemment rencontrée est le paludisme. Ce secteur accueille également les enfants qui ont des soins de suite après avoir subi une chirurgie car le secteur de chirurgie ne dispose pas de lits pour les patients. Selon le motif d'hospitalisation, la durée d'hospitalisation de l'enfant sera variable mais en terme général, la durée est inférieure à une semaine.

Ce secteur s'organise en cinq pièces pouvant accueillir jusqu'à dix lits selon la présence ou non d'équipements médicaux imposants. Les enfants sont répartis dans les salles selon la gravité de leur état de santé.

e. Malnutrition

La réalité de la malnutrition au Bénin pousse le service de pédiatrie à ouvrir une sous-unité à part entière de malnutrition, soit le secteur P3, qui occupe une place importante au sein du CHD. La malnutrition est diagnostiquée en se basant sur l'indice poids total (IPT) qui est une mesure équivalente à l'indice de masse corporelle (IMC) pour un adulte.

La sous-unité s'organise selon trois salles. Les enfants seront répartis dans les salles selon le niveau de sévérité de leur malnutrition. La prise en charge des enfants malnutris repose sur une supplémentation nutritionnelle. Le CHD ne dispose pas d'équipement permettant d'identifier les carences en vitamines chez ces enfants. Ainsi, une supplémentation en la totalité des vitamines sera proposée à chacun de ces enfants. Il faut éviter d'avoir recours à la perfusion afin de supplémer les enfants car le métabolisme des malnutris est souvent trop lent pour supporter ce mode d'administration. De plus, plusieurs fois dans la journée, les enfants reçoivent un mélange spécifique leur permettant de prendre du poids. Deux mélanges sont proposés aux enfants. Il s'agit de formules à base de lait telles que le F75 ou le F100. Ils contiennent chacun une quantité prédéterminée et importante de glucides, lipides, protéines et vitamines nécessaires pour garantir une renutrition efficace. Les enfants présentant une malnutrition sévère se verront d'abord administrer le mélange F75 pendant quelques jours puis le mélange F100 sera ensuite administré. La courbe de poids est également suivie de près par le corps médical, tous les enfants sont pesés chaque matin. Le médecin consulte une fois par jour les enfants présentant les cas de malnutrition les plus sévères du service.

f. Les consultations

Les consultations pédiatriques se déroulent tous les matins en semaine à partir de neuf heures et jusqu'à environ quatorze heures. Chaque consultation dure en moyenne quinze à trente minutes selon le motif de consultation. Elles sont assurées par un médecin généraliste ou un pédiatre.

g. Pharmacie pédiatrique

La pharmacie pédiatrique garantit au service une certaine autonomie. En effet, elle permet un approvisionnement rapide des médicaments nécessaires à l'hospitalisation des enfants. Elle a un emplacement de proximité, au cœur du service, ce qui évite aux accompagnants de parcourir l'hôpital pour aller chercher les médicaments à la pharmacie centrale du CHD. Ceci constitue donc un gain de temps considérable d'autant plus que la pharmacie centrale accueille les accompagnants de tous les autres services du CHD et donc le temps d'attente peut y être plus long.

La pharmacie pédiatrique se compose en deux salles. Une salle disposant d'une trappe et une fenêtre ouverte vers les patients et une salle accessible par la première salle qui constitue une réserve de stockage des produits de santé. Au sein de l'officine, le personnel est composé de vendeurs et un responsable. Le responsable est majoritairement présent dans la salle de réserve et assure la gestion des stocks. Les vendeurs, eux, s'assurent de la bonne dispensation des produits de santé aux patients. Seulement un vendeur est sur place à la fois car l'officine ne dispose que d'un seul comptoir.

Lorsqu'un enfant est hospitalisé dans le service de pédiatrie, il doit être accompagné, généralement par un ou deux parents. Ce seront donc les accompagnants qui seront chargés d'aller récupérer les produits de santé à la pharmacie. Lorsqu'un client arrive dans la pharmacie, le vendeur vérifie que la pharmacie dispose bien du produit prescrit en stock. Lorsque c'est bien le cas, il note "ok" sur l'ordonnance. Le client doit ensuite se diriger vers la caisse qui se situe dans une autre salle à proximité de la pharmacie. A la caisse, le client doit donc régler le montant des produits qu'il ira ensuite chercher à son retour à la pharmacie.

3. Enquête sur le paludisme dans le service pédiatrique

a. Généralités

L'enquête a eu lieu sur un total de sept jours du 14 août au 20 août 2023 au Centre Hospitalier Départemental du Zou et des Collines. Dix-huit dossiers médicaux ont pu être recueillis et étudiés car ils correspondaient à l'hospitalisation d'enfants atteints du paludisme dans le service de pédiatrie en pédiatrie générale ou aux urgences.

b. Profil de l'enfant hospitalisé

Tableau 7 : Âges des enfants de l'enquête

| Âge (en mois) | Etendue | Moyenne | Médiane | Proportion inférieure et supérieure à 5 ans |
|--|--|--|--|--|
| - 13 - 15 - 16 - 30 - 30 - 36 - 36 - 36 - 42 - 48 - 48 - 48 | Les enfants inclus dans cette étude ont un âge compris entre 13 et 84 mois, soit 13 mois et 7 ans. | Les enfants inclus dans cette étude ont en moyenne 43,1 mois, soit en moyenne 3 ans et 7 mois. | La médiane est de 45 mois. La moitié des enfants inclus dans cette étude ont moins de 45 mois et l'autre moitié plus de 45 mois. | Proportion inférieure à 5 ans : 83,33 % Proportion supérieure à 5 ans : 16,67 % |

| | | | | |
|------|--|--|--|--|
| - 48 | | | | |
| - 48 | | | | |
| - 54 | | | | |
| - 72 | | | | |
| - 72 | | | | |
| - 84 | | | | |

Le choix de différencier les enfants de moins de cinq ans et les autres plus âgés est fondé sur le fait que la population des enfants de moins de cinq ans représente une population particulièrement à risque de développer une forme grave voire létale du paludisme, au Bénin et de manière plus générale dans l'Afrique subsaharienne. Dans l'échantillon de l'étude, nous voyons alors que ce sont effectivement les enfants de moins de cinq ans qui sont plus concernés par une hospitalisation pour cause de paludisme à hauteur de 83,33%. Au Bénin, neuf enfants sur cent meurent avant l'âge de 5 ans. Ce taux élevé manifeste la vulnérabilité des jeunes enfants face aux infections car 37,80% de ces décès sont causés par le paludisme, les diarrhées et les infections respiratoires aiguës.¹¹⁹

Tableau 8 : Classification des malades

| Classe | Cas ordinaire | Priorité | Urgence |
|-----------------|---------------|----------|---------|
| Enfants < 5 ans | 0 | 9 | 6 |
| Enfants > 5 ans | 0 | 1 | 2 |
| Total | 0 | 10 | 8 |

Sur ce tableau, nous voyons qu'aucun enfant de l'échantillon était un cas ordinaire. Ceci montre ainsi que les cas ordinaires de paludisme ne sont donc pas traités à l'hôpital mais à domicile. De plus, les enfants de l'échantillon étaient majoritairement des cas prioritaires, à hauteur de 55,56% et un peu moins des cas urgents, à hauteur de 44,44%.

Présence de pathologie chronique :

- 4 des 18 enfants étudiés avaient une maladie chronique en parallèle de l'infection au paludisme. Trois d'entre eux présentaient une malnutrition aiguë modérée et une drépanocytose de type SS, soit une drépanocytose homozygote.
- 9 autres enfants parmi les 18 enfants étudiés présentaient une maladie aiguë sous-jacente au paludisme. Parmi ces maladies figurent l'hypocalcémie, une septicémie à foyer digestif et méningé, une méningite, une hémoglobinopathie et une infection digestive.

Diagnostic :

Dans 100% des cas, une goutte épaisse a été réalisée afin de confirmer le diagnostic au niveau biologique avant d'entamer le traitement. Ceci est donc bien conforme aux recommandations de l'OMS exigeant un diagnostic rapide, soit par microscopie, soit par

TDR, pour confirmer une infection au paludisme. Ce diagnostic permettra également d'entamer un traitement antipaludéen adéquat.¹²⁰

Espèce de plasmodium :

Dans 100% des cas, l'espèce inculpée dans le paludisme chez ces 18 enfants est le *Plasmodium falciparum*. Ceci correspond bien aux données de l'OMS rapportant que l'espèce de paludisme en nette majorité au Bénin est le *Plasmodium falciparum*.¹²¹

Signes cliniques manifestés par les enfants malades :

- Fièvre, soit une température supérieure à 38°C, pour 17 enfants, soit 94,44% des cas
- Altération de l'état général pour 5 enfants, soit 27,78% des cas
- Troubles hématologiques :
 - Pâleur palmo-plantaire pour 16 enfants, soit 88,89% des cas
 - Urines foncées pour 4 enfants, soit 22,22% des cas
 - Temps de recoloration cutanée supérieur à 3 secondes pour un enfant, soit 5,56% des cas
- Troubles digestifs :
 - Nausées, vomissements pour 8 enfants dont 4 qui présentaient des vomissements incoercibles, soit 44,44% des enfants présentaient des vomissements
 - Douleur abdominale pour 2 enfants, soit 11,11% des cas
 - Diarrhée pour 3 enfants, soit 16,67% des cas
 - Augmentation du volume abdominal pour 2 enfants, soit 11,11% des cas
- Troubles neurologiques :
 - Coma pour 5 enfants, soit 27,78% des cas
 - Convulsion pour 4 enfants, soit 22,22% des cas
 - Toux pour 4 enfants, soit 22,22% des cas
 - Altération de la conscience pour 2 enfants, soit 11,11% des cas
 - Agitation et irritabilité pour 3 enfants, soit 16,67% des cas
- Troubles respiratoires :
 - Tachycardie pour 9 enfants, soit 50% des cas
 - Polypnée pour 8 enfants, soit 44,44% des cas
 - Geignement et difficulté respiratoire pour 2 enfants, soit 11,11% des cas
 - Pouls rapide et faible pour un enfant, soit 5,56% des cas
- Autres signes cliniques minoritaires : chaleur locale, douleur locale, mains froides, asthénie, vertige

Signes biologiques mesurés chez les enfants malades :

- Anémie pour 18 enfants, soit 100 % des cas dont 7 étant décrites comme une anémie sévère microcytaire et hypochrome
- Thrombopénie pour 9 enfants, soit 50 % des cas dont 3 décrites comme une thrombopénie sévère
- Hyperleucocytose pour 5 enfants, soit 27,78 % des cas dont 2 décrites comme une hyperleucocytose à prédominance de neutrophile
- Autres signes biologiques minoritaires : hyperchlorémie, hypocalcémie, variation de la glycémie, variation de la créatininémie, hyperkaliémie, hyponatrémie

c. Traitement mis en place

Traitement d'urgence :

Tous les enfants de l'étude ont reçu comme traitement d'urgence l'artésunate par voie intraveineuse. Le schéma posologique n'était pas mentionné sur 2 dossiers mais 16 dossiers révélaient un schéma posologique avec administration d'artésunate à H0, H12 et H24 et un dossier comportait une administration en plus à H48. Le schéma posologique est donc bien conforme aux recommandations officielles qui mentionnent l'artésunate injectable comme traitement de première intention du paludisme sévère. De plus, la posologie est également bien conforme aux recommandations qui indiquent que le traitement d'urgence nécessite obligatoirement 3 doses d'artésunate à H0, H12 et H24. La posologie employée était également conforme aux recommandations avec un dosage à 3 mg/kg par injection pour les enfants pesant moins de 20 kg et 2,4 mg/kg pour les enfants pesant plus de 20 kg.

Traitement de relais :

Sur les 18 dossiers étudiés, un traitement de relais a été administré chez 9 enfants. Le traitement de relais a toujours été administré par voie orale. Trois dossiers mentionnent le médicament employé qui est le Lufanter® comportant l'association artéméther/luméfántrine. Ce médicament a été administré sur un schéma posologique d'une dose selon le poids de l'enfant deux fois par jour.

d. Conditions de prise en charge

Tableau 9 : Délai de prise en charge

| Délai (minutes) | 0 | ≤ 5 | ≤ 10 | ≤ 15 | Non renseigné |
|-----------------|-------|-------|------|------|---------------|
| Effectif | 6 | 2 | 1 | 1 | 7 |
| Proportion (%) | 33,33 | 11,11 | 5,56 | 5,56 | 38,89 |

Sur les 18 enfants étudiés, 6 enfants ont été pris en charge aux urgences sans délai, immédiatement, un enfant a attendu 2 minutes, un enfant a attendu 5 minutes, un enfant a attendu 10 minutes et un autre a attendu 15 minutes. Le délai de prise en charge a donc été constamment inférieur ou égale à 15 minutes et dans un tiers des cas, les enfants ont été pris en charge immédiatement. Etant donné que nous avons dans cette étude uniquement des enfants correspondant à des cas urgents ou prioritaires, les conditions de prise en charge respectent bien les délais d'attente maximum prédéfinis. Ces délais d'attente étaient en effet limités à un maximum de 20 minutes pour les cas urgents et un maximum de 30 minutes pour les cas prioritaires.

Tableau 10 : Issue de la prise en charge

| Issue | Toujours hospitalisé | Guérison | Décès | Sortie contre avis médical |
|----------------|----------------------|----------|-------|----------------------------|
| Effectif | 12 | 6 | 0 | 0 |
| Proportion (%) | 66,67 | 33,33 | 0 | 0 |

Sur les 18 enfants, 12 enfants sont toujours hospitalisés, 11 toujours dans le service des urgences et un a été transféré dans le secteur P2, soit en pédiatrie générale. Cependant, six d'entre eux ont été guéris.

IV. Evolution du paludisme au Bénin

1. Résistances aux traitements

a. Généralités¹²²

Depuis les années 1960, le *Plasmodium falciparum* est devenu résistant à la chloroquine. Elle n'est donc plus du tout d'actualité dans la prise en charge du paludisme. A présent, ce sont les dérivés de l'artémisinine qui sont utilisés en première intention pour le traitement des formes sévères et des formes simples quand ils sont associés à une molécule partenaire. Il faut donc désormais surveiller l'émergence éventuelle de résistance à ces molécules dérivées de l'artémisinine et de leur molécule partenaire.

Une résistance à un traitement se déroule en deux étapes. Tout d'abord, une mutation génétique aléatoire rend le parasite moins sensible à une molécule. Ensuite, la sélection naturelle fait que les parasites présentant cette mutation survivent mieux que le reste des parasites sous la pression de cette molécule. L'environnement dans lequel un parasite évolue permet de mieux comprendre comment certaines mutations améliorent sa survie. Ainsi, les mutations de *P. falciparum* peuvent différer d'une région à une autre. Ces mutations peuvent effectivement être influencées par exemple par le mouvement des populations, la capacité des moustiques à répandre la population mutée et le changement climatique.

Les traitements constituent également un risque dans l'émergence des résistances. L'exposition répétée d'un parasite à des doses de traitements antipaludéens permet de sélectionner les pools de parasites permettant une meilleure survie face au traitement. La prise répétée de ces molécules antipaludéennes peut dépendre notamment de la qualité des méthodes diagnostiques et des traitements disponibles. De plus, une personne prenant fréquemment une chimioprophylaxie peut également accentuer l'émergence des pools parasitaires résistants. En chimioprophylaxie, il faudrait donc privilégier les molécules préventives uniquement et ne pouvant pas être utilisées en curatif afin de limiter cet effet. Pour le traitement curatif des formes simples du paludisme, il faut également toujours utiliser une bithérapie associant un dérivé de l'artémisinine et une molécule partenaire afin d'atténuer l'émergence rapide de résistance. Cette émergence rapide a pu être observée avec la chloroquine lorsque les recommandations proposaient son utilisation en première intention en monothérapie. En outre, l'utilisation de doses subthérapeutiques de traitements est également un moteur d'émergence de résistance. Il faut donc être particulièrement vigilant à la qualité des médicaments antipaludéens utilisés afin de s'assurer que le dosage thérapeutique soit bien respecté.

Les résistances du parasite à un traitement apparaissent à la suite d'une mutation dans son génome. Des analyses génomiques permettent alors d'identifier quelles mutations sont impliquées dans la survenue de résistances. Si la cause de la résistance peut être nettement identifiée, les facteurs promoteurs des mutations sont multiples et plus difficilement décrits. Ces facteurs sont notamment :

- les caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule ;

- une utilisation excessive d'une molécule ;
- une résistance croisée entre molécules ;
- un traitement inadéquate à cause d'une prescription ou d'une administration inappropriées ;
- une mauvaise observance du patient ;
- une faible absorption du traitement ;
- les caractéristiques individuelles du patient comme son immunité.

b. Résistance partielle aux dérivés de l'artémisinine¹²²

Au Bénin, deux dérivés de l'artémisinine sont utilisés pour le traitement du paludisme simple, chacun associé à une molécule partenaire : l'artéméther associé à la luméfántrine et l'artésunate associé la pyronaridine. De nouvelles résistances concernent ces dérivés de l'artémisinine. Il s'agit de résistance partielle et non de résistance totale au traitement. Une résistance totale signifierait que le parasite serait capable de survivre voire se multiplier malgré un traitement antipaludéen. Une résistance partielle se définit par une clairance du parasite hors du sang plus lente. Les parasites concernés par ce phénomène de résistance partielle aux dérivés de l'artémisinine sont pour le moment seulement les porteurs de la mutation PfKelch13. Une étude menée entre 2015 et 2020 a mis en évidence que 3,7% des patients impaludés présentaient une forme mutée du parasite par la mutation PfKelch13 sur l'ensemble du continent africain. Cette mutation permet au parasite à l'état de trophozoïtes, en forme d'anneau uniquement, de résister au traitement ralentissant ainsi sa clairance. Une clairance ralentie du paludisme se caractérise selon deux critères : une parasitémie persistante détectée par microscopie au-delà de 72 plus ou moins 2 heures de traitements ou une demi-vie de clairance parasitaire supérieure ou égale à 5 heures.

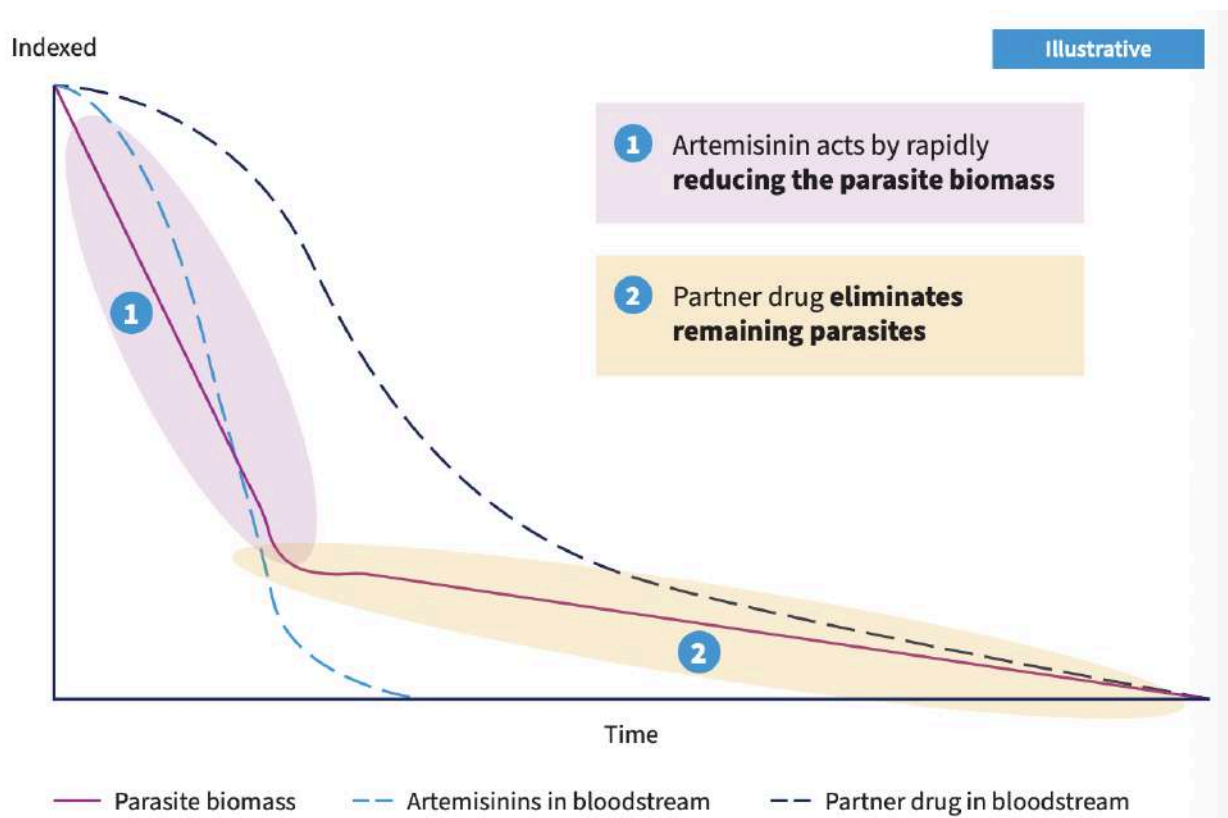
Ces résistances partielles à l'artémisinine ne sont répertoriées pour le moment que dans quelques pays d'Afrique mais de nombreux pays ne surveillent pas suffisamment ces émergences ce qui remet en question l'exactitude des pays concernés. Cette mutation est cependant en augmentation ce qui indique que la mutation permet une amélioration de la survie de l'espèce. Cette augmentation pourrait inquiéter mais une résistance partielle est à bien différencier d'une résistance réelle et totale, elle ne remet effectivement pas en jeu l'efficacité d'un traitement malgré une clairance parasitaire ralentie. La création *in vitro* de résistances totales à l'artémisinine est compliquée ce qui rassure quant au fait de les voir réellement apparaître chez les patients.

L'inquiétude ne se porte donc pas sur l'augmentation de ces résistances partielles aux dérivés de l'artémisinine car les chances de voir apparaître une résistance totale sont faibles et elles ne remettent pas en jeu l'efficacité du traitement. Cependant, il faut être vigilant quant à l'augmentation des résistances aux molécules partenaires qui sont associées à un dérivé de l'artémisinine. Celles utilisées au Bénin sont la luméfántrine et la pyronaridine. Un traitement antipaludéen peut échouer lorsque le parasite présente à la fois une résistance partielle aux dérivés de l'artémisinine et une résistance à la molécule partenaire. Une étude menée à l'Imperial College de Londres a estimé 16 millions de cas, 365 milles formes sévères et 80 000 décès dans le monde chaque année en plus s'il y avait une généralisation de la combinaison de résistance partielle aux dérivés de l'artémisinine (au moins 54% des infections) et de résistance aux molécules partenaires (au moins 45% des

infections). Il faut donc être particulièrement vigilant quant à l'émergence des résistances des molécules partenaires car il n'y aura pas prochainement de nouvelles molécules antipaludéennes mises sur le marché. Il existe actuellement des résistances à la luméfántrine pour plus de 10% des parasites dans certains pays africains : l'Angola, le Burkina Faso, la République Démocratique du Congo et l'Ouganda. Ces données sont cependant à prendre avec précaution car les protocoles utilisés sur place ne correspondent pas toujours à ceux recommandés par l'OMS. Quant à la pyronaridine, très peu de résistance à cette molécule a été reportée.

La figure 6 ci-dessous met en évidence l'importance de la molécule partenaire associée aux dérivés de l'artémisinine dans la prise en charge d'un paludisme simple. En effet, les dérivés de l'artémisinine présentent une demi-vie courte ne permettant pas d'éliminer la totalité des parasites présents dans le sang. Ainsi la molécule partenaire, présentant une demi-vie plus longue permet d'éliminer les parasites résiduels dans le sang après la clairance de l'artémisinine.

Figure 6 : Evolution de la masse parasitaire dans le corps à la suite d'une administration d'ACT¹²²



L'artésunate et l'artéméther sont également utilisés pour le traitement des formes sévères du paludisme en monothérapie. Il faut donc bien surveiller que l'efficacité persiste malgré la résistance partielle aux dérivés de l'artémisinine.

c. Enjeux pour faire face à l'émergence des résistances aux traitements¹²²

L'OMS a présenté dans un rapport de 2022 une stratégie permettant d'atténuer le risque de répandre les résistances aux antipaludéens en région africaine selon quatre piliers :

- I. Renforcement de la surveillance de l'efficacité et des résistances des traitements antipaludéens
- II. Optimisation et meilleure régulation de l'utilisation des diagnostics et des traitements pour limiter le rôle des traitements dans l'émergence des résistances
- III. Faire face aux résistances en limitant la propagation des parasites résistants aux traitements antipaludéens
- IV. Stimuler la recherche et l'innovation afin de développer de meilleurs outils de lutte contre les résistances aux traitements antipaludéens

2. Résistances à la chimioprophylaxie

a. Généralités

Pendant plusieurs années, la chloroquine ou l'association chloroquine/proguanil étaient recommandées comme traitement chimioprophylactique du paludisme. Actuellement, la chloroquine ne fait plus du tout partie des recommandations à cause de la forte résistance du parasite à cette molécule induisant ainsi une forte probabilité d'échec de prévention.

b. Résistances selon les molécules chimioprophylactiques utilisées au Bénin

Tableau 11 : Tableau évoquant les résistances rapportées concernant les molécules chimioprophylactiques utilisées au Bénin

| Molécule ou association de molécules | Résistances |
|--|--|
| Sulfadoxine/pyriméthamine ¹²³ | <p><u>Mécanisme d'action :</u> La sulfadoxine et la pyriméthamine agissent par inhibition de deux enzymes importantes à la synthèse de l'acide folique de <i>P. falciparum</i> : la dihydrofolate réductase (DHFR) et la dihydroptéroate synthase (DHPS). Le parasite à l'état de schizonte a besoin d'acide folique pour sa croissance. Ces molécules exercent donc une activité schizonticide.¹²⁴</p> <p><u>Formes de résistance :</u> La résistance du <i>P. falciparum</i> à la chimioprophylaxie par</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>sulfadoxine/pyriméthamine se développe actuellement. Des mutations génétiques sur les deux enzymes cibles de la sulfadoxine et la pyriméthamine émergent.</p> <p>Les mutations sur le gène codant pour la DHFR semblent induire davantage d'échec thérapeutique que les mutations sur le gène codant pour la DHPS.</p> <p>Il y a donc une bonne connaissance du mécanisme inducteur des résistances à ces deux molécules mais les facteurs promoteurs de l'émergence de résistance demeurent moins limpides. Il existe également une résistance croisée entre la triméthoprime et la pyriméthamine.</p> |
| <p>Sulfadoxine/pyriméthamine + Amodiaquine¹²⁵</p> | <p><u>Mécanisme d'action :</u> Cette association de molécule possède la sulfadoxine et la pyriméthamine dont le mécanisme d'action est décrit précédemment dans ce tableau. L'amodiaquine possède quant à lui son propre mécanisme d'action schizonticide par destruction des parasites intra-érythrocytaires. Il appartient à la famille des amino-4-quinoléines. Malgré un mécanisme d'action non totalement élucidé, des études ont démontré que les dérivés de cette famille pénètrent dans l'érythrocyte de l'hôte et empêchent la polymérisation de l'hème en hémazoïne par le parasite.</p> <p><u>Formes de résistance :</u> En plus des résistances à la sulfadoxine et la pyriméthamine, <i>P. falciparum</i> détient également des résistances à l'amodiaquine. L'amodiaquine possède une structure chimique similaire à la chloroquine et possède donc un mécanisme de résistance similaire. La même mutation impliquant le même gène est à l'origine de la résistance sur l'amodiaquine et la chloroquine. Il s'agit effectivement de mutations sur les gènes <i>P. falciparum</i> chloroquine resistance transporter gene (<i>pfcr1</i>) et le multidrug resistance gene 1 (<i>pfmdr1</i>). Cependant, les zones endémiques sont toutes résistantes à la chloroquine mais il reste certaines zones non résistantes à l'amodiaquine.</p> <p>Les cas de résistances du parasite à l'amodiaquine concernent majoritairement les pays africains de l'est et asiatiques. Les pays d'Afrique de l'ouest sont moins ciblés par ces résistances. Le Bénin demeure donc actuellement indemne de cette mutation. L'amodiaquine peut donc toujours être mentionné dans les recommandations au Bénin.</p> |
| <p>Atovaquone/proguanil¹²⁶</p> | <p><u>Mécanisme d'action :</u> L'atovaquone inhibe spécifiquement la chaîne de transport des électrons des mitochondries au niveau du cytochrome bc1 du complexe III. Cette inhibition induit une insuffisance de</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>production d'acide nucléique et d'ATP (adénosine triphosphate).</p> <p>Le proguanil, quant à lui, possède un métabolite actif qui est le cycloguanil. Le cycloguanil inhibe la dihydrofolate réductase et induit une baisse de la synthèse de désoxythymidylate. Le proguanil, bien que prodrogue, a également son rôle dans l'action antipaludéenne. Il potentialise l'activité de l'atovaquone en entraînant une chute potentielle de la membrane mitochondriale parasitaire.</p> <p><u>Formes de résistance :</u></p> <p>L'association d'atovaquone et proguanil demeure très efficace en chimioprophylaxie du paludisme. Cependant, un premier cas d'échec thérapeutique a été reporté en Afrique centrale après une utilisation à dose curative. Des cas de résistance du parasite ont également été observés chez des voyageurs non immuns en zones endémiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un premier cas a été observé en Afrique de l'ouest, au Nigéria. Une mutation ponctuelle a été révélée au niveau du codon 268 du cytochrome b du parasite avec une modification de l'acide aminé tyrosine en asparagine - Un deuxième cas de résistance a été constaté sur un autre voyageur non immun ayant séjourné en Afrique de l'est cette fois-ci, au Kenya. Le codon 268 du cytochrome b était à nouveau impliqué dans ce mécanisme de résistance avec cette fois-ci une modification de tyrosine en sérine. <p>Ces deux mutations génomiques du parasite diffèrent mais suppriment la possibilité de liaison entre l'atovaquone et la chaîne respiratoire mitochondriale du parasite.</p> <p>D'autres mécanismes sont également suspectés d'entrer en jeu dans la résistance du parasite à l'association atovaquone/proguanil. En effet, des études génomiques des parasites menant à une résistance au traitement ont révélé un codon 268 similaire au codon sauvage insinuant donc l'existence d'au moins un autre mécanisme de résistance de <i>P. falciparum</i> à l'atovaquone/proguanil.</p> <p>Le codon 268 est un marqueur moléculaire permettant de surveiller actuellement le niveau de résistance de <i>P. falciparum</i> à l'atovaquone/proguanil. Il ne doit cependant pas être considéré comme le marqueur unique.</p> |
| <p>Doxycycline^{127,128,129}</p> | <p><u>Mécanisme d'action :</u></p> <p>La doxycycline appartient à la famille des tétracyclines. Il possède une activité antipaludéenne par inhibition de la synthèse protéique. La baisse de la synthèse de protéine</p> |

| | |
|-------------------------------|--|
| | <p>entraîne une altération de la membrane cytoplasmique du parasite ce qui permet de détruire les schizontes présents dans le sang.</p> <p><u>Formes de résistance :</u> Des cas de résistance à la doxycycline n'ont pas été décrits. Il faut cependant faire attention à une chimioprophylaxie inappropriée liée à une mauvaise observance. Cela pourrait effectivement entraîner l'exposition du parasite à des doses subthérapeutiques, ce qui est un facteur promoteur de résistance.</p> |
| Méfloquine ^{130,131} | <p><u>Mécanisme d'action :</u> La méfloquine exerce une action schizonticide sur les formes asexuées du parasite intra-érythrocytaire. Aucune activité de la méfloquine n'a été observée sur les formes intra-hépatocytaires du parasite. Son mécanisme d'action exact n'a pas encore été élucidé.</p> <p><u>Formes de résistance :</u> La dose de méfloquine utilisée pour traiter le paludisme correspond à un risque d'émergence de résistance si elle est trop faible. En effet, une dose faible (15 mg/kg) permet plus de mutations propices aux résistances par rapport à une dose plus élevée (25 mg/kg). Ces mutations peuvent mieux se répandre notamment lorsqu'un grand nombre de parasites sont soumis à des doses subthérapeutiques de méfloquine.</p> <p>La méfloquine a une demi-vie d'élimination très importante allant de 2 à 3 semaines. La clairance de la molécule est exponentiellement plus lente en fin de demi-vie ce qui induit une concentration sanguine en méfloquine très faible pendant une longue durée de temps. A ce stade d'élimination, la concentration de méfloquine dans le sang se situe entre 20 et 80% de la dose efficace. Le fait que le parasite reste en contact avec la méfloquine à une dose inefficace pendant longtemps constitue un facteur de risque majeur de développement de résistance pour le <i>P. falciparum</i>. La recrudescence de l'infection a lieu majoritairement 28 jours après.</p> <p>Cette résistance à la méfloquine a commencé à apparaître aux frontières thaïlandaises et au Vietnam rapidement après sa mise sur le marché en 1980 pour une utilisation curative. Ces territoires sud asiatiques sont particulièrement à risque de développer en premier des résistances car ils correspondent à des zones endémiques de faible transmission. Ainsi, la population locale n'a pas acquis d'immunité vis-à-vis du paludisme aussi efficace que dans les pays à haut risque de transmission. Dans ces pays à haute transmission, l'immunité</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>acquise des habitants peut suffire à l'élimination des formes résistantes du paludisme.</p> <p>La résistance à la méfloquine aurait pu être évitée par des dosages plus importants qui permettraient aux parasites d'être totalement éliminés avant que la concentration sanguine en méfloquine atteigne une dose subthérapeutique. Il faut cependant prendre en considération le coût plus important que cela impliquerait pour le traitement, ainsi que l'augmentation de la survenue d'effets indésirables graves.</p> <p>Ainsi pour une prise en charge du paludisme par la méfloquine, il faudrait augmenter la dose et/ou l'associer à un dérivé de l'artémisinine.</p> <p>De plus, une résistance croisée avec l'halofantrine a été montrée sur certaines souches de <i>P. falciparum</i> résistantes à la méfloquine.</p> |
|--|--|

3. Résistances de l'anophèle aux répulsifs

a. Généralités¹³²

Les résistances aux répulsifs correspondent à une modification dans le matériel génétique de l'insecte induisant une baisse de son efficacité. Cette modification peut ensuite être transmise à la descendance et être répandue plus largement parmi la population d'insectes.

Il existe quatre grands types de résistances chez les arthropodes, plus particulièrement les moustiques :

- la détoxification enzymatique qui signifie que l'insecte est désormais capable d'éliminer le répulsif en le métabolisant en métabolite éliminable de son organisme ;
- les mutations ponctuelles qui correspondent à la modification de la structure de la protéine cible rendant l'affinité des répulsifs pour leur cible beaucoup plus faible ;
- la modification de la cuticule de l'insecte qui induit une baisse de la possibilité de pénétration du répulsif dans l'organisme de l'insecte. Ce phénomène est à l'origine de seulement un faible niveau de résistance mais est à surveiller car peut être responsable de résistance croisée à de nombreuses molécules ;
- les changements comportementaux permettant à l'insecte de survivre dans les zones pulvérisées de répulsifs.

Seules des mutations ponctuelles sont actuellement décrites comme étant responsables des mécanismes de résistance de l'anophèle aux répulsifs.

b. Résistances selon le répulsif utilisé efficace sur l'anophèle

Tableau 12 : Tableau évoquant les résistances rapportées concernant les molécules répulsifs contre l'anophèle

| Répulsif | Résistances |
|---|--|
| DEET ^{133,134} | <p><u>Mécanisme d'action :</u> Le DEET, ou diéthyl-m-toluamide, est le répulsif de synthèse le plus utilisé mondialement. L'isomère méta de cette molécule est le plus efficace et il est retrouvé à plus de 95% dans les formulations. Le mécanisme d'action du DEET n'est pas encore totalement limpide. Plusieurs études émettent des hypothèses qui diffèrent. Certaines supposent que le répulsif bloque les pores des antennes du moustique afin d'empêcher la détection de stimuli émis par l'hôte. D'autres études ont évoqué que cette molécule bloque la réponse neurosensorielle du moustique modifiant ainsi son signal olfactif. Les odeurs habituellement attirantes deviennent irritantes. De plus, des études plus récentes ont démontré que le DEET pouvait inhiber l'enzyme acétylcholinestérase des moustiques. L'acétylcholinestérase permet la dégradation du neurotransmetteur acétylcholine dans la fente synaptique. Ainsi, si cette enzyme est bloquée, l'acétylcholine ne peut plus être hydrolysée et s'accumule dans la fente. Tous les récepteurs à l'acétylcholine se maintiennent ainsi en position ouverte. Ceci induit une paralysie de l'organisme pouvant mener au décès.</p> <p><u>Formes de résistance :</u> Une mutation sur le gène codant pour l'acétylcholinestérase a été mise en évidence chez certaines espèces de moustiques, dont <i>Anopheles gambiae</i>. La mutation G119S serait alors responsable d'une modification dans la structure de l'acétylcholinestérase empêchant ainsi au DEET l'accès à sa cible par encombrement stérique. Certaines études ont également montré que les anophèles résistants à la perméthrine étaient plus susceptibles d'être résistants aussi au DEET.</p> |
| KBR3023 ou icaridine ou picaridine ¹³³ | <p><u>Mécanisme d'action :</u> Le KBR3023, aussi nommé icaridine ou picaridine, est un répulsif de synthèse. Il a été créé comme alternative au DEET pour son application plus agréable sans odeur et sans fini gras ou collant sur la peau. Son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé.</p> <p><u>Formes de résistance :</u> Aucune donnée dans la littérature n'a rapporté de forme de résistance de l'anophèle à la picaridine mais le risque ne peut pas être exclu.</p> |
| Citriodiol ¹³³ | <p><u>Mécanisme d'action :</u> Le citriodiol est un répulsif naturel extrait de l'huile d'eucalyptus citronée, <i>Eucalyptus citriodora</i>. Son mécanisme d'action n'est pas</p> |

| | |
|----------------------------|---|
| | <p>encore totalement élucidé mais quelques études ont pu mettre en évidence une interaction entre cette molécule et les sites récepteurs du moustique utilisés pour le repérage de l'hôte. Le moustique ne devient donc plus attiré par l'hôte.</p> <p><u>Formes de résistance :</u> Aucune donnée dans la littérature n'a rapporté de forme de résistance de l'anophèle au citriodiol mais le risque ne peut pas être exclu.</p> |
| IR 35/35 ¹³³ | <p><u>Mécanisme d'action :</u> L'IR 35/35 est un répulsif de synthèse offrant une alternative au DEET et la picaridine bien que son efficacité soit légèrement moindre.</p> <p><u>Formes de résistance :</u> Aucune donnée dans la littérature n'a rapporté de forme de résistance de l'anophèle à l'IR 35/35 mais le risque ne peut pas être exclu.</p> |
| Perméthrine ¹³⁵ | <p><u>Mécanisme d'action :</u> La perméthrine est une molécule pyréthriinoïde de type I. Ce genre de molécule permet de bloquer très rapidement et de façon irréversible les canaux sodiques voltage dépendants des neurones en position ouverte. Ce blocage induit une paralysie du moustique rapidement. Elle ne doit pas être appliquée directement sur la peau mais sur les vêtements ou sur les moustiquaires.</p> <p><u>Formes de résistance :</u> La résistance de l'anophèle à la perméthrine se nomme "knockdown resistance" (<i>kdr</i>). Cette résistance est issue de la mutation localisée sur le gène codant pour le canal sodique voltage dépendant. Cette mutation réduit ainsi l'affinité de la perméthrine à ce canal. Les études sur cette mutation ne mènent pas toutes au même résultat. Certaines études rapportent que la mutation <i>kdr</i> n'influence pas l'efficacité de la perméthrine tandis que d'autres évoquent l'avantage de ce phénotype dans la survie des moustiques qui y sont exposés.</p> |

c. Enjeux pour faire face à l'émergence des résistances aux répulsifs¹³³

Beaucoup de mécanismes d'action des répulsifs anti-moustique efficaces sur l'anophèle ne sont donc pas encore bien élucidés. Une meilleure connaissance des répulsifs et de leur mécanisme d'action permettrait d'identifier les mécanismes mis en jeu dans l'émergence des résistances et éventuellement pouvoir les prévenir. De plus, comprendre l'origine de l'efficacité de ces molécules et la structure de leurs cibles permettrait de développer de nouvelles substances et formulations plus efficaces. Créer des répulsifs spécifiques à une espèce permettrait également de réduire le risque de survenue de résistance et de toxicité pour l'espèce humaine.

Il faut également continuer à bien informer la population du risque éventuel de résistance de ces répulsifs et ainsi les inciter à bien respecter la posologie recommandée. Les utilisateurs peuvent également prévenir si possible le responsable de la mise sur le marché en cas de non efficacité du produit.

De plus, concernant plus spécifiquement le risque de résistance à la perméthrine, la création de moustiquaire imprégnée d'un mélange de répulsifs et non seulement la perméthrine permettrait de réduire le développement de résistance. Les moustiquaires imprégnées KBR3023 ou DEET en plus de la perméthrine seraient un outil de lutte utile contre la progression de la résistance des moustiques à la perméthrine.

4. Efficacité des tests rapides de diagnostic menacée

L'efficacité des tests de diagnostics rapides est menacée par l'apparition de mutation du génome de *P. falciparum*. Les tests rapides diagnostiques se basent sur la détection de l'antigène histidine-rich protein 2 (*Pfhrp2*), la lactase déshydrogénase (LDH) ou l'aldolase. L'antigène histidine-rich protein détient l'avantage d'être abondant dans la circulation sanguine et donc plus facilement détectable que les autres antigènes. Ainsi les tests diagnostiques prédominants dans la région africaine sont ceux détectant l'antigène *Pfhrp*. Ces tests ont une réactivité croisée avec un antigène de structure proche nommé histidine-rich protein 3 (*Pfhrp3*). Cependant, si le parasite manque un de ces antigènes, *Pfhrp2* ou *Pfhrp3*, à la suite d'une mutation génomique alors il échappera aux tests diagnostiques. Par conséquent, le test se révélera faussement négatif ce qui induira un délai supplémentaire pour l'initiation d'un traitement approprié antipaludéen.¹³⁶

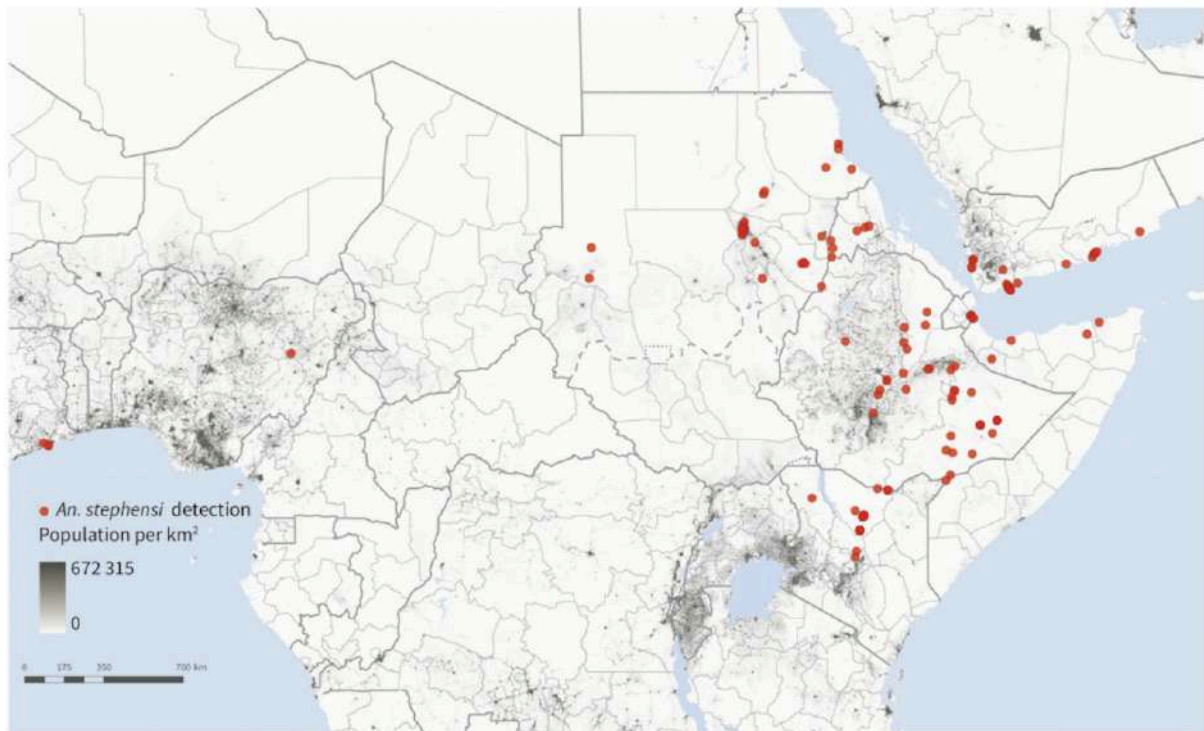
Ce genre de parasite muté a été observé en Ethiopie. Une étude dans ce pays sur 2 714 participants atteints du paludisme a montré que 361 individus, soit 13,3% des individus, présentaient une discordance entre les résultats issus des tests rapides par détection de la *Pfhrp2/3* qui se révélaient négatifs et des tests effectués par détection de la LDH qui étaient eux positifs.¹³⁶ Une autre étude menée en Inde a également mis en évidence la présence de protéines *Pfhrp2/3* mutées à l'issue de la réalisation de test rapide de diagnostic négatif au parasite mais une analyse par PCR du génome se révélant positive. Sur 13 analyses positives à *P. falciparum*, quatre échantillons présentaient une discordance entre le résultat issu du TDR qui était négatif et de la PCR qui était positive.¹³⁷

5. L'émergence de *Anopheles stephensi*¹²¹

Anopheles stephensi est un moustique vecteur du paludisme. Il est apparu au départ en Asie puis s'est répandu dans la péninsule arabique avant de rejoindre l'Afrique de l'ouest. Sa première identification était en 2012, à Djibouti. Le Bénin fait partie des pays en surveillance de ce vecteur. Cependant, comme l'indique la figure 7 ci-dessous, aucune identification de cette espèce d'anophèle n'a été faite à ce jour dans le pays. Toute identification confirmée de ce moustique doit être reportée au ministère de la santé du pays et à l'OMS.

Ce vecteur comporte des caractéristiques différentes des autres vecteurs du paludisme. En effet, il ne se reproduit pas en zone rurale et marécageuse mais en milieu urbain dans des conteneurs remplis d'eau. De plus, il possède une meilleure adaptation aux fortes températures et donc aux saisons sèches alors que ces saisons sont habituellement connues pour être des périodes de faible transmission de l'infection. *Anopheles stephensi* détient également de nombreuses résistances notamment à la perméthrine. Ce moustique représente donc une menace à l'augmentation des cas de paludisme dans les villes africaines.

Figure 7 : Identifications de *Anopheles stephensi* en Afrique de l'ouest et au Moyen-Orient



6. Vaccination contre le paludisme

a. Généralités¹³⁸

La vaccination est une des stratégies les plus sûres et efficaces de lutte contre les maladies. Les vaccins antipaludiques commercialisés permettent d'acquérir une immunité contre les infections à *P. falciparum*. Ils constituent un nouvel outil de lutte contre le paludisme.

Deux vaccins qui ont fait preuve d'efficacité et d'innocuité ont été commercialisés sur le marché et ont été préqualifiés par l'OMS. La préqualification par l'OMS permet de s'assurer de l'innocuité et de la qualité du produit. Ces deux vaccins antipaludiques sont :

- Le vaccin RTS,S/AS01, de son nom commercial Mosquirix® : ce vaccin a reçu sa préqualification de l'OMS en juillet 2022.
- Le vaccin R21/Matrix-M : ce vaccin a reçu sa préqualification de l'OMS un peu plus tardivement en décembre 2023.

Les vaccins antipaludiques peuvent être qualifiés selon 3 groupes :

- les vaccins pré-érythrocytaires s'ils interviennent en empêchant la pénétration des sporozoïtes dans les cellules hépatiques ;
- les vaccins érythrocytaires s'ils interviennent en empêchant la libération des mérozoïtes dans la circulation sanguine ;
- les vaccins bloqueurs de transmission s'ils agissent en empêchant la contamination du moustique de l'anophèle par piqûre d'un hôte contaminé.

Le vaccin RTS,S/AS01 est un vaccin pré-érythrocytaire. C'est un vaccin inactivé obtenu à partir de sporozoïtes atténués par radiation. Ce vaccin permet la synthèse d'anticorps dirigés contre la protéine circumsporozoïte (CSP) présente à la surface des sporozoïtes. Ainsi, les sporozoïtes sont neutralisés dès leur libération par l'anophèle dans le sang humain. Ce vaccin est adjuvanté par le système AS01 permettant une amélioration de son immunogénicité.

Le vaccin R21/Matrix-M est similaire au vaccin RTS,S/AS01. Il s'agit également d'un vaccin inactivé dirigé contre la CSP et donc qualifié de vaccin pré-érythrocytaire. Ce vaccin ne comporte cependant pas le même adjuvant. Il est adjuvanté par Matrix-M pour augmenter son immunogénicité.

b. Efficacité¹³⁹

Les études démontrant l'efficacité des vaccins antipaludiques ont notamment été effectuées sur le vaccin RTS,S/AS01. Le vaccin R21/Matrix-M a subi moins d'études mais a pu bénéficier des nombreuses enquêtes et résultats tirés du programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique (MVIP) et des études cliniques réalisées avec le vaccin RTS,S/AS01.

Les essais cliniques de la phase 3 du vaccin RTS,S/AS01 ont été réalisés sur plus de cinq ans de 2009 à 2014 sur un ensemble de sept pays d'Afrique subsaharienne. La population étudiée était des nourrissons et des enfants en bas âge et ils ont reçu un schéma vaccinal complet de quatre doses. Les résultats de ces essais ont montré :

- quatre cas de paludisme sur dix évités, soit 39% de cas en moins ;
- trois cas de paludisme grave sur dix évités, soit 29% de cas de paludisme grave en moins ;
- une baisse sensible d'hospitalisations causées par le paludisme ou l'anémie sévère ;
- une baisse de 29% des transfusions sanguines traitant l'anémie sévère causée par le paludisme.

De plus, les essais cliniques de la phase 3 des deux vaccins ont également démontré le réel bénéfice de la vaccination antipaludique avec une baisse de 75% des infections au paludisme après la réalisation d'un schéma vaccinal en période de haute transmission. Aucune étude comparative de ces deux vaccins n'a eu lieu jusqu'à maintenant. Ainsi le choix d'utiliser un vaccin plutôt que l'autre dans un pays se base notamment sur le prix d'achat et les capacités d'approvisionnement. Une aide financière a notamment été apportée par

l'alliance Gavi afin de permettre aux pays dans le besoin de vaccins antipaludiques de ne payer que vingt centimes de dollars américains pour chaque vaccin antipaludique.

En plus des essais cliniques, le vaccin RTS,S/AS01 a été utilisé dans le MVIP dirigé par l'OMS. Ce programme a permis à plus de deux millions d'enfants de recevoir une vaccination antipaludique entre 2019 et 2023 dans les trois pays concernés : le Ghana, le Kenya et le Malawi. Il a ainsi permis d'obtenir davantage de données de sécurité et d'innocuité du produit afin d'orienter l'OMS sur une utilisation élargie du vaccin.

c. Recommandations et schéma vaccinal¹⁴⁰

Depuis le 2 octobre 2023, l'OMS recommande l'utilisation de vaccins antipaludiques (RTS,S/AS01 ou R21/Matrix-M) dans le cadre de la lutte antipaludéenne en zones endémiques. Les zones à risque de transmission modérée ou élevée auront accès à cette vaccination en priorité. Ainsi les pays ayant accès aux vaccins devraient les distribuer en priorité aux zones à risque modéré ou élevé mais ils peuvent également en conserver pour les zones où la transmission est plus faible. Cette décision s'effectue au niveau national selon une stratégie de lutte optimale contre le paludisme et en prenant en compte le meilleur rapport coût-efficacité. La population cible de cette vaccination concerne les enfants car ce sont eux les plus à risque.

Le schéma vaccinal se réalise en quatre doses. La première dose est administrée à l'âge de cinq mois. Selon le programme de vaccination, cet âge peut être légèrement avancé ou reculé afin de s'adapter aux besoins locaux. Les trois premières doses sont administrées à un intervalle d'un mois avec une troisième dose devant être effectuée avant 9 mois. Puis, la quatrième dose s'administre aux alentours du deuxième anniversaire de l'enfant. Une cinquième dose peut également être administrée un an après la quatrième dose selon la situation sanitaire locale. Les zones concernées par cette cinquième dose sont les zones de transmission hautement saisonnière et les zones à risque élevé de contracter le paludisme au cours de la troisième année de vie et au-delà. Au Bénin, le schéma vaccinal retenu est à quatre doses : 6 mois, 7 mois, 9 mois et une quatrième dose avant le deuxième anniversaire.

Malgré une efficacité révélée de la vaccination antipaludique, il ne faut pas négliger les autres méthodes préventives quotidiennes, notamment l'utilisation de moustiquaires imprégnées. C'est en effet l'addition des mesures préventives qui permettra d'avoir le maximum de réduction des cas de paludisme.

d. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre indications¹³⁹

Les études de la phase 3 ont permis de démontrer une bonne tolérance du vaccin antipaludique. Des effets indésirables similaires à ceux des autres vaccinations de l'enfant ont été observés. Ces effets indésirables correspondent à une douleur et une tuméfaction au niveau du point d'injection et éventuellement de la fièvre. Il y a également un risque de convulsion fébrile dans les sept jours suivant l'administration du vaccin. Les cas de convulsions fébriles liées au vaccin n'ont pas entraîné de séquelles et les enfants concernés se sont bien rétablis. Des cas de méningites ont été aussi rapportés sur des enfants vaccinés mais aucun lien de cause à effet n'a été démontré.

Les effets indésirables continuent d'être surveillés et tous effets indésirables suspectés doivent être déclarés.

e. Objectifs mondiaux¹⁴⁰

Les deux vaccins antipaludiques permettraient d'éviter des dizaines de milliers de décès d'enfants chaque année. Une modélisation a permis de quantifier le nombre de décès d'enfants évités sur douze ans de déploiement de ces vaccins dans tous les pays bénéficiaires de l'aide financière de l'alliance Gavi à 500 000 décès.

En décembre 2024, le déploiement de ces vaccins a eu lieu dans dix-sept pays. La demande est forte et une trentaine de nouveaux pays prévoit déjà l'introduction de ce vaccin dans leur programme national de lutte contre le paludisme. Ainsi, de nombreux pays attendent de pouvoir bénéficier de ces vaccins au courant de l'année 2025. Les stocks de ces vaccins sont en quantité suffisante pour faire face à cette forte demande et aucune pénurie n'est pour le moment à envisager.

Ces vaccins sont des outils supplémentaires de contribution à l'objectif de l'OMS visant à réduire de 90% la charge mondiale du paludisme d'ici 2030.

f. Objectifs au Bénin¹¹⁶

Actuellement, le Bénin fait partie des dix-sept pays à avoir accès aux vaccins antipaludiques. Le pays a intégré la vaccination dans son Programme Elargi de Vaccination (PEV). Le déploiement dans le pays de ces vaccins se déroule depuis le 25 avril 2024, la journée mondiale du paludisme, ce qui fait du Bénin le septième pays du monde à avoir eu accès à ces vaccins. En septembre 2024, le pays avait reçu 215 900 doses du vaccin RTS,S destinées à être administrées aux enfants béninois à partir de cinq mois de vie. Pour la première année d'introduction du vaccin, environ 200 000 enfants devraient recevoir les doses vaccinales. La population a été particulièrement adhérente à ce nouveau vaccin. La vaccination se déroulait dans les centres de santé.

Pour cette campagne vaccinale, le Bénin a pu bénéficier des aides financières de l'alliance Gavi. Ce soutien a permis de financer les vaccins et toute la logistique technique nécessaire, notamment le stockage et le transport dans le respect de la chaîne du froid.

Les résultats positifs de la vaccination obtenus chez les enfants avec les médecins évoquant une baisse de consultation et d'hospitalisation des enfants pour cause de paludisme, la population béninoise demande à ce que le vaccin soit accessible à tous. Ce souhait permettrait également aux adultes de recevoir le vaccin. Le gouvernement n'a cependant pour le moment pas adhéré à cette demande et incite le reste de la population ne correspondant pas à la population cible de la campagne vaccinale à poursuivre les autres mesures préventives.

Au Bénin, la vaccination est un outil supplémentaire afin d'espérer voir les cas de paludisme réduire drastiquement dans le pays d'ici 2030, conformément à l'objectif fixé par l'OMS.

6. Dérèglement climatique

a. Généralités

Le dérèglement climatique se définit par une variation significative et statistiquement prouvée du climat en soi ou de sa variabilité sur une longue durée, typiquement des décennies ou plus.¹⁴¹ Le Bénin n'est un pays que très peu polluant. En effet, il émet seulement 0,05% des émissions de gaz à effet de serre mondiales. Or, il s'agit d'un pays particulièrement vulnérable face au dérèglement climatique.¹⁴² La température moyenne a subi une augmentation, les jours de pluie ont une tendance à la baisse et les périodes de sécheresse augmentent. Malgré une baisse prévue du nombre de jours de pluie, les pluies devraient être plus abondantes sur de courte période entraînant davantage d'inondations. Il n'existe actuellement pas de consensus concernant l'évolution des précipitations. Certains modèles climatiques alertent sur leur augmentation tandis que d'autres prévoient leur évolution à la baisse.¹⁴³

b. Impact du dérèglement climatique sur le paludisme

Quand il s'agit de l'impact du dérèglement climatique sur l'évolution du paludisme dans le monde, il existe une discordance d'opinions. Cependant, l'impact du dérèglement climatique sur le paludisme est devenu de plus en plus clair au cours des dernières années.¹⁴⁴

Le Bénin est un pays où le paludisme sévit tout au long de l'année malgré une prédominance en période de pluie. Ainsi, les effets du dérèglement climatique influenceront très faiblement l'évolution des cas de paludisme dans ce pays.

Ce serait plutôt à l'échelle mondiale que le dérèglement climatique entraînerait une augmentation du risque de cas de paludisme :

- la hausse des températures permet au moustique de s'adapter à de nouveaux emplacements géographiques où la population locale n'est pas immunisée ;
- le déplacement de population non immunisée à cause du réchauffement climatique vers des zones endémiques ;
- augmentation du risque de malnutrition liée à de mauvaises récoltes constituant un facteur de risque important de forme grave du paludisme ;
- l'augmentation des températures accélère le processus de croissance de l'anophèle. Ainsi, le moustique peut transmettre le parasite plus rapidement à l'Homme. Ces températures plus chaudes assurent également une meilleure survie du moustique avec une meilleure capacité à se reproduire.

Conclusion

Les dégâts causés par le paludisme au Bénin en termes de santé publique sont bien réels. Plusieurs millions de cas sont rapportés chaque année, entraînant le décès de plusieurs milliers d'habitants par an. Cette infection pèse particulièrement sur les enfants âgés de moins de cinq ans qui correspondent à une population vulnérable. Le programme national de lutte contre le paludisme est cependant un très bon guide permettant au personnel soignant de diagnostiquer et prendre en charge efficacement les cas dans le pays. A travers mon stage effectué dans le service pédiatrique du CHD du Zou et des Collines à l'été 2023, j'ai pu voir la bonne application de ce programme de lutte au sein du service de pédiatrie. Cependant les enfants amenés aux urgences pour cause de paludisme avaient développé un paludisme grave nécessitant une hospitalisation. Des raisons économiques ou un manque de connaissance sur la maladie peuvent en effet parfois retarder la prise en charge et donc entraîner une perte de chance pour les patients.

L'OMS envisage une réduction significative de 90% l'incidence et la mortalité causée par le paludisme dans le monde, y compris au Bénin, d'ici 2030. Les traitements antipaludéens actuels restent très efficaces pour une prise en charge du paludisme. Malgré une menace de résistance à l'artémisinine, la résistance est partielle et l'évolution vers une résistance totale est peu probable. Le cumul des mesures préventives permet toujours d'éviter un grand nombre de cas de paludisme malgré quelques cas de résistance à certains répulsifs. De plus, en terme de prévention, l'évolution de la recherche a permis de mettre sur le marché des nouveaux vaccins antipaludéens. Le Bénin a pu en bénéficier depuis avril 2024. Leurs résultats au sein de la population bénéficiaire sont très prometteurs. Cependant, les campagnes de vaccination anti-paludéenne dans de nombreux pays, notamment le Bénin, reposent financièrement sur le soutien de l'Alliance Gavi. Or, la coupe budgétaire des fonds monétaires de cette organisation, récemment annoncée par le gouvernement américain, pourrait éventuellement impacter le bon déploiement des vaccins sur le territoire.

Le pharmacien est un acteur important de la lutte contre le paludisme au Bénin. Il doit effectivement s'assurer d'une gestion optimale des stocks en termes de traitements spécifiques, de traitements de soutien et de traitements préventifs du paludisme et désormais des stocks de vaccins antipaludéens. Cependant, cette gestion des stocks est également dépendante de la situation économique des centres de santé, des financements du gouvernement et des aides. Ainsi, l'espoir de voir baisser significativement le paludisme dans le pays détient également une dimension politique nationale et de solidarité internationale afin de soutenir durablement le financement de la bonne application du programme de lutte contre le paludisme.

Bibliographie

- (1) Larousse, É. *Bénin anciennement Dahomey République du Bénin* - LAROUSSE. <https://www.larousse.fr/encyclopedie/pays/B%C3%A9nin/98870> (accessed 2023-09-19).
- (2) étrangères, M. de l'Europe et des A. *Présentation du Bénin*. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/benin/presentation-du-benin/> (accessed 2023-09-25).
- (3) Géographie du Bénin. *Wikipédia*; 2023.
- (4) *La Géographie du Bénin*. Présidence de la République du Bénin. <https://presidence.bj/home/le-benin/geographie/> (accessed 2024-03-15).
- (5) *La Géographie du Bénin*. Présidence de la République du Bénin. <https://presidence.bj/home/le-benin/geographie/> (accessed 2023-09-11).
- (6) INStaD, A. *Population*. <https://instad.bj/statistiques/indicateurs-recents/43-population> (accessed 2024-03-15).
- (7) *Bénin Population | Perspective Monde*. <https://perspective.usherbrooke.ca/bilan/servlet/ComprendreContextePop?codePays=BEN&annee=2017> (accessed 2023-09-10).
- (8) Démographie du Bénin. *Wikipédia*; 2024.
- (9) *Bénin Population 2023*. <https://countrymeters.info/fr/Benin> (accessed 2023-09-10).
- (10) Mensah, V. 1.1 BREF APERÇU SUR LE BÉNIN.
- (11) *Benin-Datasheet-2014_fr.Pdf*. https://www.prb.org/wp-content/uploads/2014/10/benin-datasheet-2014_fr.pdf (accessed 2023-09-11).
- (12) *Bénin - Pyramide des âges 2023 | countryeconomy.com*. <https://fr.countryeconomy.com/demographie/structure-population/benin> (accessed 2025-02-18).
- (13) *BÉNIN - 4 - Encyclopædia Universalis*. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/benin/4-le-renouveau-democratique/> (accessed 2023-09-25).
- (14) Mathieu Kérékou. *Wikipedia*; 2023.
- (15) *NOS AMBASSADES ET CONSULATS | Ministère des Affaires Étrangères et de la Coopération de la République du Bénin*. Ministère des Affaires Étrangères et de la Coopération. <https://diplomatie.gouv.bj/representations-diplomatiques/benin-representes-etranger/> (accessed 2023-12-18).
- (16) étrangères, M. de l'Europe et des A. *Présentation du Bénin*. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/benin/presentation-du-benin/> (accessed 2023-09-19).
- (17) *L'UA en bref | Union africaine*. <https://au.int/fr/appercu> (accessed 2023-12-21).
- (18) *Bénin Présentation*. World Bank. <https://www.banquemondiale.org/fr/country/benin/overview> (accessed 2023-09-25).
- (19) *Convertisseur dollar en euro - Boursorama*. <https://www.boursorama.com/bourse/devises/convertisseur-devises/dollar-euro>

- (accessed 2023-09-25).
- (20) *Situation économique et financière - BÉNIN | Direction générale du Trésor.*
<https://www.tresor.economie.gouv.fr/Pays/BJ/conjoncture> (accessed 2023-09-28).
 - (21) *Système éducatif au Bénin. Wikipédia; 2023.*
 - (22) *Bénin : Dossier sur l'éducation | International Institute for Capacity Building in Africa.*
<https://www.iicba.unesco.org/fr/benin> (accessed 2025-06-10).
 - (23) *Bénin Population 2023.* <https://countrymeters.info/fr/Benin> (accessed 2023-09-28).
 - (24) *Bénin - Espérance de vie à la naissance (année) | Statistiques.*
<https://perspective.usherbrooke.ca/bilan/servlet/BMTendanceStatPays?langue=fr&codePays=BEN&codeTheme=3&codeStat=SP.DYN.LE00.IN> (accessed 2023-09-28).
 - (25) *RAPPORT ANNUEL OMS BENIN 2020 Final_0.Pdf.*
https://www.afro.who.int/sites/default/files/2021-08/RAPPORT%20ANNUEL%20OMS%20BENIN%202020%20Final_0.pdf (accessed 2023-09-28).
 - (26) *La structuration et le mode de fonction du système de santé du Bénin.* Health Economics.
<http://meschac.unblog.fr/la-structuration-et-le-mode-de-fonction-du-systeme-de-sante-du-benin/> (accessed 2023-09-28).
 - (27) *File:///C:/Users/Louis/Downloads/9789240064898-Eng.Pdf.*
 - (28) *Paludisme.* <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accessed 2025-02-18).
 - (29) *Paludisme, institut pasteur.* Institut Pasteur.
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme> (accessed 2023-10-02).
 - (30) *World malaria report 2022.*
<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022> (accessed 2023-11-24).
 - (31) *Paludisme chez l'enfant.* UNICEF.
<https://www.unicef.fr/convention-droits-enfants/sante/maladies-infantiles/paludisme/> (accessed 2023-11-24).
 - (32) *Paludisme.* <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accessed 2023-10-02).
 - (33) *Benin.* Severe Malaria Observatory.
<https://www.severemalaria.org/fr/countries/benin-0> (accessed 2023-11-24).
 - (34) *Le Bénin se prépare au déploiement historique du vaccin contre le paludisme.*
<https://www.gavi.org/fr/vaccineswork/benin-prepare-deploiement-historique-vaccin-contre-paludisme> (accessed 2025-01-31).
 - (35) *Paludisme. Agent pathogène - Base de données EFICATT - INRS.*
https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Paludisme (accessed 2023-11-24).
 - (36) *rédaction, la. Définition | Protozoaire | Futura Santé.* Futura.
<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-protozoaire-240/> (accessed 2023-11-24).
 - (37) *naturelle, M. national d'Histoire. Plasmodium falciparum Welch, 1897 - Agent du paludisme, Agent de la malaria.* Inventaire National du Patrimoine Naturel.
https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/840915 (accessed 2024-04-06).
 - (38) *Haemosporida.* *Wikipedia; 2024.*
 - (39) *Hémozoïne — acadpharm.*

- <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/H%C3%A9mozo%C3%AFne> (accessed 2024-04-06).
- (40) *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*.
<https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=h%C3%A9mozo%C3%AFne> (accessed 2024-04-06).
- (41) Zekar, L.; Sharman, T. *Plasmodium Falciparum Malaria*. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2024.
- (42) *Actualités | MesVaccins*.
<https://www.mesvaccins.net/web/news/4924-une-nouvelle-forme-de-plasmodium-vivax-l-un-des-parasites-responsables-du-paludisme-menace-t-elle-l-afrique> (accessed 2024-04-06).
- (43) *Paludisme à Plasmodium vivax : l'épidémie pourrait être largement sous-estimée en Afrique sub-saharienne | Institut Pasteur*.
<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/paludisme-plasmodium-vivax-epidemie-pourrait-etre-largement-estimee-afrique-sub-saharienne> (accessed 2024-04-06).
- (44) Doumbo, O. REPARTITION GEOGRAPHIQUE DU PALUDISME DANS LE MONDE.
- (45) PALUDISME.Pdf.
<https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PALUDISME.pdf> (accessed 2024-04-06).
- (46) Rodhain, F. Compréhension Du Mode de Transmission Des Agents Du Paludisme: Une Étonnante Suite d'hypothèses, d'observations, de Recherches et de Controverses. *Médecine Trop. Santé Int.* 2023, 3 (1), mtsi.v3i1.2023.312.
<https://doi.org/10.48327/mtsi.v3i1.2023.312>.
- (47) Taxonomy of *Anopheles*. *Wikipedia*; 2023.
- (48) *Nématocères (Nematocera) : définition et explications*. AquaPortail.
<https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/6093/nematocere> (accessed 2024-04-12).
- (49) *Culicidae - an overview | ScienceDirect Topics*.
<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/culicidae> (accessed 2024-04-12).
- (50) *Le moustique anophèle tout savoir sur ce moustique*.
<https://www.insectecran.com/entry/le-moustique-anophele> (accessed 2024-04-15).
- (51) *Paludisme*. Institut Pasteur.
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme> (accessed 2024-04-06).
- (52) *Anophèles*. <https://moustiques.fr/anopheles> (accessed 2025-06-15).
- (53) *Life Cycle of Anopheles Species Mosquitoes | Mosquitoes | CDC*.
<https://www.cdc.gov/mosquitoes/about/life-cycles/anopheles.html> (accessed 2024-04-12).
- (54) *Paludisme*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accessed 2024-04-12).
- (55) Nagalo, K.; Dao, F.; Minodier, P.; Sawadogo, O.; Sanon, H.; Tall, F. H.; Yé, D. Le Paludisme Congénital Maladie à Plasmodium Falciparum: Aspects Épidémiologiques, Cliniques, Biologiques, Thérapeutiques et Pronostiques à Ouagadougou, Burkina Faso. *Pan Afr. Med. J.* 2014, 18, 47. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.18.47.3614>.
- (56) *Paludisme*.Pdf. <https://matra.sciensano.be/Fiches/Paludisme.pdf> (accessed

- 2024-04-17).
- (57) Combemorel, P. *Le cycle de vie de Plasmodium falciparum*. Planet-Vie. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/eucaryotes-unicellulaires/le-cycle-de-vie-de-plasmodium-falciparum> (accessed 2024-06-20).
- (58) Ramasamy, M. S.; Kulasekera, R.; Wanniarachchi, I. C.; Srikrishnaraj, K. A.; Ramasamy, R. Interactions of Human Malaria Parasites, Plasmodium wVaxand P.Falciparum, with the Midgut of Anopheles Mosquitoes. *Med. Vet. Entomol.* 1997, 11 (3), 290–296. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.1997.tb00409.x>.
- (59) Gouagna, L. C.; Gouagna, L. C.; Mulder, B.; Mulder, B.; Noubissi, E.; Noubissi, E.; Tchuinkam, T.; Tchuinkam, T.; and Boudin, C.; Boudin, C.; Boudin, C. The Early Sporogonic Cycle of Plasmodium Falciparum in Laboratory-Infected Anopheles Gambiae: An Estimation of Parasite Efficacy. *Trop. Med. Int. Health* 1998, 3 (1), 21–28. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1998.00156.x>.
- (60) Combemorel, P. *Le cycle de vie de Plasmodium falciparum*. Planet-Vie. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/eucaryotes-unicellulaires/le-cycle-de-vie-de-plasmodium-falciparum> (accessed 2024-06-20).
- (61) *L'hémolymphe des Insectes*. <https://xml.tremplin.ens-lyon.fr/exist/rest/db/rel/data-xhtml/Vie/PetitesQuestionsDePhysiologie2017/ar01.xhtml> (accessed 2024-06-22).
- (62) *Ookyste : définition et explications*. AquaPortail. <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/7916/ookyste> (accessed 2024-06-22).
- (63) Crutcher, J. M.; Hoffman, S. L. Malaria. In *Medical Microbiology*; Baron, S., Ed.; University of Texas Medical Branch at Galveston: Galveston (TX), 1996.
- (64) *Sporozoïte : définition et explications*. AquaPortail. <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/12529/sporozoite> (accessed 2024-06-22).
- (65) *Schizonte : définition et explications*. AquaPortail. <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/11102/schizonte> (accessed 2024-06-22).
- (66) *Parasitemia_and_lifecycle.Pdf*. https://www.cdc.gov/dpdx/resources/pdf/benchaid/malaria/parasitemia_and_lifecycle.pdf (accessed 2024-06-22).
- (67) Canada, A. de la santé publique du. *Les symptômes du paludisme*. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/paludisme/symptomes-paludisme.html> (accessed 2024-06-23).
- (68) *Fact sheet about malaria*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accessed 2024-06-23).
- (69) *Tout savoir sur le paludisme*. Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). <https://www.frm.org/fr/maladies/recherches-maladies-infectieuses/paludisme/focus-paludisme> (accessed 2024-06-27).
- (70) *FT-MCV-MCH-MCHC-Fr.Pdf*. https://www.cscq.ch/SiteCSCQ/FichierPDF_FR/FT-MCV-MCH-MCHC-fr.pdf (accessed 2024-09-27).
- (71) Joseph, A.; Samant, H. Jaundice. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2024.
- (72) Anand, A. C.; Puri, P. Jaundice in Malaria. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005, 20 (9),

- 1322–1332. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03884.x>.
- (73) *Symptômes du paludisme grave*. Severe Malaria Observatory. <https://www.severemalaria.org/fr/paludisme-grave/sympt%C3%B4mes-du-paludisme-grave> (accessed 2024-06-23).
- (74) *Paludisme et grossesse : un dilemme thérapeutique | médecine/sciences*. https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2009/10/medsci20092510p867/medsci20092510p867.html (accessed 2024-10-18).
- (75) *Fact sheet about malaria*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accessed 2024-06-23).
- (76) *Lutte contre le VIH SIDA : Le Bénin lance une évaluation basée sur le genre de la riposte nationale*. Gouvernement de la République du Bénin. <https://www.gouv.bj/article/1277/lutte-contre-sida-benin-lance-evaluation-basee-gendre-riposte-nationale/> (accessed 2024-10-18).
- (77) Martin-Blondel, G.; Soumah, M.; Camara, B.; Chabrol, A.; Porte, L.; Delobel, P.; Cuzin, L.; Berry, A.; Massip, P.; Marchou, B. Impact Du Paludisme Sur l'infection Par Le VIH. *Médecine Mal. Infect.* 2010, 40 (5), 256–267. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2009.10.008>.
- (78) Ayivi-Vinz, G.; Sopoh, G. E.; Sossa, C.; Biaou, C. O. A.; Ouro-Koura, A.-R.; Makoutodé, M.; Ouendo, E.-M. Quality of Management of Severe Malaria Cases in Children under Five: A Case of Four Health Facilities in the Littoral Department in Benin. *Adv. Infect. Dis.* 2020, 10 (4), 163–175. <https://doi.org/10.4236/aid.2020.104014>.
- (79) Ranjha, R.; Singh, K.; Baharia, R. K.; Mohan, M.; Anvikar, A. R.; Bharti, P. K. Age-Specific Malaria Vulnerability and Transmission Reservoir among Children. *Glob. Pediatr.* 2023, 6, 100085. <https://doi.org/10.1016/j.gped.2023.100085>.
- (80) *Drépanocytose - symptômes, causes, traitements et prévention*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/drepanocytose.html> (accessed 2024-10-20).
- (81) *What is the connection between sickle cell anemia and malaria?* <https://www.medicalnewstoday.com/articles/sickle-cell-anemia-and-malaria> (accessed 2024-10-20).
- (82) *Can Someone with Sickle Cell Anemia Get Malaria?*. Healthline. <https://www.healthline.com/health/can-someone-with-sickle-cell-anemia-get-malaria> (accessed 2024-10-20).
- (83) World Health Organization. *International Travel and Health: Situation as on 1 January 2012*; World Health Organization: Geneva, 2012.
- (84) Organisation Mondiale de La Santé - 2014 - Surveillance Épidémiologique En Vue de l'éliminati.Pdf. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/134745/9789242503333_fre.pdf;sequence=1 (accessed 2025-06-15).
- (85) Les différentes formes de malnutrition.
- (86) *La malnutrition | UNICEF*. <https://www.unicef.org/benin/recits/la-malnutrition> (accessed 2025-04-01).
- (87) Musimwa, A. M.; Kitoko, H. T.; Wakamb, G. K.; Okitotsho, S. W.; Numbi, O. L. Concentration Sérique En Fer Au Cours de La Malnutrition Chez l'enfant: Cas d'une Zone Urbaine et Rurale En République Démocratique Congo. *Pan Afr. Med. J.* 2018, 31, 55. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.55.16089>.
- (88) *PDF Editor - Home | Lumin*. <https://www.luminpdf.com> (accessed 2024-11-08).

- (89) *Paludisme*. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/malaria> (accessed 2024-11-01).
- (90) Cunningham, J.; Jones, S.; Gatton, M. L.; Barnwell, J. W.; Cheng, Q.; Chiodini, P. L.; Glenn, J.; Incardona, S.; Kosack, C.; Luchavez, J.; Menard, D.; Nhem, S.; Oyibo, W.; Rees-Channer, R. R.; Gonzalez, I.; Bell, D. A Review of the WHO Malaria Rapid Diagnostic Test Product Testing Programme (2008–2018): Performance, Procurement and Policy. *Malar. J.* 2019, *18* (1), 387. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-3028-z>.
- (91) *Tests de diagnostic rapide pour le paludisme*. <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/case-management/diagnosis/rapid-diagnostic-tests> (accessed 2024-11-03).
- (92) Maltha, J.; Guiraud, I.; Lompo, P.; Kaboré, B.; Gillet, P.; Van Geet, C.; Tinto, H.; Jacobs, J. Accuracy of Pf HRP2 versus Pf-pLDH Antigen Detection by Malaria Rapid Diagnostic Tests in Hospitalized Children in a Seasonal Hyperendemic Malaria Transmission Area in Burkina Faso. *Malar. J.* 2014, *13* (1), 20. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-20>.
- (93) Mangin, S. Le Diagnostic Du Paludisme Dans Un Dispensaire Au Bénin.
- (94) Minodier, P. Dépistage Du Paludisme : Tests Rapides. *J. Pédiatrie Puériculture* 2005, *18* (8), 386–388. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2005.09.016>.
- (95) Khehra, N.; Padda, I. S.; Swift, C. J. Polymerase Chain Reaction (PCR). In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2024.
- (96) CDC. *Malaria Diagnostic Tests*. Malaria. <https://www.cdc.gov/malaria/hcp/diagnosis-testing/malaria-diagnostic-tests.html> (accessed 2024-11-03).
- (97) *RIAMET 20 mg/120 mg cp*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/riamet-20-mg-120-mg-cp-18327.html> (accessed 2024-11-08).
- (98) Utilisation de l'artésunate-Pyronaridine Pour Le t.Pdf. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330432/WHO-HTM-GMP-2019.13-fre.pdf?sequence=1> (accessed 2024-11-08).
- (99) *Pyramax | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/pyramax> (accessed 2024-11-10).
- (100) *Pyramax-Product-Information_en.Pdf*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/outside-eu-product-information/pyramax-product-information_en.pdf (accessed 2024-11-15).
- (101) *Paludisme grave : le HCSP recommande l'artésunate en première intention*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/5895-paludisme-grave-le-hcsp-recommande-l-artesunate-en-premiere-intention.html> (accessed 2024-11-15).
- (102) *SmPC-Artesunate.Pdf*. <http://www.efda.gov.et/wp-content/uploads/2023/07/SmPC-artesunate.pdf> (accessed 2024-11-15).
- (103) *1678094030-TMDA-WEB0020HM0639_Reviewed.Pdf*. https://www.tmda.go.tz/uploads/1678094030-TMDA-WEB0020:HM:0639_Reviewed.pdf (accessed 2024-11-16).
- (104) *1678369198-T20H0288SmPCv1.Pdf*. <https://www.tmda.go.tz/uploads/1678369198-T20H0288SmPCv1.pdf> (accessed 2024-11-16).
- (105) *Journée mondiale de lutte contre le paludisme : Le Bénin introduit le vaccin contre le*

- paludisme dans son Programme Élargi de Vaccination (PEV)*. Gouvernement de la République du Bénin.
<https://www.gouv.bj/article/2615/journee-mondiale-lutte-contre-paludisme-benin-introduit-vaccin-contre-paludisme-dans-programme-elargi-vaccination-/> (accessed 2025-02-04).
- (106) *Recommandations Paludisme : prophylaxie*. VIDAL.
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/paludisme-prophylaxie-1470.html> (accessed 2024-11-16).
- (107) *Paludisme / Malaria : chimioprophylaxie | INSPQ*. Institut national de santé publique du Québec.
<https://www.inspq.qc.ca/sante-voyage/guide/risques/paludisme/chimioprophylaxie> (accessed 2025-01-09).
- (108) *Maloxine-SmPC*.Pdf.
<https://exphar.com/wp-content/uploads/2021/02/Maloxine-SmPC.pdf> (accessed 2024-11-17).
- (109) *MA116part4*.Pdf.
https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/whopar_files/MA116part4.pdf (accessed 2024-11-17).
- (110) *LicenseSPC_PA0126-233-001_28082017170036*.Pdf.
https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA0126-233-001_28082017170036.pdf (accessed 2024-11-17).
- (111) *Le CRAT*. <https://www.lecrat.fr/> (accessed 2024-11-22).
- (112) *Pyriméthamine sulfadiazine : aperçu | ScienceDirect Topics*.
<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/pyrimethamine-sulfadiazine> (accessed 2025-05-18).
- (113) *DOXY-Summary-of-Product-Characteristics*.Pdf.
<https://exphar.com/wp-content/uploads/2021/02/DOXY-Summary-of-product-characteristics.pdf> (accessed 2024-11-22).
- (114) *Mefloquine 250 mg tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - print friendly - (emc)*. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/13896/smpc/print> (accessed 2024-11-22).
- (115) *Benin - Traveler view | Travelers' Health | CDC*.
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/traveler/none/benin> (accessed 2024-10-21).
- (116) *Quel accueil pour le vaccin contre le paludisme au Bénin ?*
<https://www.gavi.org/fr/vaccineswork/quel-accueil-vaccin-contre-paludisme-benin> (accessed 2025-01-31).
- (117) Collines. *Wikipédia*; 2024.
- (118) Zou (département). *Wikipédia*; 2024.
- (119) *Santé de l'Enfant | UNICEF*.
<https://www.unicef.org/benin/recits/sant%C3%A9-de-lenfant> (accessed 2025-06-01).
- (120) *Diagnostic du paludisme*.
<https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/case-management/diagnoses> (accessed 2025-06-01).
- (121) *World malaria report 2024*.
<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024> (accessed 2025-06-01).

- (122) *Strategy to Respond to Antimalarial Drug Resistance in Africa*, 1st ed.; World Health Organization: Geneva, 2022.
- (123) Gatton, M. L.; Martin, L. B.; Cheng, Q. Evolution of Resistance to Sulfadoxine-Pyrimethamine in *Plasmodium Falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48* (6), 2116–2123. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.6.2116-2123.2004>.
- (124) *Sulfadoxine : substance active à effet thérapeutique*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sulfadoxine-4139.html> (accessed 2025-01-21).
- (125) Beshir, K.; Sutherland, C. J.; Merinopoulos, I.; Durrani, N.; Leslie, T.; Rowland, M.; Hallett, R. L. Amodiaquine Resistance in *Plasmodium Falciparum* Malaria in Afghanistan Is Associated with the Pfcr1 SVMNT Allele at Codons 72 to 76. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54* (9), 3714–3716. <https://doi.org/10.1128/AAC.00358-10>.
- (126) Wichmann, O.; Muehlen, M.; Gruss, H.; Mockenhaupt, F. P.; Suttorp, N.; Jelinek, T. Malarone Treatment Failure Not Associated with Previously Described Mutations in the Cytochrome b Gene. *Malar. J.* **2004**, *3*, 14. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-3-14>.
- (127) Tan, K. R.; Magill, A. J.; Parise, M. E.; Arguin, P. M. Doxycycline for Malaria Chemoprophylaxis and Treatment: Report from the CDC Expert Meeting on Malaria Chemoprophylaxis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2011**, *84* (4), 517–531. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0285>.
- (128) *Doxycycline : substance active à effet thérapeutique*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doxycycline-1316.html> (accessed 2025-01-21).
- (129) *Résumé des Caractéristiques du Produit*. <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0364484.htm> (accessed 2025-05-28).
- (130) Simpson, J. A.; Watkins, E. R.; Price, R. N.; Aarons, L.; Kyle, D. E.; White, N. J. Mefloquine Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models: Implications for Dosing and Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44* (12), 3414–3424.
- (131) *Mefloquine_Product_Monograph-French.Pdf*. https://www.aapharma.ca/downloads/fr/PIL/2017/Mefloquine_Product_Monograph-French.PDF (accessed 2025-01-21).
- (132) *BIOCIDES2020SA0029Ra.Pdf*. <https://www.anses.fr/en/system/files/BIOCIDES2020SA0029Ra.pdf> (accessed 2025-01-19).
- (133) Mohamed, A. A. A.-E. ETUDE DU MODE D'ACTION NEUROTOXIQUE D'UN REPULSIF, LE DEET UTILISE SEUL ET EN ASSOCIATION AVEC UN INSECTICIDE SUR L'ACETYLCHOLINESTERASE DES DUM NEURONES D'UN INSECTE LA BLATTE PERIPLANETA AMERICANA.
- (134) Cohuet, A.; Penetier, C. L'efficacité des principaux répulsifs contre les moustiques les plus dangereux. **2017**.
- (135) SPF. *Imprégnation de la population française par les pyrethrinoïdes. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016*. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-pyrethrinoides.-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016> (accessed 2025-01-17).
- (136) Feleke, S. M.; Reichert, E. N.; Mohammed, H.; Brhane, B. G.; Mekete, K.; Mamo, H.;

- Petros, B.; Solomon, H.; Abate, E.; Hennelly, C.; Denton, M.; Keeler, C.; Hathaway, N. J.; Juliano, J. J.; Bailey, J. A.; Rogier, E.; Cunningham, J.; Aydemir, O.; Parr, J. B. Plasmodium Falciparum Is Evolving to Escape Malaria Rapid Diagnostic Tests in Ethiopia. *Nat. Microbiol.* 2021, 6 (10), 1289–1299. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00962-4>.
- (137) Sivaradji, M.; Hamide, A.; Krishnamoorthy, S.; Rajkumari, N.; Mohan, V.; Sharmila, F. M. Assessment of Plasmodium Falciparum Histidine Rich Protein 2 and /3 (Pfhrp 2&/ Pfhrp 3) Gene Deletion or Mutation in Plasmodium Falciparum Positive Blood Samples in a Tertiary Care Centre in South India. *J. Parasit. Dis. Off. Organ Indian Soc. Parasitol.* 2022, 46 (3), 729–743. <https://doi.org/10.1007/s12639-022-01492-4>.
- (138) Laurens, M. B. RTS,S/AS01 Vaccine (Mosquirix™): An Overview. *Hum. Vaccines Immunother.* 2019, 16 (3), 480–489. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1669415>.
- (139) *Paludisme : Programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique (MVIP)*. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/malaria-vaccine-implementation-programme> (accessed 2025-01-26).
- (140) *Vaccins antipaludiques (RTS, S et R21)*. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-malaria-vaccine> (accessed 2025-01-23).
- (141) Nations, U. *Climate Change and Malaria - A Complex Relationship*. United Nations. <https://www.un.org/en/chronicle/article/climate-change-and-malaria-complex-relationship> (accessed 2025-02-08).
- (142) *Bénin - Rapport national sur le climat et le développement (CCDR)*. World Bank. <https://www.banquemondiale.org/fr/country/benin/publication/benin-country-climate-and-development-report> (accessed 2025-02-08).
- (143) *Benin: scientific knowledge on impact, vulnerability and adaptation* Climate Analytics. <https://climateanalytics.org/publications/benin-scientific-knowledge-on-impact-vulnerability-and-adaptation-to-climate-change-in-french> (accessed 2025-02-08).
- (144) Samarasekera, U. Climate Change and Malaria: Predictions Becoming Reality. *The Lancet* 2023, 402 (10399), 361–362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01569-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01569-6).

Annexes

Annexe 1 : Autorisation d'enquête

REPUBLICQUE DU BENIN
MINISTÈRE DE LA SANTÉ
DIRECTION DÉPARTEMENTALE DE LA SANTÉ DU ZOU
CENTRE HOSPITALIER DÉPARTEMENTAL DU ZOU/COLLINES

N°2023/CHD-ZOU/COLL/DIR/SAAE/DGAP
Abomey 16 AOU 2022

AUTORISATION D'ENQUÊTE

Le Directeur du Centre Hospitalier Départemental du Zou et des Collines autorise Madame AMITRANO Lause, Etudiante en Pharmacie à la Faculté de Nantes (France) à faire une enquête dans le service de Pédiatrie dudit centre sur la prise en charge du paludisme chez les enfants de 0 à 5 ans.

La présente enquête se situe dans le cadre des travaux de thèse de l'intéressée.

Le Chef Service de Pédiatrie est prié, de prendre les dispositions pour lui faciliter ladite enquête.

Toutefois, il est rappelé à l'intéressée que les informations médicales collectées sont frappées du secret médical dont toute violation est punie par les textes en vigueur.

AMPLIATIONS

| | |
|--------------------------|---------|
| - DDS - Zou | 01 ATCR |
| - C/SAAE | 01 |
| - Infirmer général | 01 |
| - C/DGAP | 01 |
| - Chef service Pédiatrie | 01 |
| - Intéressée | 01 |
| - Archives + Chrono | 02 |

LE DIRECTEUR DU CENTRE HOSPITALIER
DÉPARTEMENTAL ZOU/COLLINES
Par intérim

LE DIRECTEUR
Dossou André BOSSAVI

Annexe 2 : Questionnaire d'enquête

| Questionnaire d'enquête sur la prise en charge du paludisme des enfants du service de pédiatrie au centre hospitalier départemental du Zou et des Collines - Étude de dossiers de la période du 14/08/2023 au 20/08/2023 inclus - | | | | |
|--|--|----|----------------------------|-----------|
| I. Questions relatives au patient atteint du paludisme | | | | |
| 1. | Age : | | | |
| 2. | Quel est le cas du patients ? | a. | Cas ordinaire | Réponse : |
| | | b. | Priorité | |
| | | c. | Urgence | |
| 3. | Qui est l'accompagnant de l'enfant ? | a. | Mère | Réponse : |
| | | b. | Père | |
| | | c. | Tuteur | |
| | | d. | Autres, précisez : | |
| 4. | Le patient présente-t-il une autre pathologie ? | a. | Oui, précisez : | Réponse : |
| | | b. | Non | |
| 5. | Une goutte épaisse a-t-elle été réalisée ? | a. | Oui | Réponse : |
| | | b. | Non | |
| 6. | Quelle est l'espèce de Plasmodium infectant le patient ? | a. | Plasmodium falciparum | Réponse : |
| | | b. | Autre, précisez : | |
| 7. | Quels sont les signes cliniques du patient ? | | | |
| 8. | Quels sont les signes biologiques du patient ? | | | |
| II. Questions relatives au traitement du patient | | | | |
| A. Traitement d'urgence | | | | |
| 1. | Quelle molécule a été prescrite ? | a. | Artéméther | Réponse : |
| | | b. | Artésunate (ARTESUN®) | |
| | | c. | Quinine | |
| 2. | Quelle est la voie d'administration du traitement ? | a. | Voie intramusculaire | Réponse : |
| | | b. | Voie intraveineuse | |
| 3. | Quels sont la durée, le dosage et la fréquence de prise du traitement ? | | | |
| B. Traitement de relai | | | | |
| 1. | Quelle molécule a été prescrite ? | a. | Artéméther/Luméfantrine | Réponse : |
| | | b. | Chloroquine | |
| | | c. | Quinine | |
| 2. | Quelle est la voie d'administration du traitement ? | a. | Voie orale | Réponse : |
| | | b. | Autre, précisez : | |
| 3. | Quels sont la durée, le dosage et la fréquence de prise du traitement ? | | | |
| III. Questions relatives aux conditions de prise en charge | | | | |
| 1. | Quelle est la durée d'hospitalisation ? | | | |
| 2. | Quel a été le délai de prise en charge par le médecin après les prises de constantes par l'infirmier ? | | | |
| 3. | Quelle est l'issue de l'hospitalisation ? | a. | Guérison | Réponse : |
| | | b. | Décès | |
| | | c. | Sortie contre avis médical | |

Vu, le président du jury,
Nidia Alvarez-Rueda

Vu, le directeur de thèse,
Fabrice Pagniez

Vu, le Directeur de l'UFR,
Delphine Carbonnelle

Prénom étudiant : Louise

Nom étudiant : Amitrano

Nom - Prénoms : Amitrano Louise

Titre de la thèse : Paludisme au Bénin : actualités et perspectives d'évolution dans le pays.

Résumé de la thèse : Le paludisme est une maladie infectieuse à transmission vectorielle demeurant un problème de santé publique majeur au Bénin. Les enfants de moins de cinq ans représentent un groupe de la population particulièrement vulnérable face à ce parasite. De nouveaux enjeux menacent l'avenir de cette infection et sont à surveiller, notamment l'émergence de certaines résistances envers les répulsifs, la chimioprophylaxie et les traitements curatifs. Cependant, le développement de vaccins antipaludéens représente un véritable espoir de voir l'incidence et la morbi-mortalité du paludisme diminuer dans les prochaines années.

MOTS CLÉS : PALUDISME, BÉNIN, MALADIE INFECTIEUSE, PARASITE, RÉSISTANCES, VACCINS

JURY

Présidente : Mme Nidia Alvarez Rueda, Maître de conférence, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Assesseurs :

- M Fabrice Pagniez, Maître de conférence, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
 - Mme Emmanuelle Popp, Pharmacien d'officine
-