

BURKINA FASO

.....

Unité-Progrès-Justice

.....

Ministère des Enseignements Secondaire et Supérieur

.....

Université de Ouagadougou

.....

Unité de Formation et de Recherche en Sciences De la Santé (UFR/SDS)

.....

SECTION PHARMACIE



Année universitaire : 2011-2012

Thèse n° : 135

Etude de l'efficacité et de la tolérance de la combinaison antipaludique à dose fixe artésunate-amodiaquine chez des patients sous traitement antirétroviral au CERBA de Ouagadougou.

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 26 juillet 2012 pour l'obtention du grade de **Docteur en Pharmacie** (Diplôme d'Etat)

Par

Wétien SEINI

Né le 03 Janvier 1980 à BOURASSO (Burkina Faso)

Directeur de thèse :

Pr Jean-Baptiste NIKIEMA

Co-Directeurs :

Pr Jacques SIMPORE

Dr Charlemagne GNOULA

JURY :

Président : Pr Ag. Rasmané SEMDE

Membres : Pr Ag. Elie KABRE

Dr Charlemagne GNOULA

Dr Frank Edgard ZONGO

*Liste des responsables
Administratifs et des
enseignants de l'UFR/SDS
année académique 2011-2012*

Dédicaces

Je dédie ce travail :

- ❖ **A mon père « *in memorium* » :** Tu m'as montré que l'homme ne pouvait se réaliser que par son travail. Papa, tu es parti si tôt. J'espère qu'à travers ce travail j'aurai répondu à tes aspirations. Merci au Seigneur de t'avoir donné assez de temps pour m'inculquer cette valeur primordiale. Merci de nous avoir tous inscrits à cette „école du blanc“. Je t'aimerai toujours. Ton bon „benja“.

- ❖ **A ma mère :** Je ne trouverai jamais assez de mots pour te remercier. Sans toi, mère, je ne serai point là ; tes conseils et ton amour sont aujourd'hui couronnés par ce travail. Cette thèse est la tienne. Puisse le Seigneur t'accorder longévité à mes côtés! Je t'aime.

- ❖ **A mon grand frère : le Dr Emmanuel SEINI, sa femme Dédé Clarice et leur fille chérie Dimabio Imelda Guylaine.**
Ce moment que vous attendez est enfin arrivé. Vous m'avez inculqué la rigueur dans le travail et m'avez offert les conditions les meilleures possibles afin que je mène de bonnes études. Votre abnégation au travail et vos qualités humaines forcent mon admiration. Vous êtes mon modèle. Merci beaucoup, car vous m'avez toujours soutenu dans les moments difficiles. Puissiez-vous, à travers ce travail, être fiers de moi!

- ❖ **A mes frères et sœurs :** Vous avez tous éprouvé un intérêt pour tout ce qui me concerne. Merci pour vos précieux conseils, encouragements, pour la confiance et le respect que vous avez eus à mon égard. Restons toujours unis.

- ❖ **A ma chérie Eveline :** Je t'aime, sois en rassurée. Puisse Dieu terminer son œuvre! Merci pour ta confiance en moi.

- ❖ **A tout le CERBA :** Père Albert, Père Jean de Dieu, Dr Jedida Tamini „ma chérie“, Dr Adjara Zongo, Dr Alexia, Dr Béatrice, Dr Pifa Georgetti, Dr Arianna Andreoli, Désiré, Germain, Désiré W, Alexandre, Valérie, Léon „mon microscopiste“, Albert et Célestin '*Messieurs ARV*', Rosine, Fatimata, Alizéta '*ma traductrice mooré*' : cette thèse est le couronnement de vos efforts. J'ai passé de bons moments à vos côtés. Je me suis senti en famille. Puisse Dieu nous permettre de revivre de pareils instants! Merci pour votre accueil chaleureux et vos aides bien précieuses.

- ❖ **A notre groupe d'étude :** Dr D Palenfo '*le Général*', M Zongo '*Zmarcus*', Dr T Ouattara, Dr RP Yaro, A Sagnon, Dr M Traoré, S Sanou '*Koro Sil4*', Dr M Sawadogo '*Moses*', Dr V Rouamba, Dr A Coulibaly, Dr T Palenfo, Dr NY Yaméogo, Dr SB Saïd, Dr D Ichola, Dr B Toé, Dr A Sanou, Dr H Ki, Dr MS Sawadogo. Restons toujours soudés. Je vous souhaite à tous une bonne réussite professionnelle et sociale.

- ❖ **A mes co-thésards du CERBA :** B Ouédraogo, NG Hounnou, B Ouattara, Dr M Congo, S Hetié, I Tondé, Dr S N'Guessan, Dr AA Kindo, Dr JFI Ouédraogo, Eugène. Nous avons partagé de bons moments ensemble. J'espère aussi que ce ne sont pas les derniers. Que Dieu soit notre guide!

- ❖ **A tous les sujets infectés par le VIH :** Je vous souhaite beaucoup de courage. Soyez observants!

Remerciements

❖ **Dr Edouard TRAORE et tout le personnel de la Pharmacie Vidal.**

Cher Docteur, vous avez guidé mes premiers pas dans l'exercice de la profession. Je vous remercie pour tous vos enseignements et conseils. Soyez sûr que votre „petit SEINI“ ne vous oubliera jamais. Puisse Dieu vous bénir, vous et toute la famille TRAORE.

❖ **Grand frère Dr Bruno FAHO.**

A vos côtés, j'ai bénéficié de votre savoir. S'il m'était donné l'occasion de manipuler au laboratoire avec vous, je n'hésiterais point. Je vous remercie pour votre aide précieuse. J'espère pouvoir toujours en bénéficier. Je demande au Seigneur de veiller sur vous et de vous bénir!

❖ **Grand frère Augustin COULIBALY à la DAF du Ministère des Affaires Etrangères et de la Coopération régionale.**

Je ne trouverai point de mots pour vous exprimer toutes mes pensées. Que Dieu le très haut vous accorde longévité et vous comble de toutes ses grâces! Je vous dis merci pour votre aide inestimable.

❖ **Grand frère Léonce Kiawara et sa famille :** Mon Attaché de santé en Pédiatrie, recevez l'expression de ma profonde considération. Dieu seul vous comblera pour votre aide bien précieuse.

❖ **Monsieur Emile Boyo Paré :** Professeur, j'ai bénéficié de vos enseignements en 5^{ème} et 6^{ème} années de Pharmacie. Je vous remercie d'avoir relevé mon niveau en Anglais. Sans cette mise à niveau, je n'aurais certainement pas achevé cette thèse. Vous disiez „toutes les publications et bons documents sont en Anglais“. Professeur, je m'en suis aperçu et je me plaisais à les lire.

Je fais un clin d'œil à tous mes professeurs d'Anglais par la même occasion : Mr E Traoré mon grand-frère, Mr N Touré, ma chérie Mme SEINI, Mme Bissiri/Barry „mon esclave“, Mme Wédraogo, Mr D Bondé mon parent, Mr D Bélem et enfin Mme Keita. Je vous remercie pour vos enseignements reçus; ils m'ont été très utiles.

❖ **Mme Ki/Guel Jeannette et sa famille** : Maman Stéphane, trouvez ici toute ma reconnaissance pour m'avoir accepté dès mon arrivée à Séguénéga. Je prie toujours le Seigneur de vous assister. Je vous souhaite une bonne fin de formation à Tenkodogo.

❖ **Cousins et cousines** : Merci pour vos encouragements et conseils.

❖ **Tous ceux qui se reconnaîtront dans le présent travail.**

A nos Maîtres et Juges

A notre Maître et Directeur de Thèse :

Le Professeur Jean-Baptiste NIKIEMA, vous êtes :

- **Professeur titulaire de pharmacognosie à l'UFR/SDS**
- **Directeur Général de la Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires**
- **Président du Conseil d'Administration du Centre Muraz**
- **Chevalier de l'ordre national**

Cher maître, c'est un honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail

Nous avons bénéficié de vos enseignements de pharmacognosie et de phytothérapie au cours de notre formation.

Votre rigueur scientifique et votre amour du travail bien fait, votre humilité et votre amabilité font de vous un grand maître admiré et respecté de tous. Nous sommes comblés de figurer parmi vos étudiants.

Vous avez accédé spontanément à notre sollicitation, malgré vos multiples occupations. Veuillez accepter, cher maître, le témoignage de notre profond respect et notre sincère reconnaissance.

A notre Maître et Président de jury :

Le Professeur Rasmané SEMDE, vous êtes :

- **Maître de conférences, agrégé en Pharmacie Galénique à l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences De la Santé**
- **Directeur de la Réglementation Pharmaceutique à la Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires**

Cher maître, nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Nous avons bénéficié de vos enseignements de Pharmacie galénique au cours de notre formation.

Malgré vos multiples occupations, vous nous offrez une opportunité de bénéficier de l'immensité de vos connaissances scientifiques.

Cher maître, veuillez recevoir nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge de thèse :

Le Professeur Elie KABRE, vous êtes :

- **Maître de conférences, agrégé en Biochimie à l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences De la Santé**
- **Directeur de la Coordination Technique et de l'Assurance Qualité au Laboratoire National de Santé Publique**
- **Chevalier de l'Ordre du Mérite**

Cher maître,

Nous sommes heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations et sollicitations.

Nous avons bénéficié de vos enseignements au cours de notre cursus.

Vos qualités scientifiques forcent notre admiration.

Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre considération et de notre reconnaissance.

A notre Maître et Juge de thèse :

Le Docteur Frank Edgard ZONGO, vous êtes :

**Responsable de la pharmacovigilance à la Direction Générale de la
Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires**

Cher maître,

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons bénéficié de vos enseignements au cours de notre formation.

Trouvez, cher maître, l'expression de notre profond respect

A notre Maître et Co-directeur de thèse :

Le Professeur Jacques SIMPORE

Professeur Titulaire de Génétique et de Biologie Moléculaire à l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Vie et de la Terre (UFR/SVT) de l'Université de Ouagadougou ;

Chef de service du laboratoire d'analyses biomédicales du centre médical avec antenne chirurgicale (CMA) de Saint Camille de Ouagadougou ;

Recteur de l'Université saint Thomas d'Aquin (USTA) de Ouagadougou ;

Directeur du Centre de Recherche Biomoléculaire Pietro Annigoni (CERBA) de Ouagadougou.

Officier de l'ordre national.

Cher maître,

C'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de co-diriger nos travaux. Vous nous avez permis de travailler au sein de votre laboratoire.

Vos qualités scientifiques et humaines forcent notre admiration.

Soyez rassuré, cher maître, de notre grande estime et de notre profond respect.

A notre Maître et Co-directeur de thèse :

Le Docteur Charlemagne GNOULA

Maître Assistant de Chimie Thérapeutique à l'UFR/SDS de l'Université de Ouagadougou ;

Responsable du laboratoire d'oncologie expérimentale et de phytochimie au Centre de Recherche Biomoléculaire Pietro Annigoni (CERBA).

Cher Maître,

C'est un honneur que vous nous avez fait en initiant ce travail. Merci d'avoir suggéré ce travail et de nous avoir accompagné avec confiance et rigueur.

Nous avons bénéficié de vos enseignements au cours de notre cursus universitaire. Votre compétence, votre rigueur, votre amour du travail bien fait, votre disponibilité forcent notre admiration.

Soyez rassuré, cher maître, de notre grande estime et de notre profond respect.

«Par délibération, l'UFR/SDS a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation».

Sigles et abréviations

μL	Microlitre
°C	degré Celsius
%	pour cent
±	Plus ou moins
<	Inférieur
>	Supérieur
3TC	Lamivudine
ABC	Abacavir
AC	Anti Corps
ACT	Artemisinin based Combination Therapy
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AL	Artémether-Luméfantine
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARV	Antirétroviraux
AS-AQ	Artésunate-Amodiaquine
ASAT	Aspartate aminotransférase
AS-MQ	Artésunate-Méfloquine
AZT	Zidovudine
CANDAF	Centre d'Accueil Notre Dame de Fatima
CD36	Cluster de Différenciation 36
CD4	Cluster de Différenciation 4
CEDIM	Centre de Documentation et d'Information sur le Médicament
CERBA	Centre de Recherche Biomoléculaire Pietro Annigoni
CMSC	Centre Médical Saint Camille
Coll.	Collaborateur
CYP	Cytochrome
d4T	Stavudine

ddI	Didanosine
DEAQ	Deséthylamodiaquine
DHA	Dihydroartémisinine
DHFR	Dihydrofolate Réductase
dL	Décilitre
DP	Densité Parasitaire
D-P	Dihydroartémisinine-Pipéraquline
ECT	Echec Clinique Tardif
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétracétique
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzyme-Linked-ImmunoSorbent Assay
EPT	Echec Parasitologique Tardif
ETP	Echec Thérapeutique Précoc
ETT	Echec Thérapeutique Tardif
FTC	Emtricitabine
g	Gramme
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GE/FS	Goutte Epaisse/Frottis Sanguin
Hb	Hémoglobine
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Histocompatibility Leucocyte Antigen
HRP-2	Histidin Rich Protein 2
Ig G	Immunoglobuline G
IL-6	Interleukine-6
INNTI	Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteurs Nucléosidiques/Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse

IP	Inhibiteurs de la Protéase
kg	Kilogramme
L	Litre
LDH	Lactate déshydrogénase
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
LTCD4	Lymphocytes TCD4
mg	Milligramme
mg/kg	Milligramme par kilogramme
mg/L	Milligramme par litre
mm ³	Millimètre cube
mns	Minutes
MS	Ministère de la santé
NVP	Névirapine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PABA	Acide para amino benzoïque (Para amino benzoic acid)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
PTME	Prévention de la transmission mère-enfant
PvVIH	Personnes vivant avec le VIH
RCPA	Réponse Clinique Parasitologique Adéquate
SIDA	Syndrome d'Immuno Déficience Acquisse
SP	Sulfadoxine-Pyriméthamine
TARV	Traitement antirétroviral
TDF	Tenofovir
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha
TPI	Traitement Préventif Intermittent
UNAIDS	United Nations for AIDS

US CDC P United States Center for Diseases Control and Prevention
US-FDA United States Food and Drugs Administration
VIH Virus de l'Immuno déficience Humaine
WHO World Health Organization

Listes des tableaux et des figures

LISTE DES FIGURES:

Figure 1: Structures chimiques de l'artémisinine et de ses dérivés.....	24
Figure 2 : Structure de l'artémether et de la luméfantrine.....	26
Figure 3 : Structure de l'artésunate et de l'amodiaquine.....	32
Figure 4 : Cibles thérapeutiques des ARV.....	40
Figure 5: Répartition des patients en fonction de l'utilisation de la moustiquaire.....	54
Figure 6 : Répartition des patients selon la température à l'inclusion.....	56
Figure 7 : Distribution de la DP à l'inclusion chez les 35 patients souffrant de paludisme simple.....	57
Figure 8 : Répartition des patients selon la classification OMS du stade de l'infection.....	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères cliniques du paludisme grave (OMS, 2000).....	12
Tableau II : Critères biologiques du paludisme grave (OMS, 2000).....	13
Tableau III : Présentations pharmaceutiques de l'artémether-luméfantrine.....	29
Tableau IV : Posologies de l'artémether 20 mg + luméfantrine 120 mg par voie orale.....	30
Tableau V : Combinaison fixe artésunate-amodiaquine par voie orale.....	34
Tableau VI : Schéma thérapeutique de 1^{ère} ligne recommandé au Burkina-Faso (BF).....	38
Tableau VII : Schémas thérapeutiques de 2^{ème} intention au BF.....	39
Tableau VIII : Evaluation du degré de gravité d'un effet indésirable.....	47
Tableau IX : Répartition des patients selon la profession.....	52
Tableau X : Répartition des patients selon le niveau d'instruction.....	53
Tableau XI : Distribution des traitements antérieurs à la consultation.....	54
Tableau XII : Répartition des différents motifs de consultation chez les 35 patients présentant un paludisme simple.....	55
Tableau XIII : Répartition des régimes de traitement antirétroviral.....	59
Tableau XIV : Médicaments prescrits à J₀.....	60
Tableau XV : Evolution de la parasitémie.....	61
Tableau XVI : Récapitulatif de la classification des réponses selon OMS (2003).....	62
Tableau XVII : Distribution des évènements indésirables observés chez 30 patients.....	63

Table des matières

INTRODUCTION/ENONCE DU PROBLEME.....	1
PARTIE I : GENERALITES.....	4
I. PHARMACOVIGILANCE.....	5
I.1. Définition de la pharmacovigilance.....	5
I.2. Méthodes en pharmacovigilance.....	5
I.2.1. Notification spontanée.....	5
I.2.2. Alerte.....	7
I.2.3. Imputabilité.....	7
I.2.4. Décision de pharmacovigilance.....	8
I.3. Définition et classification des effets indésirables.....	8
I.3.1. Définition des effets indésirables.....	8
I.3.2. Classification des effets indésirables.....	9
II. PALUDISME.....	10
II.1. Définition.....	10
II.2. Formes cliniques.....	10
II.2.1. Paludisme simple.....	10
II.2.2. Paludisme grave.....	11
II.2.3. Paludisme viscéral évolutif.....	13
II.2.4. Fièvre bilieuse hémoglobinurique.....	13
II.2.5. Paludisme congénital.....	14
II.3. Diagnostic biologique du paludisme.....	14
II.3.1. Diagnostic direct.....	15
II.3.2. Autres méthodes de détection des plasmodiums.....	16
II.4. Paludisme et immunité.....	17
II.4.1. Résistance innée.....	17
II.4.2. Résistance acquise non spécifique.....	19
II.4.3. Résistance acquise spécifique immunologique.....	19

II.5. Paludisme et VIH : interaction.....	20
II.5.1. Impact de l'infection à VIH sur l'évolution du paludisme.....	21
II.5.2. Impact du paludisme sur l'infection par le VIH.....	22
II.6. Traitement du paludisme simple.....	23
II.6.1. But du traitement.....	23
II.6.2. Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.....	23
II.6.2.1. Artémether-Luméfántrine (AL).....	26
II.6.2.2. Artésunate-Amodiaquine (ASAQ).....	32
III. MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX.....	35
III.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse.....	35
III.2. Inhibiteurs de la protéase.....	36
III.3. Inhibiteurs d'entrée.....	37
III.4. Inhibiteurs de l'intégrase.....	37
PARTIE II : NOTRE ETUDE.....	41
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	42
I.1. Objectif général.....	42
I.2. Objectifs spécifiques.....	42
II. MATERIEL ET METHODES.....	42
II.1. Cadre de l'étude.....	42
II.2. Type et période de l'étude.....	43
II.3. Taille de l'échantillon.....	43
II.4. Population d'étude et sélection des patients.....	44
II.4.1. Critères d'inclusion	44
II.4.2. Critères de non inclusion.....	44

II.4.3. Critères de retrait après inclusion.....	44
II.5. Traitement concomitant.....	44
II.6. Suivi des patients.....	45
II.7. Surveillance du traitement antipaludique.....	45
II.7.1. Efficacité du traitement.....	45
II.7.2. Tolérance au traitement.....	46
II.8. Matériel et examens de laboratoire.....	48
II.9. Considérations éthiques.....	48
II.10. Traitement des données.....	49
III. RESULTATS.....	50
III.1. Résultats.....	51
III.2. Caractéristiques des patients à l’inclusion.....	51
III.2.1. Caractéristiques sociodémographiques et professionnelles.....	51
III.2.1.1. Sexe.....	51
III.2.1.2. Age.....	51
III.2.1.3. Profession.....	51
III.2.1.4. Résidence.....	52
III.2.1.5. Niveau d’instruction.....	52
III.2.2. Caractéristiques épidémiologiques.....	53
III.2.2.1. Nombre d’accès palustres antérieurs.....	53
III.2.2.2. Prophylaxie antipalustre.....	54
III.2.3. Données cliniques.....	55
III.2.3.1. Motifs de consultation.....	55
III.2.3.2. Délai moyen avant consultation.....	56
III.2.3.3. Antécédents des patients.....	56
III.2.3.4. Signes généraux à l’inclusion.....	56
2.3.4.1. Température.....	56

2.3.4.2. Autres constantes à l'admission.....	57
III.2.3.5. Données paracliniques.....	57
2.3.5.1. Données parasitologiques.....	57
2.3.5.2. Données sérologiques.....	58
2.3.5.3. Données immunologiques.....	58
III.2.3.6. Aspects thérapeutiques.....	59
2.3.6.1. Traitement antirétroviral.....	59
2.3.6.2. Traitement antipaludique.....	59
2.3.6.3. Traitement symptomatique.....	59
III.3. Efficacité thérapeutique.....	61
III.3.1. Efficacité clinique.....	61
III.3.1.1. Evolution des signes fonctionnels.....	61
III.3.1.2. Evolution de la température.....	61
III.3.2. Efficacité parasitologique.....	61
III.3.3. Tolérance clinique.....	62
IV. DISCUSSION.....	65
IV.1. De la méthodologie.....	65
IV.1.1. Du cadre de l'étude.....	65
IV.1.2. Du protocole thérapeutique.....	65
IV.1.3. De la taille de l'échantillon.....	65
IV.2. Des résultats.....	65
IV.2.1. Des caractéristiques des patients à l'inclusion.....	65
IV.2.1.1. Du sexe.....	65
IV.2.1.2. De l'âge.....	66
IV.2.2. De la prophylaxie antipalustre.....	66
IV.2.3. Du nombre d'accès palustres antérieurs à la consultation et de leur prise en charge.....	67

IV.2.4. Du traitement symptomatique avant consultation.....	68
IV.2.5. Des motifs de consultation.....	68
IV.2.6. Du délai avant consultation.....	68
IV.2.7. De la température.....	69
IV.2.8. Des aspects parasitologiques.....	69
IV.2.8.1. De l'indice plasmodique et de l'espèce plasmodiale.....	69
IV.2.8.2. De la parasitémie.....	70
IV.2.9. Des aspects thérapeutiques.....	71
IV.2.9.1. Du traitement antipaludique.....	71
IV.2.9.2. Du traitement symptomatique.....	72
IV.2.10. De l'efficacité thérapeutique.....	72
IV.2.10.1. De l'efficacité clinique.....	72
IV.2.10.2. De l'efficacité parasitologique.....	73
IV.2.10.3. De la tolérance clinique.....	75
CONCLUSION.....	77
SUGGESTIONS.....	79
REFERENCES.....	81
ANNEXES.....	106
SERMENT DE GALIEN	
RESUME	

Introduction/Enoncé du problème

Le paludisme constitue un problème de santé publique dans le monde en général et en particulier dans les régions tropicales. En effet, on dénombre chaque année 300 à 600 millions de cas aigus de paludisme responsables de 1 à 2 millions de décès (**Skinner-Adams, 2008 ; WHO, 2010**). Environ 90% de ces décès surviennent en Afrique, particulièrement chez les jeunes enfants (**Skinner-Adams, 2008 ; WHO, 2010**).

Au Burkina Faso, le paludisme reste une endémie stable dans tout le pays, avec toutefois une recrudescence pendant la saison pluvieuse (**MS PNLP, 2007**). En 2009, plus de 4,5 millions de personnes ont été affectées par le paludisme avec environ 8000 décès dus au paludisme grave (**MS Annuaire statistique, 2010**).

Avec le VIH/SIDA, le paludisme constitue l'une des pathologies les plus fréquentes et les plus préoccupantes en Afrique Subsaharienne (**Idemyor, 2007; Van Geertruyden et coll., 2007; Baldé et coll., 2010**). En effet, dans la majorité de ces régions, le paludisme est endémique et les patients infectés par le VIH sont fréquemment affectés par le paludisme (**Idemyor, 2007**). En 2007, ces deux affections étaient responsables de plus de quatre millions de décès, et plusieurs millions d'individus sont infectés chaque année (**Hochman, 2009**).

Dans ce contexte de coinfection par le paludisme et le VIH, il est habituel que des patients reçoivent à la fois des antipaludiques et des antirétroviraux. Depuis 2005, l'OMS recommande l'utilisation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) pour la prise en charge du paludisme simple (**OMS, 2005b ; OMS, 2011**). Or, selon Khoo et coll., il existerait des risques d'interactions entre ces ACT et les ARV avec comme conséquences un risque élevé d'échec thérapeutique et de toxicité (**Khoo et coll., 2005**). En effet, Mishra et coll., rapportent *in vitro* que les inhibiteurs de protéases (IP) renforceraient l'activité antipaludique des dérivés de l'artémisinine (**Mishra et coll., 2010**). Par contre, He et coll., signalent une réduction *in vitro* des effets des dérivés de l'artémisinine sur les souches plasmodiales en présence de ces IP (**He et coll., 2010**).

Mais, l'on dispose de très peu de données à l'heure actuelle sur l'efficacité et la sécurité des ACT largement utilisés pour le traitement du paludisme simple chez les PvVIH sous traitement antirétroviral (**Brentlinger et coll., 2007; WHO, 2007; Achan et coll., 2008, Van Geertruyden et coll., 2006, Gasasira et coll., 2008, Byakika-Kibwika et coll., 2010**). D'où la nécessité de mettre au point un mécanisme de suivi de l'efficacité, des nuisances et de détection de l'apparition de résistance aux dérivés de l'artémisinine (**Talisuna et coll., 2006 ; WHO, 2006 ; Oshikoya et coll., 2010**).

C'est dans le souci de pallier cette insuffisance que nous avons entrepris la présente étude afin de surveiller l'efficacité et la sécurité de l'emploi de l'une des deux combinaisons, Artésunate-Amodiaquine (ASAQ) recommandées par les directives nationales pour la prise en charge du paludisme simple chez les patients sous traitement antirétroviral au CERBA de Ouagadougou.

GENERALITES

I. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est une étape indispensable dans l'étude de tout médicament après sa commercialisation (phase IV) (**Montastruc et coll., 2006 ; WHO, 2011**).

Cette phase IV d'étude des médicaments doit chercher à évaluer et quantifier sur de grandes populations, en situation réelle, l'efficacité, les risques et l'usage des médicaments (**Montastruc et coll., 2006**).

I.1. Définition de la pharmacovigilance

Selon l'OMS, la pharmacovigilance se définit comme étant « la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament » (**WHO, 2011**).

Le rôle premier de la pharmacovigilance est de repérer les éventuels effets indésirables rares et graves, qui peuvent faire rediscuter le rapport bénéfice/risque du médicament. Le fonctionnement de la pharmacovigilance repose sur la notification spontanée des professionnels de santé, donc sur leur motivation personnelle à déclarer les suspicions d'effets indésirables qu'ils observent (**Lebrun-Vignes, 2004 ; Montastruc et coll., 2006**).

I.2. Méthodes en pharmacovigilance

Recueillir, évaluer, étudier les effets indésirables et informer le prescripteur sont les quatre missions de la pharmacovigilance. De nombreuses méthodes épidémiologiques sont utilisées en pharmacovigilance.

I.2.1. La notification spontanée

La notification spontanée représente la méthode de base pour la détection des effets indésirables médicamenteux (**WHO, 2011**). En France, la détection des effets indésirables repose sur la *notification spontanée obligatoire* des effets

indésirables médicamenteux au CRPV, l'article R-5144-19 indique que « tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu, susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre régional de pharmacovigilance ».

Cette méthode, passive et peu onéreuse, a permis la description du profil des effets indésirables de nombreux médicaments en situation réelle de prescription, notamment au décours de leur mise sur le marché. Cependant, cette méthode, universellement utilisée à l'échelon planétaire, ne permet jamais une collecte exhaustive de l'ensemble des cas survenus, en raison, notamment, de la sous-notification aux centres de pharmacovigilance des effets indésirables par les professionnels de santé (**Montastruc et coll., 2006**). Certains effets indésirables, comme ceux survenant à distance de la prise médicamenteuse (effets indésirables cardiovasculaires des coxibs, par exemple), ne peuvent être facilement détectés par la notification spontanée. Il convient alors de faire appel à d'autres méthodes pharmacoépidémiologiques :

- Le recueil intensif des effets indésirables (au sein de certaines structures, hôpital ou région géographique bien définie, par exemple).
- le suivi de cohorte, par exemple pour identifier en population réelle après mise sur le marché, l'incidence vraie des effets indésirables d'un médicament.
- la méthode cas témoin, en raison, notamment de sa rapidité de mise en place, de son moindre coût par rapport aux cohortes. Cette méthode, classique en pharmacoépidémiologie, permet de quantifier le risque, malgré la difficulté méthodologique majeure de sélection des témoins et des biais dans le recueil de l'exposition médicamenteuse (**Montastruc et coll., 2005**).

De plus, la notification spontanée ne renseigne pas sur les conditions d'exposition et ne prend pas en compte la taille de la population traitée, ce qui rend aléatoire le calcul du taux d'incidence du risque. Elle reste cependant le

moyen irremplaçable d'identification des effets indésirables inconnus jusqu'alors : elle joue donc un rôle essentiel pour l'alerte en pharmacovigilance.

I.2.2. Alerte

C'est une succession ou nombre inhabituel de notification ou de publications à une structure de pharmacovigilance informant sur le danger possible avec un médicament ou une classe thérapeutique (**WHO, 2011**).

I.2.3. Imputabilité

L'imputabilité est une démarche de type probabiliste. C'est la responsabilité du (ou des) médicament(s) suspecté(s) dans la survenue de l'effet indésirable (**Montastruc et coll., 2006**). Elle consiste à apprécier le lien de causalité possible pour chaque médicament (**Lagier, 1986 ; Montastruc et coll., 2006**). On distingue :

→ *l'imputabilité intrinsèque* : elle concerne le lien de causalité entre l'effet indésirable observé et les divers médicaments pris par le malade. Elle repose sur l'analyse de critères chronologiques et sémiologiques. Les critères chronologiques correspondent au délai de survenue de l'effet indésirable («challenge»), à l'évolution à l'arrêt («dechallenge») et éventuellement aux conséquences (positives ou négatives) de la réintroduction (« rechallenge »). Ces critères permettent d'obtenir un score « chronologique » (« C ») allant de C 0 («chronologie paraissant exclue ») à C 3 (« chronologie vraisemblable »). Les critères sémiologiques sont au nombre de quatre : signes cliniques évocateurs, facteurs favorisants éventuels, autres étiologies non médicamenteuses recherchées et examens complémentaires spécifiques réalisés. La combinaison des quatre critères ci-dessus aboutit à un score « sémiologique » (« S ») allant de S 1 (« sémiologie douteuse ») à S 3 (« sémiologie vraisemblable »). Une table de décision finale conduit à l'imputabilité intrinsèque (I) en croisant les scores chronologiques et sémiologiques. Cette imputabilité « intrinsèque » est dite

«exclue » (I 0), « douteuse » (I 1), « plausible » (I 2), « vraisemblable » (I 3) ou encore « très vraisemblable » (I 4).

→ *l'imputabilité « extrinsèque »* repose sur la connaissance bibliographique d'effets indésirables identiques attribués à un médicament donné. Elle est établie à partir des ouvrages de référence en pharmacovigilance, des publications préalables ou des cas enregistrés dans les banques (nationales ou internationales) de données de pharmacovigilance. Elle est codée selon un score « B » («bibliographique »), s'étalant de B 0 (aucune mention antérieure de cet effet indésirable) à B 3 (effet notoire, largement décrit) (**WHO, 2006**).

I.2.4. Décision de pharmacovigilance

Après l'établissement de l'imputabilité, la décision de pharmacovigilance pourrait aboutir à :

- un retrait du médicament du marché (perte de l'AMM)
- une mise du médicament sous surveillance ou en observation temporaire
- une optimisation de schémas thérapeutiques
- de nouvelles indications (**Lebrun-Vignes, 2004**).

I.3. Définition et classification des effets indésirables

I.3.1. Définition des effets indésirables

Les effets indésirables se définissent comme des réactions nocives et non voulues à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament (**Montastruc et coll., 2006; WHO, 2011**).

On définit le « **mésusage** » d'un médicament comme son utilisation non conforme aux recommandations du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) (**Montastruc et coll., 2006**).

Un évènement indésirable est toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicament(s) (**WHO, 2011**).

I.3.2. Classification des effets indésirables

Les effets indésirables peuvent être classés selon :

- La fréquence : très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$; peu fréquent $\geq 1/1000$; rare $\geq 1/10000$; très rare $\geq 1/100000$.
- Le mécanisme de survenue ;
- La prévisibilité :
 - ✓ L'effet indésirable prévisible est un EI attendu, existant sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : réaction de mécanisme pharmacologique, interactions médicamenteuses entre 2 médicaments;
 - ✓ L'effet indésirable imprévisible est un EI non décrit sur le RCP : réaction immunoallergique, idiosyncrasie, polymorphisme génétique).
- La gravité : l'effet indésirable peut être qualifié de léger, modéré, sévère ou grave (**Talisuna et coll., 2006**).

On définit un effet indésirable « grave » comme un effet létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant ou prolongeant une hospitalisation, ou à l'origine d'une invalidité ou d'une incapacité (**WHO, 2011**). Tout effet indésirable « grave » doit être obligatoirement déclaré, même s'il est connu (ou déjà mentionné dans le Résumé des caractéristiques du produit). On doit aussi déclarer obligatoirement tout effet indésirable « inattendu », c'est-à-dire un effet indésirable non mentionné dans le RCP (et cela indépendamment de sa gravité) (**Montastruc et coll., 2006**).

II. Paludisme

II.1. Définition

Le paludisme ou malaria est une maladie parasitaire, endémo-épidémique, tropicale et intertropicale, caractérisée par la présence dans l'organisme, associée ou non à des signes cliniques, d'un parasite des globules rouges appartenant au genre *Plasmodium*. On distingue donc le paludisme-infestation ou paludisme asymptomatique correspondant à la présence du parasite sans signes cliniques, et le paludisme-maladie correspondant à la présence du parasite associée à des signes cliniques dont le plus souvent la fièvre.

Le *Plasmodium* est transmis à l'Homme lors d'un repas sanguin par la piqûre d'une femelle de moustique du genre *Anopheles*. Quatre espèces de *Plasmodium*, sont responsables du paludisme humain. Ce sont *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax* (Anglaret, 1994; Ripert et coll., 1996).

II.2. Formes cliniques du paludisme

II.2.1. Paludisme simple

Le paludisme simple se définit par une fièvre (température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ou un antécédent de corps chaud dans les 72 dernières heures) et la mise en évidence du plasmodium dans le sang par un examen microscopique (GE/FS) ou par un test de diagnostic rapide (TDR) ; et une absence de signe de gravité (MS, 2010). La fièvre est due d'une part à l'hémozoïne (pigment malarique) libérée dans le torrent circulatoire après éclatement des rosaces et qui agit sur les centres bulbaires de la thermorégulation, et d'autre part aux endotoxines plasmodiales qui stimulent la production du tumor necrosis factor (TNF- α) par les macrophages (Ambroise-Thomas et coll., 1991 ; Gentilini, 1993).

Il se traduit par un tableau de gastro-entérite aiguë et fébrile. Il s'accompagne d'un malaise général avec myalgies, céphalées. Le foie a parfois augmenté de volume et est douloureux. L'on note souvent un bouquet d'herpès labial, ainsi qu'une diminution de la diurèse avec des urines foncées contenant des traces de protéines.

Le risque de passage à l'accès pernicieux, s'il s'agit de *P. falciparum*, est permanent. Pour les autres espèces, la guérison spontanée est possible, mais des accès ultérieurs de reviviscence schizogonique, des mois plus tard, ne sont pas exclus (**Anglaret, 1994 ; Ripert et coll., 1996**).

II.2.2. Paludisme grave

C'est une urgence médicale car il met en cause le pronostic vital. Selon l'OMS, il se définit par la présence chez un sujet présentant des formes asexuées de *Plasmodium falciparum* à l'examen sanguin associée à une ou plusieurs des manifestations contenues dans les tableaux I et II ci-dessous (**OMS, 2000 ; OMS, 2011 ; MS, 2010**).

Tableau I : Critères cliniques du paludisme grave (OMS, 2000).

Critères cliniques	Précisions du texte de l'OMS
Coma vrai : neuropaludisme	Score de Glasgow < 11 Score de Blantyre < 3
Troubles de la conscience	Score de Glasgow < 15 et > 9 Score de Blantyre < 5 et > 2
Respiration acidotique	Détresse respiratoire chez l'enfant
Convulsions répétées	> 1/24 heures
Collapsus cardiovasculaire	Pression artérielle systolique < 80 mmHg, signes périphériques d'insuffisance respiratoire
Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition clinique
Ictère	Définition clinique
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires, Oligo-anurie (urines rares voire absentes)
Diurèse < 400ml/24 chez l'adulte et <	12ml/kg/24 heures chez l'enfant.

Tableau II : Critères biologiques du paludisme grave (OMS, 2000).

Critères biologiques	Précision du texte de l'OMS
Anémie sévère	Enfant : Hb < 5g/dL Adulte : Hb < 7g/dL
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L (40mg/L)
Acidose métabolique	Bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	Parasitémie ≥ 4% chez le sujet non immun et > 20% chez le sujet immun
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 µmol/L (> 3mg/dL)

II.2.3. Paludisme viscéral évolutif

Ce paludisme survient en zone d'endémie, essentiellement chez l'enfant soumis à des réinfestations répétées à *P. falciparum* ou *P. vivax* (**Richard-Lenoble et coll., 1991**). La splénomégalie est le signe majeur associé à une hépatomégalie. Les signes généraux tels que la fébricule intermittente, une asthénie et un amaigrissement et des signes d'hémolyse (anémie) tels que la pâleur et l'ictère sont variables. La densité parasitaire est en général faible et nécessite une répétition des gouttes épaisses (**Richard-Lenoble et coll., 1991 ; Anglaret, 1994**).

II.2.4. Fièvre bilieuse hémoglobinurique

La fièvre bilieuse hémoglobinurique est un des 15 critères de gravité de l'OMS (**OMS, 2000**). Elle résulte du relargage de l'hémoglobine après la destruction globulaire par l'infection plasmodiale, et entraîne une coloration «bière-brune» des urines. Mais dans certains cas l'hémolyse intravasculaire est vraiment massive et certains auteurs l'imputent à une réponse immunitaire

anormale (un accident immuno-allergique grave) de l'organisme face aux sels de quinine. Ce sont des formes graves mais peu fréquentes pour lesquelles d'autres facteurs déclenchants médicamenteux ont été incriminés : la méfloquine, l'halofantrine, et plus récemment artémether-luméfantrine (**Bruneel et coll., 2001; Adonis-Koffy, 2008; Aloni et coll., 2010**). Le frottis sanguin est négatif (**Richard-Lenoble et coll., 1991**).

II.2.5. Paludisme congénital

La transmission par voie trans-placentaire est possible mais n'aboutit à un paludisme maladie de l'enfant que dans un petit nombre de cas en zone d'endémie (**Richard-Lenoble et coll., 1991**). En effet, il est extrêmement rare (< 3/1000 en zone d'hyperendémie). La grossesse et les modifications immunes qu'elle entraîne favorisent la multiplication des parasites. Le placenta est alors fréquemment infesté (50%) en région d'hyperendémie, mais il garde son rôle de filtre, parfois débordé ou altéré et qui peut alors laisser passer des globules rouges parasités. Les parasites sont retrouvés dans près de 20 à 30% des cordons ombilicaux de mères contaminées. Cependant, le passage conjoint des parasites et des anticorps transmis par la mère et la présence d'hémoglobine fœtale à un taux élevé, apparaissent suffisants pour entraver la multiplication parasitaire, et rendre le paludisme congénital-maladie tout à fait exceptionnel (**Richard-Lenoble et coll., 1991; Le Hesran, 2000; Amaratunga et coll., 2011**).

II.3. Diagnostic biologique du paludisme

L'existence de plusieurs arguments biologiques indirects (anémie, syndrome inflammatoire) donne une orientation diagnostique. Aucun élément du tableau clinique du paludisme simple, grave ou compliqué, n'est spécifique de l'infection (**Wéry, 1991**). Il est donc très important de confirmer le plus tôt possible le diagnostic par la mise en évidence de signes biologiques spécifiques.

II.3.1. Diagnostic direct

Le diagnostic du paludisme repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang (Wéry, 1991 ; OMS, 2011). Il est réalisé sur des prélèvements sanguins qui sont effectués si possible au moment du pic fébrile et avant toute prise d'antipaludique. On distingue les techniques suivantes :

- **La goutte épaisse (GE) :** Elle est la technique de référence (technique de concentration) (Wéry, 1991). Sa réalisation consiste à déposer une goutte de sang sur une lame porte-objet propre. Le sang est rapidement defibriné par un mouvement en spirale à l'aide d'un coin d'une autre lame. Après séchage, le prélèvement est coloré au Giemsa dilué au 1/10^{ème}. La lecture se fait au microscope optique à l'objectif 100. La GE permet la découverte de parasites rares concentrés sur une petite surface par l'empilement des globules rouges, rendus transparents par déshémoglobinisation préalable à la fixation et à la coloration. Le seuil de détection est de 10 à 20 plasmodiums/ μ L (Wéry, 1991 ; **Infectiologie, 1995; Rogier et coll., 2009**).

La GE est plus sensible que le frottis, mais les hématies sont détruites et les parasites déformés rendant la reconnaissance de ces derniers plus difficile. Toutefois, elle permet de rattraper des frottis faussement négatifs (Wéry, 1991 ; **Anglaret, 1994**).

- **Le frottis sanguin :** il s'agit d'un étalement mince d'une goutte de sang sur une lame porte-objet. La coloration de Giemsa se fera dans les mêmes conditions que celles décrites pour la GE, mais elle sera consécutive à une fixation par le méthanol. Dans ce cas, les érythrocytes seront conservés avec les parasites (Wéry, 1991). Le frottis permet de mettre en évidence les hématozoaires intra-érythrocytaires. Une observation minutieuse de 20 à 40 minutes permet de détecter des parasitémies de l'ordre de 50-100 plasmodiums/ μ L (Malvy et coll., 2000). Le frottis facilite le diagnostic d'espèces. Il permet également de mettre en évidence les différentes formes évolutives ; et notamment au cours du paludisme à *P. falciparum*, les schizontes ont une signification péjorative (Malvy et coll., 2000).

On peut utiliser du sang total obtenu par ponction veineuse sur anticoagulant (citrate, EDTA).

II.3.2. Autres modes de détection de Plasmodiums

La PCR (Polymerase Chain Reaction) ou test moléculaire : La PCR permet d'amplifier des séquences spécifiques d'acides nucléiques de *Plasmodium* (ARN 18S, circumsporozoite ; merozoite surface Protein 1 et 2). Les produits d'amplification sont révélés par électrophorèse ou par radioactivité. C'est une technique très sensible, mais elle est longue, difficile et coûteuse à réaliser. Son seuil de détection se situe entre 2,5 et 10 parasites/ μ L (**Moody, 2002**).

Les Tests de Diagnostic Rapides (TDR) : ce sont des tests immunochromatographiques qui détectent des antigènes spécifiques [Histidin Rich Protein-2 (HRP-2), lactate déshydrogénase (LDH) et aldolase] dans un échantillon de sang prélevé par ponction digitale (**Moody, 2002; Rogier et coll., 2009**). Ces tests sont disponibles sous différentes formes dans le commerce : bandelettes et de cassettes ou de cartes. Les cassettes et les cartes sont plus faciles à utiliser en dehors des centres de santé. Les TDR sont simples à utiliser et à interpréter, et n'exigent ni électricité, ni matériel spécial (**Kyabayinze et coll., 2008 ; Murray et coll., 2008 ; Sayang et coll. 2009**). Le **Parasight-F® de Beckton-Dickinson** permet la détection de l'antigène protéique de type 2 riche en histidine (HRP-2), spécifique de *P. falciparum*. Le sang est recueilli sur une bandelette de nitrocellulose et on y adjoint un anticorps monoclonal couplé à un révélateur coloré. Ce test est très rapide, de l'ordre de la minute. Sa sensibilité a été évaluée à 93% et sa spécificité à 99% (**Malvy et coll., 2000 ; Moody, 2002**).

Le QBC (*Quantitative Buffy Coat*) utilise la capacité de l'acridine orange à rendre fluorescents les noyaux et les éléments parasitaires du sang. L'examen est facilité par l'emploi de tubes capillaires qui, après centrifugation, réalisent une concentration des hématies parasitées en dessous de la couche des

granulocytes. L'observation est faite au microscope à fluorescence. Ce test est rapide, sensible. Le temps entre le prélèvement et la lecture est de 6 minutes. Il détecte des parasitémies très basses de l'ordre de 2 hématies parasitées/ μL . Cependant le diagnostic d'espèces n'est pas toujours aisé (**Infectiologie, 1995**).

II.4. Paludisme et immunité

II.4.1. Résistance innée

Il s'agit d'un état réfractaire d'origine héréditaire et non immunologique, lié à une propriété inhérente à l'homme (**Ambroise-Thomas P, 1991**). La résistance innée peut être due à plusieurs facteurs :

- ❖ L'absence d'antigène érythrocytaire du groupe Duffy est un facteur de résistance innée contre le paludisme à *P. vivax*. En effet, ces antigènes qui sont situés à la surface des érythrocytes sont associés à des déterminants constituant des récepteurs spécifiques pour l'adhésion puis à la pénétration des mérozoïtes de *P. vivax*. Ceci explique l'extrême rareté du paludisme correspondant chez les sujets de race noire qui appartiennent presque toujours au groupe Duffy négatif (**Ambroise-Thomas P, 1991 ; Richard-Lenoble, 1991 ; Gentilini, 1993 ; Le Hesran, 2000 ; Malvy et coll., 2000 ; Rogier, 2003**).
- ❖ L'hémoglobine S (HbS) limite la gravité des accès palustres sans empêcher l'impaludation (**Richard-Lenoble, 1991 ; Le Hesran, 2000 ; Nagel et coll., 2002**). Le globule rouge a un rôle actif au cours de la pénétration des mérozoïtes, sa déformabilité est un important facteur de résistance innée. En effet lorsque les érythrocytes contenant l'hémoglobine S sont exposés à des taux d'oxygène réduits, cela entraîne une falciformation de l'hématie et une diminution de la parasitémie (**Ambroise-Thomas P, 1991 ; Le Hesran, 2000 ; Malvy et coll., 2000 ; Nagel et coll., 2002**).
- ❖ L'hémoglobine C (HbC) a seulement des effets inhibiteurs mineurs sur la multiplication de *P. falciparum* (**Ambroise-Thomas P, 1991**).

Modiano et coll., dans leurs travaux en 2001, démontrent le rôle protecteur contre le paludisme grave (**Agarwal et coll., 2000 ; Modiano et coll., 2001b ; Modiano et coll., 2008**).

- ❖ Tous les enfants bénéficient d'un facteur inné de protection d'origine physiologique. En effet, l'hémoglobine (HbF) freine la croissance de *Plasmodium falciparum* dans les hématies (**Amaratunga et coll., 2011**). Cette protection disparaît progressivement avec le remplacement de l'HbF par l'hémoglobine A (**Le Hesran, 2000 ; Nagel et coll., 2002 ; Amaratunga et coll., 2011**).
- ❖ Le déficit en Glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) confère une protection contre le paludisme. Mais, ce déficit expose à des risques d'accidents hémolytiques (**Wajcman et coll., 2004**). Cependant, les érythrocytes jeunes qui contiennent des taux normaux de G6PD, permettent un développement parasitaire normal (**Ambroise-Thomas P, 1991**).
- ❖ Il a été montré chez des enfants gambiens que certains individus porteurs du phénotype HLA-Bw 53 étaient moins sujets aux formes sévères du paludisme (neuropaludisme) et aux anémies graves. En effet, il a été rapporté une réduction de plus de 40% de ces formes (**Hill et coll., 1991**). Mais les travaux de Modiano et coll., sur HLA B*5301 en 2001 mettaient en doute l'implication de HLA B*5301 dans la forte résistance au paludisme chez les Fulani comparés aux populations Mossi et Rimaibé. En effet, dans cette étude, la moindre sensibilité au paludisme du groupe ethnique Fulani par rapport aux groupes ethniques sympatriques Mossi et Rimaibé (vivant au même endroit et dans les mêmes conditions), ne pouvait être expliquée par les facteurs génétiques classiques (**Modiano et coll., 2001a**), y compris les groupes HLA (**Modiano et coll., 2001c**), mais plutôt par des différences de réponses immunologiques (**Modiano et coll., 2001a**).

II.4.2. Résistance acquise non spécifique

Plusieurs enquêtes épidémiologiques seraient en faveur du rôle préventif que pourrait jouer le déficit en vitamine E et de l'hypoprotidémie (**Ambroise-Thomas P, 1991**). Le rôle de la carence martiale est évoqué, mais les résultats sont contradictoires. Il en est de même pour les effets du régime lacté strict qui entraîne une carence en acide para-amino-benzoïque qui constitue un facteur de croissance pour *P. falciparum*. Le PABA intervient dans la synthèse de l'ADN parasitaire (**Le Hesran, 2000**). Cependant, cet effet protecteur est documenté sur des modèles animaux, mais pas retrouvé chez l'homme (**Ambroise-Thomas P, 1991**).

La vitamine A protégerait contre le paludisme. Il a été montré chez les enfants en Papouasie-Nouvelle-Guinée que les individus sous supplémentation à la Vitamine A étaient moins sujets au paludisme, comparés à ceux avec placebo (**Shankar et coll., 1999**). Shankar et coll., dans leurs travaux, ont en effet rapporté une réduction des épisodes fébriles de plus de 30%, une baisse de la densité parasitaire et une plus faible proportion de la splénomégalie chez les enfants recevant de la vitamine A comparativement à leurs homologues sous placebo (**Shankar et coll., 1999 ; Villamor et coll., 2002**). Plus récemment, **Cox et coll.**, signalaient une réduction mais non significative du paludisme placentaire chez les femmes ghanéennes primigestes sous supplémentation à la vitamine A (**Cox et coll., 2005**). Cependant, ce rôle protecteur de la vitamine A mérite d'être exploré davantage car les mécanismes responsables de cette protection restent non élucidés (**Serghides et coll., 2002**).

II.4.3. Résistance acquise spécifique immunologique

La résistance immune acquise est incomplète et non stérilisante (**Richard-Lenoble et coll., 1991**). Il est fréquent d'observer, chez les sujets soumis à des infections plasmodiales régulières et répétées, des parasitémies persistant à des taux très faibles et une absence de manifestations cliniques majeures. Cet état d'immunité relative est appelé «prémunition». Elle a une double origine,

humorale et cellulaire. Elle est d'acquisition progressive dans le temps (2 à 5 ans), et elle est également labile, disparaissant quelques mois (12 à 24 mois) après que le sujet a quitté la zone d'endémie (**Camus, 1991; Rogier, 2003; Rogerson et coll., 2010**). La prémunition antipalustre correspond au maintien d'une infection parasitaire minimale, qui constitue une condition indispensable pour une protection contre une infection ultérieure. Finalement, l'immunité anti-parasitaire et anti-toxique (ou «prémunition») jouent un rôle dans la prévention de la survenue de phénomènes pathologiques et, si elles n'empêchent pas l'infection palustre, évitent le développement vers une forme grave chez les individus vivant en zone d'endémie (**Rogier, 2003; Rogerson et coll., 2010**). Chez le nouveau-né, le passage des anticorps maternels (IgG) à travers la barrière placentaire lui assure une protection passive jusqu'à l'âge de six mois (**Le Hesran, 2000; Rogier, 2003; Amaratunga et coll., 2011**).

II.5. Paludisme et VIH/SIDA : interaction

Les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et par un parasite du genre *Plasmodium*, constituent deux problèmes majeurs de santé publique, notamment en Afrique subsaharienne (**Corbett et coll., 2002; Kayo, 2004; Patnaik et coll., 2005 ; Diallo et coll., 2004 ; Baldé et coll., 2010**). Elles sont responsables de plus de quatre millions de décès par an, principalement dans les pays en développement. Ces deux infections, de par leur impact sur le système immunitaire (**Renia et coll., 2006**) et leur prévalence élevée, posent la question de leur éventuelle interaction (**Van Geertruyden et coll., 2007**).

Certaines études avaient montré qu'indépendamment de la profondeur de l'immunodépression au cours de l'infection au VIH, les accès palustres n'étaient ni plus fréquents, ni plus graves et que le paludisme ne semblait pas conférer un caractère évolutif particulier à l'infection rétrovirale (**Nguyen-Dinh et coll., 1987 ; Greenberg et coll., 1991**). D'autres, par contre, ont abouti aujourd'hui à la conclusion que l'infection à VIH induit des parasitémiées élevées et accroît la

fréquence des épisodes cliniques du paludisme, et particulièrement chez les sujets qui sont à un stade avancé de l'infection par le VIH (**Whitworth et coll., 2000; French et coll., 2001 ; Corbett et coll., 2002 ; Rogier, 2003 ; Diallo et coll., 2004 ; Grimwade et coll., 2004 ; Patnaik et coll., 2005 ; Laufer et coll., 2006 ; Baldé et coll., 2010 ; Martin-Blondel et coll., 2010 ; Shankarkumar et coll., 2011**).

II.5.1. Impact de l'infection à VIH sur l'évolution du paludisme.

L'augmentation de l'incidence des accès palustres est d'autant plus importante que l'immunodépression est profonde mais avec une gravité et une mortalité des accès uniquement majorées en zone de paludisme instable (**Grimwade et coll., 2004; Cohen et coll., 2005 ; Chalwe et coll., 2009**). Dans ces zones, la transmission du *Plasmodium* est intermittente et saisonnière (transmission instable) et les sujets ne développent pas une immunité spécifique de façon durable.

Pendant la grossesse, l'infection par le VIH entraîne une incidence accrue des accès palustres, une augmentation de la parasitémie plasmatique et placentaire et est responsable d'une importante morbi-mortalité maternelle, fœtale et néonatale sévère (**Okereke, 1999 ; Ter Kuile et coll., 2004**).

L'infection par le VIH serait par ailleurs responsable d'une augmentation du risque d'échec d'un traitement du paludisme, notamment lors de l'association sulfadoxine-pyriméthamine (**Kamya et coll., 2006; Shah et coll., 2006**). En effet, l'immunodéficience induite par le VIH (**Laufer et coll., 2007**) pourrait entraîner une moindre efficacité des traitements antipaludiques par le fait de réinfections ou de recrudescences (clairance parasitaire incomplète) plus fréquentes, notamment lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200 par mm³ (**Birku et coll., 2002; Van Geertruyden et coll., 2006a, et 2006b ; Achan et coll., 2008**).

II.5.2. Impact du paludisme sur l'infection par le VIH.

L'existence d'une parasitémie serait associée à une augmentation transitoire de la charge virale VIH, surtout lorsque le niveau de parasitémie est élevé et que le patient est fébrile (**Kublin et coll., 2005 ; Martin-Blondel et coll., 2010 ; Cuadros et coll., 2011 ; Shankarkumar et coll., 2011**).

Il semble que le paludisme, par le biais de l'activation immunitaire (activation des lymphocytes) et de la production des cytokines notamment le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), de l'interleukine-6 (IL-6) (**Artavanis-Tsakonas et coll., 2003 ; Roetyneck et coll., 2006**), accroît la réplication du VIH chez les patients co-infectés (**Pisell et coll., 2002 ; Froebel et coll., 2004**). L'infection palustre pourrait représenter un microenvironnement favorable à la réplication virale et à l'infection des LTCD4, contribuant ainsi à leur destruction progressive et à la progression vers le stade SIDA (**Lawn et coll., 2001 ; Pisell et coll., 2002 ; Whitworth et coll., 2005 ; Kublin et coll., 2005 ; Renia et coll., 2006**).

Cependant, d'autres études ne confirment pas l'accélération de la progression vers le SIDA sous l'effet du paludisme. Dans le travail de **Van Geertruyden et coll.**, le taux moyen de LTCD4 de 105 patients infectés par le VIH au moment du diagnostic d'un accès palustre simple augmentait significativement 28 jours après traitement efficace de l'accès palustre (de 297 à 447 LTCD4/ μ L). Chez les 222 patients non infectés par le VIH, le taux de CD4 est passé de 468 à 811 LTCD4/ μ L (**Van Geertruyden et coll., 2006b**). En l'absence de détermination des LTCD4 avant l'accès palustre, ces résultats suggèrent plus la correction d'une diminution transitoire des LTCD4 due à l'accès palustre.

Lors de la grossesse, l'infection du placenta par *Plasmodium* s'accompagne d'une charge virale plasmatique et placentaire plus importante, quel que soit le niveau d'immunodépression et de ce fait augmente le risque de la transmission de la mère à l'enfant (**Mwapasa et coll., 2004 ; Ayouba et coll., 2008**). De plus, le paludisme entraîne une anémie. Cette anémie qui nécessite le

plus souvent une transfusion, expose les femmes enceintes et les enfants à un risque de contamination par le VIH (**Mwapasa et coll., 2004 ; Martin-Blondel et coll., 2010 ; Cuadros et coll., 2011**).

II.6. Traitement du paludisme simple

II.6.1. But du traitement

L'objectif du traitement du paludisme simple est de guérir l'infestation, supprimer les manifestations cliniques en détruisant le *plasmodium* dans le sang et d'éviter le passage à la forme grave (**OMS, 2011**).

En termes de santé publique, l'objectif est de réduire la transmission de l'infestation à d'autres personnes, c'est-à-dire de réduire le réservoir infectieux. Un objectif secondaire, mais tout aussi important, est de prévenir l'apparition et la propagation d'une résistance aux antipaludiques (**OMS, 2011**).

Dans le paludisme grave, l'objectif premier est de prévenir le décès; chez la femme enceinte, il s'agit de sauver la vie de la mère (**Charmot, 1991 ; OMS, 2011**).

II.6.2. Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine

L'OMS, pour faire face à la résistance aux antipaludiques habituels (chloroquine, amodiaquine etc.) recommande l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) pour la prise en charge du paludisme simple (**OMS, 2005b ; OMS, 2011**).

Le principe des combinaisons thérapeutiques antipaludiques repose sur :

- ✓ L'association de deux ou plusieurs molécules à mode d'action différent,
- ✓ La combinaison rapidement efficace sur *P. falciparum*,
- ✓ Les demi-vies d'élimination complémentaires,
- ✓ La bonne tolérance de la combinaison,

✓ La combinaison administrable en cure brève (1 à 3 jours).

La figure 1 donne la structure des dérivés de l'artémisinine.

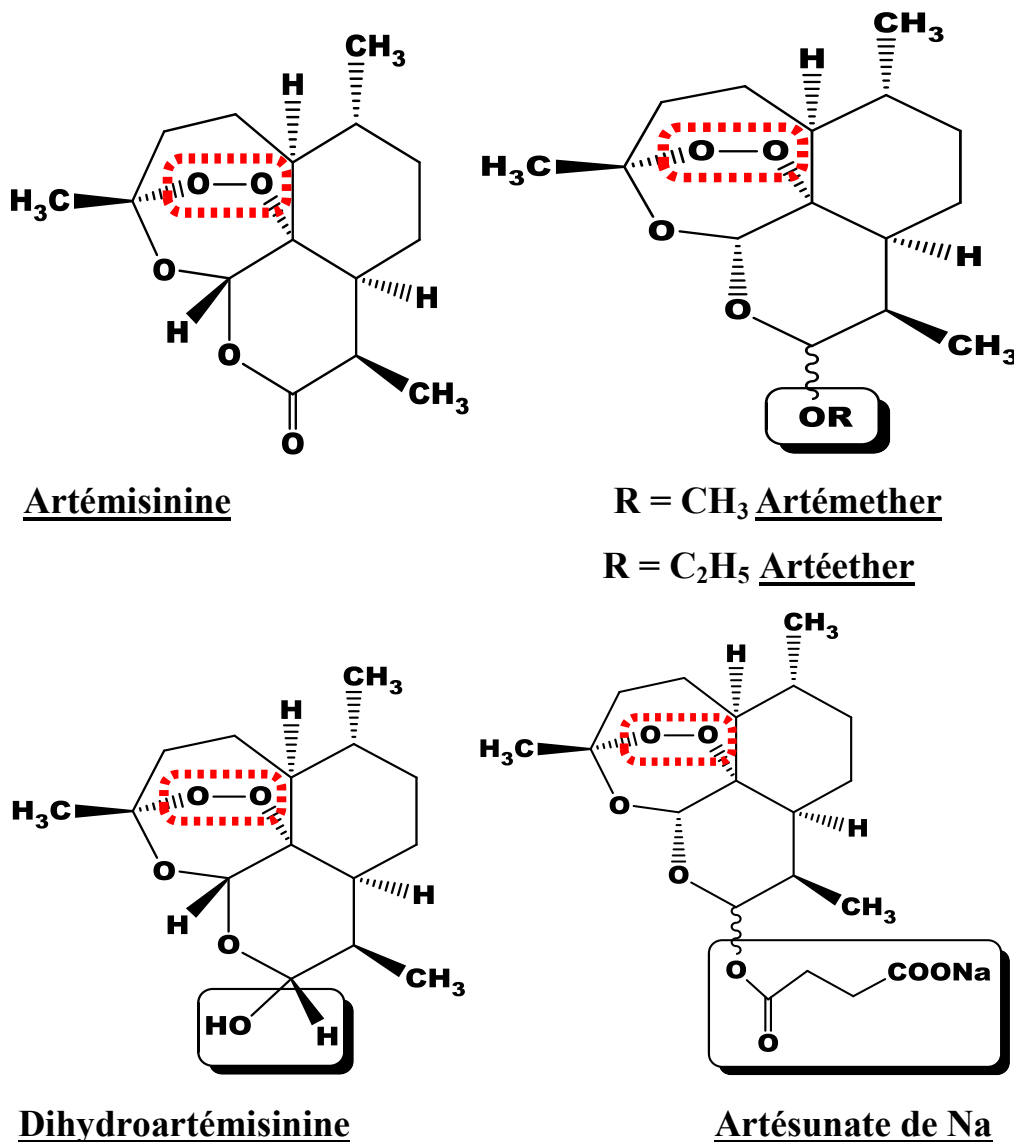


Figure 1 : Structures chimiques de l'artémisinine et de ses dérivés

Selon l'OMS, les combinaisons thérapeutiques antipaludiques sont des associations d'au moins deux médicaments schizontocides sanguins dont les modes d'actions sont indépendants et dont les cibles biochimiques sont différents chez l'hématozoaire afin d'améliorer leur efficacité et de retarder le développement de la résistance à chacun des constituants (OMS, 2011). Depuis

2005, l'OMS recommande les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) ou Artemisinin based Combination Therapies (ACT) (OMS, 2005b). L'action rapide des dérivés de l'artémisinine sur les symptômes, la parasitémie, le taux de portage gamétocytaire et leur bonne tolérance a ouvert des perspectives précieuses pour le traitement du paludisme ainsi que sur la réduction de la transmission dans les régions à transmission faible ou modérée (Meshnick, 2002; Bousema et coll., 2006; OMS, 2011; Kremsner et coll., 2012). Les seuls effets indésirables importants qui soient apparus à la suite de larges essais cliniques ont été de rares réactions d'hypersensibilité de type 1 (environ 1 pour 3000) et se manifestent au début par une urticaire (OMS, 2011; Adonis-Koffy, 2008).

Les options thérapeutiques actuellement recommandées par l'OMS sont (dans l'ordre alphabétique) :

- ✓ Artémether + Luméfantrine ;
- ✓ Artésunate + Amodiaquine (dans les zones où le taux de succès thérapeutique de l'amodiaquine en monothérapie est supérieur à 80%) ;
- ✓ Artésunate + Méfloquine ;
- ✓ Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (SP) (dans les zones où le taux de succès thérapeutique de la SP en monothérapie est supérieur à 80%) ;
- ✓ Dihydroartémisinine + pipéraquline

L'association Amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine peut être envisagée comme une option transitoire dans les pays où les ACT ne peuvent être disponibles, et dans les zones où l'amodiaquine et la SP restent très efficaces (OMS, 2011 ; Zongo et coll., 2007a).

Le Burkina Faso fait partie des 53 pays ayant adopté en 2001 les ACT recommandées par l'OMS (OMS, 2005b). Selon la politique nationale, les médicaments pour le traitement du paludisme sont les combinaisons Artésunate + Amodiaquine et Artémether + Luméfantrine. L'association Artémether + Luméfantrine a été adoptée comme 1^{ère} ligne dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* (OMS, 2005b ; MS, 2010).

II.6.2.1. Artémether + Luméfantrine (AL) :

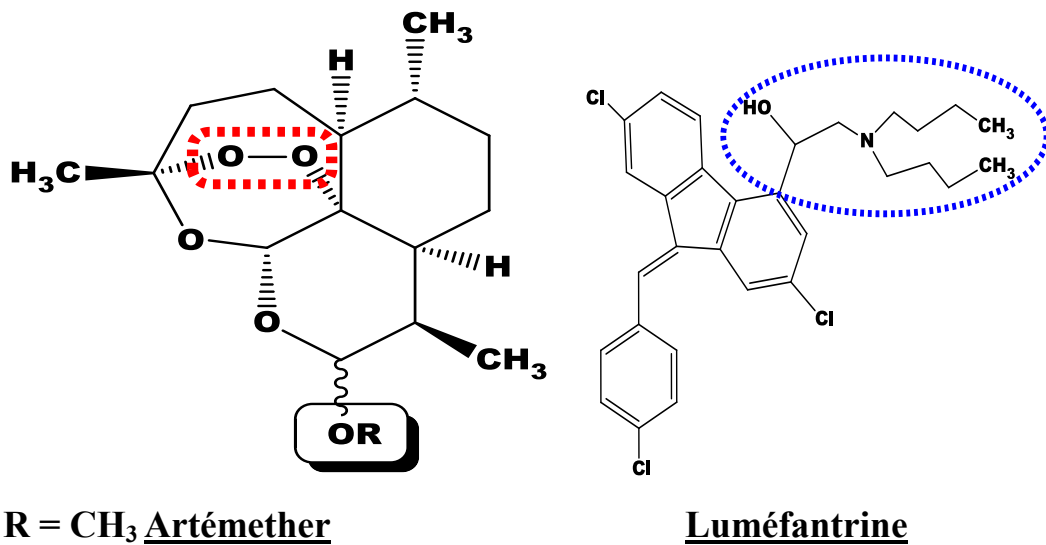


Figure 2 : Structure de l'artémether et de la luméfantrine

C'est une association d'artémether et de luméfantrine (arylalcool apparenté à la quinine, à la méfloquine et à l'halofantrine) (**Burkiwa et coll., 2006; Guthmann et coll., 2006; Kamya et coll., 2007a**).

✓ **Sources :**

- L'artémether est un dérivé de l'artémisinine ou qinghaosu. La découverte de l'artémisinine remonte au début des années 1970 (**Tu, 2004; Cui et coll., 2009; Liao, 2009**). L'artémisinine est un antipaludique naturel dérivé de l'armoise (*Artemisia annua*, famille des Asteraceae). Cette plante fut longtemps utilisée (plus de 2000 ans) en médecine traditionnelle chinoise pour soigner de nombreuses plaintes, notamment la fièvre (**Danis, 1991, Tu, 2004**).
- La luméfantrine, ou benflumétol, est un dérivé du phénanthrène méthanol apparenté à l'halofantrine (**WHO, 2001**). La luméfantrine a été synthétisée par l'Académie des sciences médicales militaires de Pékin dans les années 1970, et homologuée en Chine en 1987, comme antipaludique (**WHO, 2001**).

✓ **Les cinétiques sont différentes mais complémentaires :**

Le métabolisme de l'artémisinine et ses dérivés (artémether, artéether, artésunate) est médié par le cytochrome P450 (**Cui et coll., 2009 ; Kerb et coll., 2009**).

Après administration orale, l'artémether est rapidement transformé par les isoformes CYP3A4 et CYP2B6 en DHA (**Kerb et coll., 2009**). Par la suite, la luméfántrine est N-débutylée par le même CYP3A4 (**Kerb et coll., 2009**). La C_{max} de la DHA est atteinte en 2 heures environ, ce qui explique la rapidité d'action de la combinaison. La C_{max} de la luméfántrine, quant à elle, est atteinte en environ 6 à 8 heures (**WHO, 2001, Nosten et coll., 2007**). La luméfántrine est peu soluble dans l'eau, mais elle est soluble dans les acides gras insaturés tels que l'acide oléique et l'acide linoléique. Sa biodisponibilité est meilleure par voie orale lorsqu'elle est prise avec un repas riche en graisse. La liaison aux protéines plasmatiques de DHA est d'environ 75%. La luméfántrine se lie fortement aux protéines plasmatiques (95%). La demi-vie d'élimination de la DHA est de l'ordre de 3-7 heures. L'élimination de la luméfántrine est plus lente. La demi-vie d'élimination est de 4-5 jrs. La luméfántrine et ses métabolites se retrouvent dans la bile et les fèces.

L'Artémether induit une réduction rapide et forte de la parasitémie alors que la luméfántrine qui persistera plus longtemps permettra l'élimination des plasmodies résiduelles.

✓ **Les mécanismes d'action sont différents.**

- **Artémether :**

Le métabolite actif de l'artémether : la dihydroartémisinine (DHA) inhibe la synthèse protéique plasmodiale et bloque la réplication des acides nucléiques (**Krishna et coll., 2004**). Son mécanisme d'action implique des radicaux libres oxygénés toxiques produits à la suite du clivage de la liaison endoperoxyde catalysé par le fer intraparasitaire de l'hème (**Le Bras et coll., 1991 ; Meshnick, 1994 ; Meshnick et coll., 1996 ; Pandey et coll., 1999 ; Meshnick, 2002 ; Cui**

et coll., 2009 ; O'Neill et coll., 2010). L'action de l'artémether s'accompagne d'agrégations nucléaires, de gonflement et de déformation des membranes parasitaires (**O'Neill et coll., 2010**). Au plan biochimique, l'inhibition de synthèse des protéines est très précoce (**Le Bras et coll., 1991 ; Krishna et coll., 2004**). Son action est rapide et entraîne la lyse des parasites intracellulaires.

Les dérivés de l'artémisinine agissent sur les formes jeunes du parasite, permettent leur clairance et inhibent le développement des formes mûres responsables de l'adhésion des érythrocytes parasités à des cellules non infectées (*rosetting*) ou à l'endothélium vasculaire (cytoadhérence) (**Krishna et coll., 2004**).

Il n'existe aucune résistance plasmodiale attestée à l'artémisinine (**Meshnick, 2002 ; Cui et coll., 2009**), bien qu'une certaine baisse d'efficacité ait été signalée avec la combinaison artésunate-méfloquine en Thaïlande (**Nosten et coll., 2000 ; Na-Bangchang et coll., 2010**). Les dérivés de l'artémisinine sont bien tolérés par les malades, réduisent le portage de gamétocytes et peuvent donc réduire la transmission du paludisme (**OMS Fr, 2001 ; Meshnick, 2002 ; Bousema et coll., 2006**).

- **Luméfantrine :**

La luméfantrine inhibe l'hème polymérase bloquant ainsi le processus de la détoxification de l'hème (**Kerb et coll., 2009**).

La combinaison Artémether + Luméfantrine (AL) induit une synergie d'action contre *P. falciparum*.

✓ **Effets indésirables :**

La combinaison AL est bien tolérée. Le profil d'innocuité chez le jeune enfant de moins de 10 kg est comparable à celui de l'enfant plus âgé. L'Artémether-Luméfantrine est recommandé chez les nourrissons d'au moins 5 kg.

Chez l'animal, une neuro-toxicité, une cardio-toxicité et une hémato-toxicité a été signalée (Meshnick, 2002 ; Alkadi, 2007 ; Cui et coll., 2009). Des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées et une cytolysé hépatique ainsi que des troubles du rythme cardiaque (arythmie, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré) ont été également décrits (Davis et coll., 2005 ; Alkadi, 2007). Même si aucun effet indésirable grave n'a été attesté (Meshnick, 2002 ; Barro, 2007 ; Zongo et coll., 2007a ; Zongo et coll., 2007b), cette association n'est pas recommandée chez la femme qui est enceinte étant donné que son innocuité n'a pas encore été établie dans ces circonstances (OMS, 2011 ; Alkadi, 2007 ; Falade et coll., 2009 ; Byakika-Kibwika et coll., 2010).

✓ Tableau III : Présentations pharmaceutiques de l'AL.

DCI	Dosage (mg)	Forme
Artémether + Luméfantrine	20 + 120	Comprimé
	20 + 120	Comprimé dispersible
	40 + 240	Comprimé
	80 + 480	Comprimé

✓ **Tableau IV : Posologie de l'Artémether 20 mg + Luméfantrine 120 mg par voie orale (MS, 2010).**

Poids (âges)	Jour 1	Jour 2	Jour 3
1 à 14 kg (< 3 ans)	1 cp x 2	1 cp x 2	1 cp x 2
15 à 24 kg (≥ 3 à 8 ans)	2 cp x 2	2 cp x 2	2 cp x 2
25 à 34kg (≥ 9 à 14 ans)	3 cp x 2	3 cp x 2	3cp x 2
> 34kg (> 14 ans)	4 cp x 2	4 cp x 2	4 cp x 2

Cp = comprimé

NB : La deuxième dose du premier jour doit être administrée dans les 8 à 12 heures après la première. La posologie au cours du deuxième et du troisième jour est de 2 prises par jour avec un intervalle de 12 heures.

✓ **Interaction avec les ARV :**

La sécurité des ACT n'a pas été établie chez les groupes spécifiques tels les PvVIH en particulier ceux qui reçoivent une trithérapie antirétrovirale (**Oshikoya, 2010**). Parmi ces groupes, le paludisme est plus fréquent d'où l'utilisation accrue d'ACT (**Chalwe et coll., 2009**). Or les ACT et les antirétroviraux sont tous métabolisés par les mêmes cytochromes hépatiques, d'où les risques d'interaction ACT-ARV (**Khoo et coll., 2005**). Selon Khoo et coll., les principales interactions médicamenteuses impliqueraient les inhibiteurs de protéase (IP) par inhibition des isoformes du cytochrome P450 : CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6 et dans une moindre mesure les INNTI (induction et/ou inhibition du cytochrome P450) (**Khoo et coll., 2005 ; Skinner-Adams et coll., 2008 ; Kerb et coll., 2009 ; Piscitelli et coll., 2001 ; Pham et coll., 2011**).

Les IP sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (**Piscitelli et coll., 2001**). En présence de ces IP, la bioactivation de l'artémether en DHA n'a pas lieu avec comme conséquences un risque d'échec thérapeutique par diminution des

concentrations plasmatiques de la DHA. De même, la métabolisation de la luméfantine composé associé à l'artémether ne s'opère pas. Ceci entraîne une accumulation de la luméfantine d'où les risques de toxicité **(Kerb et coll., 2009)**.

En effet, une étude réalisée par German et coll., chez des volontaires sains indique que l'administration concomitante de l'artémether-luméfantine (AL) et du Lopinavir-ritonavir (LPV/r) induit une augmentation des concentrations maximales plasmatiques de la luméfantine de l'ordre du double voire du triple et une tendance à la diminution de celles du métabolite (DHA) de l'artémether ce qui entraîne un risque élevé de toxicité et d'échec du traitement antipaludique **(German et coll., 2009)**.

Les INNTI (efavirenz et névirapine), quant à eux, sont des substrats du cytochrome et sont tous deux inducteurs du même cytochrome **(Piscitelli et coll., 2001, Levien et coll., 2003 ; Kerb et coll., 2009)**. Il résulte de cette induction une transformation rapide de l'artémether en dihydroartémisinine, puis en leurs dérivés secondaires hydroxylés et glucuronidés inactifs, ce qui augmente le risque d'échec thérapeutique. L'efavirenz en inhibant parfois certains isoformes du cytochrome P450 : CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, bloque le métabolisme des antipaludiques tels l'artémether, l'artésunate, la luméfantine et l'amodiaquine **(Li et coll., 2002; Khoo et coll., 2005; Parikh et coll., 2007; Kerb et coll., 2009)**.

II.6.2.2. Artésunate-Amodiaquine (ASAQ) :

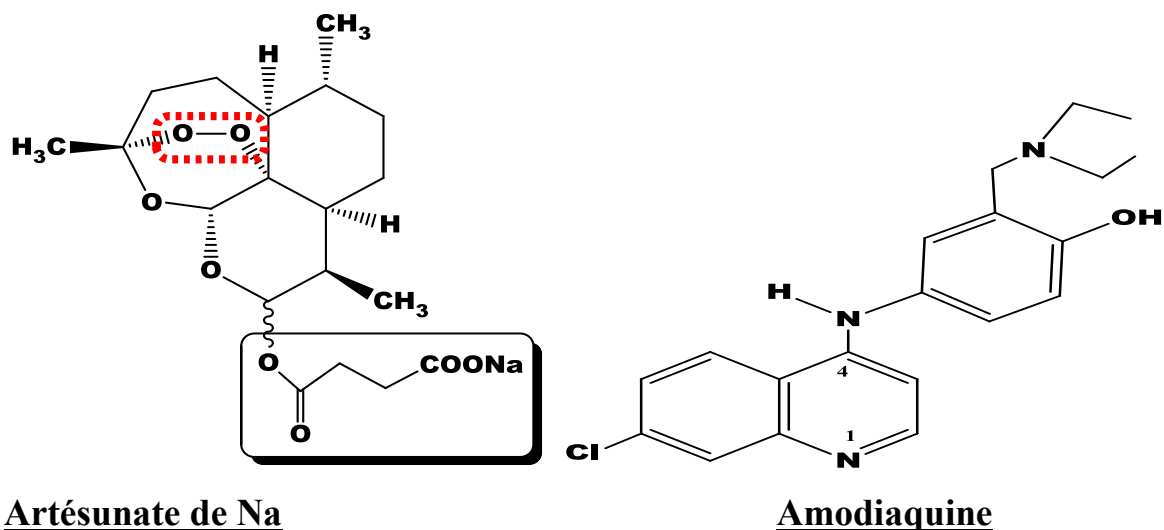


Figure 3 : Structure de l'artésunate et de l'amodiaquine

L'efficacité de la combinaison ASAQ coïncide avec le faible niveau de résistance à l'amodiaquine.

Dans plusieurs pays africains, cette association a été jugée efficace et bien tolérée (Adjuik et coll., 2002; Burkiwa et coll., 2006 ; Guthmann et coll., 2006; Karema et coll., 2006; Adjei et coll., 2008a; Falade et coll., 2008 ; Faye et coll., 2007 ; Sirima et coll., 2009 ; Thwing et coll., 2009; Ogbonnaya et coll., 2010).

✓ **Sources :**

L'artésunate est un dérivé hémisynthétique de l'artémisinine ou qinghaosu (Tu, 2004).

L'amodiaquine est un amino-4-quinoléine de structure et activité proches de celle de la chloroquine (WHO, 2001).

✓ **Les cinétiques sont différentes :**

L'Artésunate est rapidement transformé par le CYP3A4 en DHA au bout de 2 à 5 minutes (Davis et coll., 2005; Kerb et coll., 2009). L'absorption de

l'amodiaquine est rapide, les pics de concentration plasmatique sont atteints en moins d'une heure. L'amodiaquine, à l'instar de l'artésunate, est rapidement métabolisé en déséthyl-amodiaquine par le CYP2C8 (**Parikh et coll., 2007; Kerb et coll., 2009**). Du fait de sa métabolisation rapide, la molécule n'est plus détectable dans le sang 8 heures après son ingestion (**Li et coll., 2002; Gil et coll., 2007**). Les pics de concentration du métabolite actif: le déséthyl-amodiaquine se situent entre 2 et 3 heures. La DHA est rapidement éliminée sous forme glucuroconjuguée. L'élimination du déséthyl-amodiaquine par contre est très lente. Sa demi-vie d'élimination est de 9-18 jours (**Gil et coll., 2007**). L'élimination urinaire dans les premières 24 heures représente 2 à 3% de la dose administrée.

✓ **Les mécanismes d'action sont différents :**

- **Artésunate :**

Son mécanisme est identique à celui de l'artémether par production de radicaux libres, alkylation des protéines fonctionnelles et des transporteurs du parasite.

- **Amodiaquine :**

L'amodiaquine se lie à l'hème libre et inhibe donc la polymérisation de celle-ci en hémozoïne atoxique. Le processus de détoxification est bloqué, d'où l'accumulation de l'hème toxique pour le *plasmodium* (**Cui et coll., 2009; O'Neill et coll., 2010**).

La combinaison Artésunate + Amodiaquine induit une synergie d'action contre *P. falciparum* chloroquino-résistant.

✓ **Effets indésirables :**

Ces effets seraient imputables à l'amodiaquine (**Alkadi, 2007**). Il s'agit de l'hépatotoxicité, parfois mortelle. La toxicité hématologique (agranulocytose, leucopénie), est l'apanage du métabolite électrophile, l'amodiaquine-quinoneimine qui se lie aux macromolécules cellulaires à l'origine de réactions d'hypersensibilité (**Alkadi, 2007**). Cependant, des troubles oculaires

généralement transitoires, des troubles du rythme ont été rapportés avec l'artésunate. Des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et de la fatigue ont aussi été décrits (Davis et coll., 2005 ; Alkadi, 2007).

✓ **Tableau V. Combinaison fixe Artésunate + Amodiaquine par voie orale (MS, 2010).**

Poids (âge)	Présentations	Jour 1	Jour 2	Jour 3
≥ 4,5 à < 9 kg (2 -11 mois)	Artésunate 25 mg Amodiaquine 67,5 mg	1 cp	1 cp	1 cp
≥ 9 à < 18 kg (1 -5 ans)	Artésunate 50 mg Amodiaquine 135 mg	1 cp	1 cp	1 cp
≥ 18 à <36 kg (6 - 13 ans)	Artésunate 100 mg Amodiaquine 270 mg	1 cp	1 cp	1 cp
≥ 36 kg (≥ 14 ans)	Artésunate 100 mg Amodiaquine 270 mg	2 cp	2 cp	2 cp

Cp = comprimé

NB : la dose journalière est administrée en prise unique.

✓ **Interaction avec les ARV :**

German et coll., rapportent chez des volontaires sains auxquels il a été administré concomitamment l'AS-AQ et de l'efavirenz (INNTI), des risques élevés de toxicité et d'échec thérapeutique (German et coll., 2007). En effet, chez deux des participants les concentrations maximales plasmatiques de l'AS et de l'AQ ont augmenté de 100% à 300%, de plus les niveaux des transaminases (ALAT, l'ASAT) ont atteint des valeurs nettement supérieures à la normale avec un risque de toxicité hépatique (German et coll., 2007).

Dans une étude conduite en Ouganda, il a été révélé un risque élevé de neutropénie chez les enfants infectés par le VIH et traités par la combinaison AS-AQ comparés aux enfants non infectés (Gasasira et coll., 2008 ; Olliaro, 2008). Ce risque de neutropénie était plus élevé chez les enfants qui recevaient

une thérapie antirétrovirale à base de zidovudine (AZT), et chez ceux qui ont été exposés à des doses répétées d'ASAQ (Gasasira et coll., 2008 ; Olliaro, 2008). Au regard de ce qui précède, il serait souhaitable d'éviter l'ASAQ chez les patients recevant de l'efavirenz et/ou de la zidovudine.

III. Médicaments antirétroviraux (ARV)

Les antirétroviraux sont des molécules virostatiques qui inhibent essentiellement l'activité d'enzymes indispensables à la réplication du VIH, sans le détruire (Kernbaum, 1996; Bani-Sadr, 1999; MS, 2009).

On distingue quatre principales classes d'ARV définies selon leur mode d'action : les inhibiteurs de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs de l'intégrase et les inhibiteurs d'entrée (MS, 2009).

III.1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

La transcriptase inverse transcrit l'ARN viral en ADN, étape précédant l'intégration du virus dans le génome de la cellule infectée (Bani-Sadr, 1999).

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse agissent donc en inhibant cette dernière étape. Ils comprennent trois (03) sous classes :

- **les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)** : c'est la première classe d'ARV mis sur le marché. Ce sont des « prodrogues » devant être phosphorylés par des kinases en dérivés triphosphate qui agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase du VIH-1 et VIH-2 (Bani-Sadr, 1999). Les INTI s'opposent donc à l'infection de nouvelles cellules, mais n'ont aucune action sur le virus intégré. Ce sont la : la zidovudine (AZT), la didanosine (ddI), emtricitabine (TFC), la lamivudine (3TC), la stavudine (d4T) et l'abacavir (ABC).

- **les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse** : ils sont déjà monophosphorylés (Bani-Sadr, 1999). Ils agissent par le même mécanisme que

les INTI. Le ténofovir (TDF) est le premier analogue nucléotidique mis sur le marché en 2002 (**MS, lettre du Cedim 14^{ème} année, 2009; MS, 2009**).

- **les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)** : il s'agit d'une famille d'ARV structurellement et chimiquement différente des analogues nucléosidiques. Ils agissent directement par fixation enzymatique non compétitive sur le site catalytique actif de la transcriptase inverse du VIH-1 (**Bani-Sadr, 1999**). Ils sont inactifs sur la transcriptase inverse du VIH-2 (**Kernbaum, 1996**). Ce sont la névirapine (NVP), l'éfavirenz (EFV), et l'étravirine (EVR). Dans notre contexte actuel, la NVP et l'EFV sont les deux molécules les plus utilisées (**MS, 2009**).

III.2. Inhibiteurs de la protéase (IP)

Ce sont des molécules de nature peptidique appelées pseudopeptides qui compétissent pour le site actif de la protéase virale (**Alfonso et coll., 2011**). Elles s'insèrent au site catalytique, à l'interface entre les deux dimères qui constituent la protéase, et bloquent ainsi son activité protéolytique. En effet, la protéase des virus VIH est indispensable à la maturation et à l'infectivité de ces virus, et elle n'est pas présente dans les cellules non infectées (**Kernbaum, 1996**).

Les IP bloquent la protéase virale, enzyme active au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées, aboutissant à la production des virions immatures non infectieux, et préviennent ainsi l'infection de nouvelles cellules (**Kernbaum, 1996 ; Bani-Sadr, 1999**). Les inhibiteurs de la protéase sont donc actifs sur les cellules chroniquement infectées. Ils sont actifs *in vitro* aussi bien sur le VIH-1 que sur le VIH-2. Ce sont (**MS, lettre du Cedim 14^{ème} année, 2009 ; Alfonso et coll., 2011**) : le saquinavir (SQV), l'amprénavir (APV), l'atazanavir (ATZ), darunavir (TMC 114), le fosamprénavir (FPV), l'indinavir (IDV), le nelfinavir (NFV), le ritonavir (RTV ou r), le lopinavir (LPV), le tipranavir (TPV).

III.3. Inhibiteurs d'entrée

Plusieurs mécanismes possibles d'inhibition de l'entrée du VIH ont été décrits :

- les inhibiteurs de liaison aux récepteurs CD4, dont l'efficacité *in vitro* a été démontrée, mais non confirmée *in vivo*;
- les inhibiteurs des co-récepteurs aux chimiokines, dont les antagonistes à tropisme CCR5 : le maraviroc (**MS, lettre du Cedim 14^{ème} année, 2009**);
- les inhibiteurs de la fusion VIH/membrane cellulaire hôte : un peptide T20 (enfuvirtide Fuzeon®) (**MS, lettre du Cedim 14^{ème} année, 2009**).

Les inhibiteurs de la fusion bloquent la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible empêchant ainsi l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible par inhibition du réarrangement structural de la gp-41 du VIH-1 (**Carter, 2010**).

III.4. Inhibiteurs de l'intégrase

Les inhibiteurs de l'intégrase empêchent l'insertion covalente, ou intégration du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte par inhibition de l'activité catalytique de l'intégrase (**Carter, 2010**).

Il s'agit de : raltegravir (MK 0518) (**MS, lettre du Cedim 14^{ème} année, 2009**).

Les schémas thérapeutiques de 1^{ère} et 2^{ème} lignes recommandés au Burkina Faso sont représentés dans les tableaux VI et VII.

Tableau VI : Schéma thérapeutique de 1^{ère} ligne recommandé au Burkina Faso (MS, 2009).

Combinaison « 2 IN + 1 INN »

AZT				
<u>ou</u>		3TC		NVP
D4T	+	<u>ou</u>	+	<u>ou</u>
<u>ou</u>		FTC		EFV
TDF				

Ou combinaison « 2 IN + 1 IP »

AZT				
<u>ou</u>		3TC		LPV/r
D4T	+	<u>ou</u>	+	<u>ou</u>
<u>ou</u>		FTC		ATV/RTV
TDF				

Tableau VII : Schémas thérapeutiques de 2^{ème} intention au Burkina Faso (MS, 2009).

Type de VIH	Traitement de première ligne	Traitement de deuxième ligne
VIH-1	AZT (ou d4T) + 3TC (ou FTC) + NVP (ou EFV)	ABC + ddI + LPV/r (ou ATV/RTV) <u>Ou</u> ABC + TDF + LPV/r (ou ATV/RTV) <u>Ou</u> TDF +AZT + (et/ou 3TC) + LPV/r (ou ATV/RTV)
	TDF + 3TC (ou FTC) + NVP (ou EFV)	ABC + ddI + LPV/r (ou ATV/RTV) <u>Ou</u> AZT (et/ou 3TC) + ddI + LPV/r (ATV/RTV)
VIH 2 VIH 1 & 2	AZT (ou d4T) + 3TC (ou FTC) + LPV/r	ABC + ddI + DRV/RTV <u>Ou</u> ABC + TDF + DRV/RTV <u>Ou</u> TDF + AZT + (et/ou 3TC) + DRV/RTV <u>Ou</u> AZT + (et/ou 3TC) + ddI + DRV/RTV
	TDF +3TC (FTC) + LPV/r (ou ART/RTV)	ABC + ddI + DRV/RTV <u>Ou</u> AZT + (et/ou 3TC) + ddI + DRV/RTV

Les éléments de pharmacocinétiques, les différentes présentations, les principaux effets indésirables, les modalités de prise, les éléments de surveillance du traitement et les posologies des INT, INNT et IP sont présentés dans les annexes I, II, III, IV et V.

La figure 4 présente les sites d'action des différents antirétroviraux.

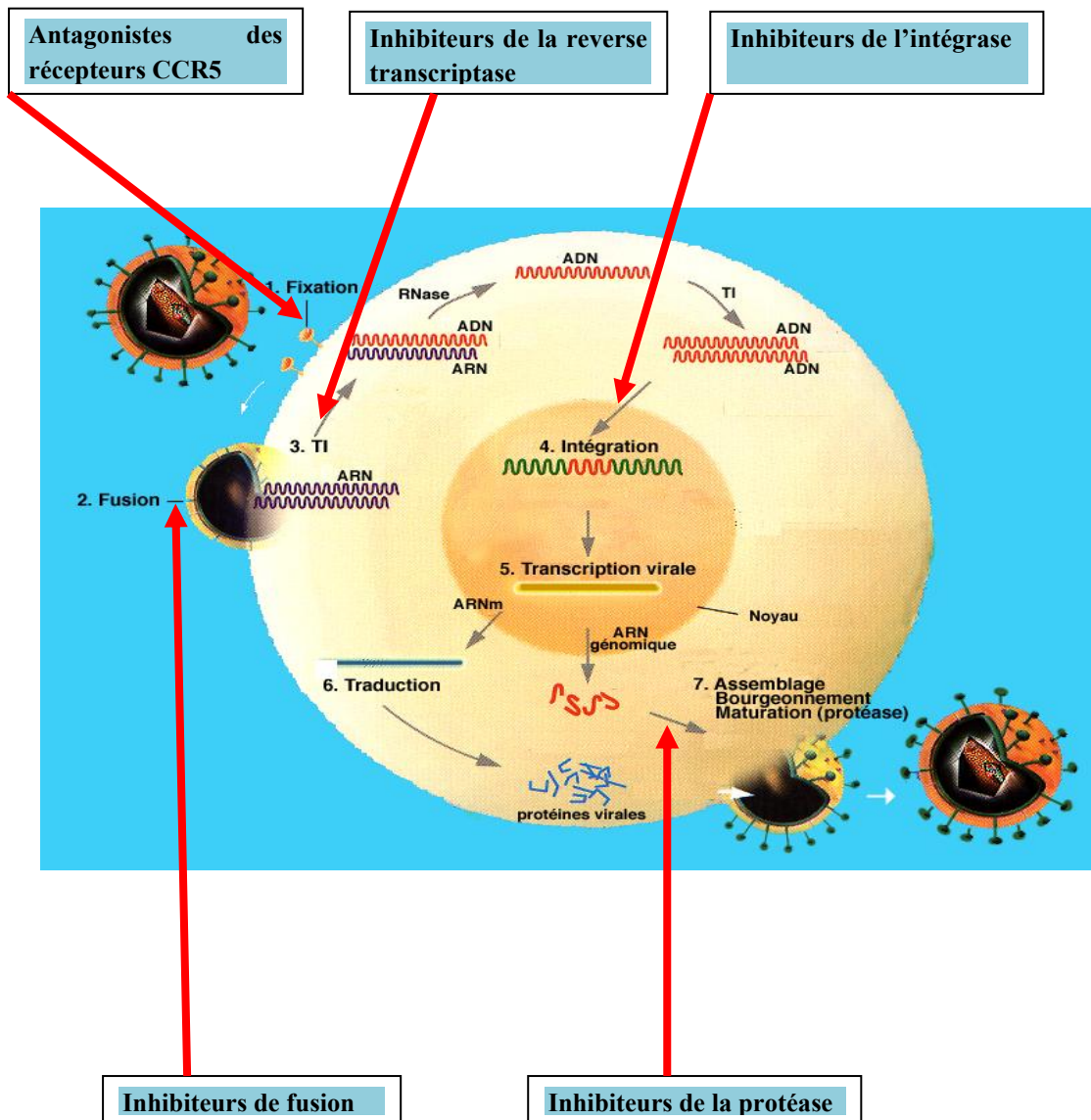


Figure 4 : Cibles thérapeutiques des ARV (www.tthivclinic.com)

NOTRE ETUDE

I. OBJECTIFS

I.1. Objectif général

Etudier l'efficacité et la tolérance de la combinaison à dose fixe Artésunate-Amodiaquine chez les patients infectés par le VIH sous ARV.

I.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence des échecs cliniques du traitement par l'ASAQ chez les PvVIH sous ARV ;
- Comparer les parasitémies à J₀, J₇, J₂₈ chez les patients sous ARV et traités par l'ASAQ ;
- Identifier les principaux événements indésirables.

II. MATERIEL ET METHODES

II.1. Cadre de l'étude

Notre étude a eu pour cadre le Centre d'Accueil Notre Dame de Fatima (CANDAF). Il s'agit d'un site périphérique du secteur 30 (dans la banlieue Sud-Est de la capitale Ouagadougou et communes limitrophes). Cette structure fait partie du district sanitaire de Bogodogo.

Le Centre de Recherche Biomoléculaire Pietro Annigoni (CERBA) implanté dans le CANDAF a été inauguré le 14 Octobre 2006. Ce centre comprend principalement trois unités :

- Une unité de traitement ambulatoire des maladies virales,
- Une unité de recherche clinique,
- Une unité de recherche fondamentale (laboratoire de Biologie et de génétique moléculaire, laboratoire de Phytochimie et de Pharmacologie).

L'unité de traitement ambulatoire des maladies virales est chargée d'assurer le suivi clinique et biologique des PvVIH. Elle est composée d'un médecin, de

deux infirmiers, d'un psychologue et de deux responsables du dépôt pharmaceutique. C'est auprès du dépôt pharmaceutique que les PvVIH s'approvisionnent en ARV.

Toutes les activités relatives à l'étude ont été effectuées au sein de ladite structure. Les examens de laboratoires ont été effectués dans le laboratoire d'analyses biomédicales du Centre de Recherche Biomoléculaire Pietro Annigoni (CERBA).

II.2. Type et période de l'étude

Il s'agit essentiellement d'une étude prospective à visée descriptive chez les adultes séropositifs sous TARV atteints de paludisme simple et traités par la combinaison à dose fixe ASAQ 100 mg/270 mg.

Cette étude s'est déroulée du 29 juillet 2011 au 28 janvier 2012 soit 6 mois.

II.3. Taille de l'échantillon

En l'absence de données sur le taux de rémission pour le traitement antipaludique par l'artésunate-amodiaquine, nous avons considéré 90 % comme ce taux. Nous souhaitons que l'estimation de cette proportion ne s'écarte pas de plus de 10 % de la vraie proportion. En outre, conscient qu'une précision de 5 % ne peut être garantie, nous avons toléré une marge d'erreur de 10 %.

La formule suivante permet de calculer la taille de l'échantillon :

$$n = (Z_{1-\alpha/2})^2(P.1-P) / e^2.$$

$$n = (1.96)^2(0.9 \times 0,1) / 0.1^2 = 34,57 \approx 35.$$

Avec Z le facteur assurant le niveau de confiance ;

α = la précision ;

P = le taux de rémission ;

e = la marge d'erreur tolérée

II.4. Population d'étude et sélection des patients

Notre population d'étude était constituée par les patients sous traitement antirétroviral et régulièrement suivis au CERBA.

II.4.1. Critères d'inclusion

Les patients retenus dans notre étude sont ceux qui ont répondu aux critères suivants :

- Etre âgé d'au moins 18 ans ;
- Présenter un ou plusieurs signes du paludisme confirmé par un TDR et/ou Goutte épaisse positive ;
- Etre capable de prendre la combinaison ASAQ par voie orale ;
- Donner son consentement.

II.4.2. Critères de non inclusion

- Goutte épaisse positive associée à un ou plusieurs signes du paludisme grave ;
- Femmes enceintes ;
- Patient avec antécédent d'allergie aux dérivés de l'artémisinine et/ou à l'amodiaquine.

II.4.3. Critères de retrait après inclusion

- Violation du protocole ;
- Perdu de vue ;
- Retrait de consentement.

II.5. Traitement concomitant

Tout traitement antérieur à la consultation et/ou prescrit au patient pour des raisons médicales autres que le paludisme au moment du diagnostic, a été maintenu.

Tout nouveau médicament (antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et antibiotique) administré aux patients durant la période de l'étude a été notifié.

II.6. Suivi des patients

Les médicaments ont été prescrits par le médecin responsable du suivi clinique et biologique des PvVIH. Ensuite, les patients se procuraient ces médicaments gratuitement au dépôt pharmaceutique du CERBA sous présentation de leur ordonnance médicale. L'administration du traitement ne s'est pas faite sous la supervision de l'équipe médicale. Les doses étaient remises aux patients. Il leur avait été demandé de manger avant de les prendre. Par ailleurs, nous procédions par appel téléphonique pour rappeler l'horaire de la prise quotidienne et recueillir les éventuelles plaintes des patients.

Le suivi des patients a été clinique et parasitologique (GE/FS). En effet, ils ont été invités à revenir au centre à J₇ et J₂₈, ou avant en cas de nécessité. A chaque visite, les patients bénéficiaient :

- d'un examen clinique complet. Les patients ont subi un interrogatoire à la recherche d'évènements indésirables.
- d'un examen parasitologique : une GE/FS a été réalisée.

II.7. Surveillance du traitement antipaludique

II.7.1. Efficacité du traitement

Cette efficacité a été essentiellement appréciée sur la base des critères cliniques (apyrexie et amendement des symptômes ayant motivé la consultation) et parasitologiques (négativation de la GE/FS).

Nous avons utilisé la classification de l'OMS (2003).

- L'échec thérapeutique précoce (ETP) qui correspond à :
 - l'apparition de signes de danger ou de paludisme grave au jour 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie ; ou réponse thérapeutique non satisfaisante.

- ou une parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température ;
 - ou une parasitémie au jour 3 et température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C ;
 - une température au jour 3 dépassant d'au moins 25% celle de jour 0.
- L'échec thérapeutique tardif (ETT) qui comprend l'échec clinique tardif (ECT) et l'échec parasitologique tardif (EPT).
- Echec clinique tardif : correspond à l'apparition de signes de danger ou de paludisme sévère après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce ou présence d'une parasitémie et une température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C (ou antécédent de fièvre) un jour quelconque entre le jour 4 et jour 28, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce.
 - Echec parasitologique tardif : il se définit par la présence d'une parasitémie un jour quelconque entre le jour 7 et le jour 28 et température axillaire inférieure à 37,5°C, en l'absence de tout critère d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif.
- **RCPA** : Absence de parasitémie au jour 28, quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce (ETP), échec clinique tardif (ECT) ou d'échec parasitologique tardif (EPT).

II.7.2. Tolérance au traitement

La tolérance à ce traitement a été essentiellement appréciée sur le plan clinique. L'évaluation a aussi consisté en la notification et en la surveillance de tout évènement indésirable.

Un effet indésirable est toute réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament (**Montastruc et coll., 2006; WHO, 2011**).

Un évènement indésirable est toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicament(s) (**WHO, 2011**).

Le tableau VIII indique les critères d'évaluation du degré de gravité de l'effet indésirable.

Tableau VIII. Evaluation du degré de gravité d'un effet indésirable (Talisuna et coll., 2006).

Léger	Symptôme à peine remarqué par le patient, sans influence sur la réalisation de la vie quotidienne et dont le soulagement ne nécessite habituellement pas l'administration d'un médicament.
Modéré	Symptôme d'une gravité suffisante pour avoir une répercussion sur la vie quotidienne. Il peut nécessiter un traitement.
Grave	Symptôme entraînant une gêne importante qui peut être telle que le traitement par le médicament étudié doit être arrêté.
Fatal	Décès du patient.

II.8. Matériel et examens de laboratoire

Pour la réalisation des différents examens, les techniques suivantes ont été utilisées :

- **Test de Diagnostic Rapide (TDR) :**
 - **Malaria Quick Test® (Laboratoire Cypress Diagnostics, Belgique)** dont le principe est basé sur la détection par immunocapture de la protéine soluble (*HRP-2*) spécifique du *Plasmodium falciparum* ;
 - **Malaria Total Quick Test® (Laboratoire Cypress Diagnostics, Belgique)** qui contrairement au 1^{er} test, combine la détection de *HRP-2* et la *pLDH* des quatre espèces plasmodiales (*Pf*, *P. malaria*, *P. ovale* et *P. vivax*).
- **La goutte épaisse/ frottis sanguin (GE/FS) :** la coloration a été faite par le Giemsa dilué au 1/10^{ème} pendant 15 minutes. La densité parasitaire a été déterminée à la GE selon la formule suivante :

$$DP = \text{Nombre de parasites comptés} \times 8000 / \text{Nombre de leucocytes}$$

En estimant à 8000 le nombre moyen de leucocytes (GB)/ μL (mm^3) de sang.

II.9. Considérations éthiques

Les participants de l'étude ont été informés des objectifs de celle-ci, des bénéfices qu'eux-mêmes pouvaient en tirer mais également des éventuels risques encourus. L'adhésion a été volontaire et attestée par la signature d'une fiche de consentement. Par ailleurs, les patients ont tous été informés qu'ils pouvaient à tout moment se retirer de l'étude sans que cela n'affecte en aucune manière leur prise en charge ultérieure. Les données ont été gardées confidentielles et analysées dans l'anonymat.

II.10. Traitement des données

Les données ont été saisies avec les logiciels Word, Excel 2007 et traitées grâce au logiciel Epi-Info version 3.5.1. Le test de chi² a été utilisé pour comparer les pourcentages, les moyennes et pour rechercher l'association entre certaines variables. Le seuil de signification a été fixé $p < 0,05$.

RESULTATS

III.1. RESULTATS

Du 29 juillet 2011 au 28 janvier 2012, 102 patients ont été reçus en consultation au CERBA, pour suspicion de paludisme.

Sur les 102 patients, 38 étaient porteurs de *Plasmodium*, ce qui correspond à indice plasmodique de 37,25 % pour le groupe.

Trois patients ont été exclus pour des raisons diverses : un patient pour n'avoir pas terminé l'étude (J21 au lieu de J28), un cas pour paludisme grave et une patiente pour une grossesse au premier trimestre.

Sur les 35 patients retenus, 34 étaient porteurs de *P. falciparum* soit 97,1% et seulement 1 (2,9%) portait *P. malariae*.

III.2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

Des 35 sujets retenus pour la présente étude, tous ont terminé l'étude.

III.2.1. Caractéristiques sociodémographiques et professionnelles

III.2.1.1. Sexe

Sur les 35 patients inclus dans notre étude, 7 (20%) étaient de sexe masculin et 28 (80%) de sexe féminin, soit un sex-ratio de 0,25.

III.2.1.2. Age

L'âge moyen de nos patients était de 38,08 ans \pm 8,04 avec des extrêmes entre 21 ans et 58 ans. Plus de deux tiers (68,60%) d'entre eux avaient moins de 40 ans. Les hommes étaient relativement plus âgés que les femmes. Leur âge moyen était de 42,71 ans \pm 5,43 (36-53 ans) contre 36,92 ans \pm 8,24 (21-58 ans) pour les femmes ($p = 0,08$).

III.2.1.3. Profession

Les femmes au foyer étaient les plus nombreuses, représentant 20 (57,10%) de notre échantillon, suivies des patients du secteur informel 6 (17%).

Le tableau IX donne la répartition des patients selon leur profession.

Tableau IX : Répartition des patients selon la profession.

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Agriculteur	01	2,90
Chauffeur	01	2,90
Commerçants	03	8,60
Femmes au foyer	20	57,10
Fonctionnaires	04	11,50
Secteur informel	06	17
Total	35	100

III.2.1.4. Résidence

Les patients venaient essentiellement des différents quartiers de la ville de Ouagadougou. Nous avons noté que plus de deux tiers des patients résidaient en milieu urbain 24 (68,60%) et seulement 11 (31,40%) étaient originaires des quartiers périphériques et villages environnants.

III.2.1.5. Niveau d'instruction

Les non scolarisés représentaient 17 (48,60%) suivis du niveau primaire avec 9 (25,70%).

Le tableau X donne la répartition des patients selon le niveau d'instruction.

Tableau X. Répartition des patients selon le niveau d'instruction.

Niveau d'instruction	Effectif	Pourcentage%
Non scolarisé	17	48,60
Primaire	09	25,70
Secondaire	08	22,90
Supérieur	01	2,90
Total	35	100

III.2.2. Caractéristiques épidémiologiques

III.2.2.1. Nombre d'accès palustres antérieurs

Sur les 35 patients inclus, aucun n'a déclaré avoir présenté un épisode palustre dans les 15 derniers jours précédant la consultation.

Plus de la moitié des patients, soit 18 (51,40%) ont eu recours à une automédication. Parmi ces patients, trois (16,66%) avaient utilisé la combinaison AS-AQ 100 mg/ 270 mg en traitement présomptif antipaludique dans les 24 heures précédant la consultation.

C'est le paracétamol qui a été le plus cité 16 (72,76%) comme antipyrétique.

Le *tableau XI* illustre la fréquence d'utilisation de ces médicaments.

Tableau XI : Distribution des traitements antérieurs à la consultation.

Médicaments	Effectif	Pourcentage (%)
ASAQ	3	(13,62)
Paracétamol	16	(72,76)
Ibuprofène	2	(9,08)
Remède traditionnel	1	(4,54)
Total	22	(100,00)

III.2.2.2. Prophylaxie antipalustre

De notre échantillon, aucun patient n'avait recours à une chimioprophylaxie antipalustre.

Environ, 88% des patients utilisaient la moustiquaire imprégnée de façon régulière. Plus du tiers, soit 12 (34%) des patients, combinait les méthodes prophylactiques.

La *figure 5* illustre l'utilisation de la moustiquaire par les patients.

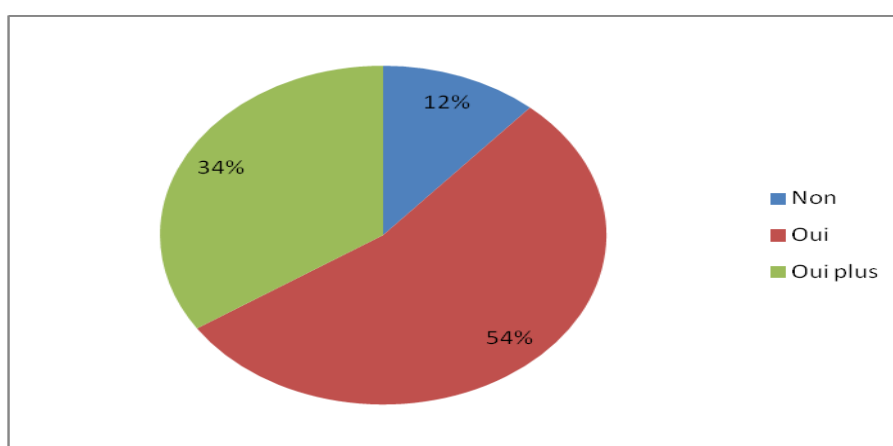


Figure 5 : Répartition des patients en fonction de l'utilisation de la moustiquaire.

III.2.3. Données cliniques

III.2.3.1. Motifs de consultation

Les motifs de consultation étaient variés et associés. Les principaux motifs étaient les céphalées (74,28%), les hyperthermies 68,57% et les troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales) 62,85%. La douleur généralisée représentait 65,71%, enfin la fatigue générale et les vertiges avec respectivement 20% et 11,42%.

Le *tableau XII* donne la fréquence des motifs de consultation.

Tableau XII : Répartition des différents motifs de consultation chez les 35 patients présentant un paludisme simple.

Motifs de consultation	Effectif	Fréquence %
Céphalées	26	74,28
Douleur généralisée	23	65,71
Fatigue	07	20
Frissons	02	5,71
Hyperthermie	24	68,57
Plaie au niveau des fesses	01	2,85
Prurit au niveau des parties génitales	01	2,85
Rhume	01	2,85
Toux	03	8,57
Troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales)	22	62,85
Vertiges	04	11,42

III.2.3.2. Délai moyen avant consultation

La durée moyenne d'évolution des signes a été de 2,11 jours \pm 1,54 avec des extrêmes de 1 jour et 7 jours. Dix sept (48,60%) patients ont consulté au bout de 24 heures soit 1 jour.

III.2.3.3. Antécédents des patients

Parmi les patients inclus, 1 était hypertendu connu.

III.2.3.4. Signes généraux à l'inclusion.

2.3.4.1. Température

La température variait entre 35,8°C et 39,0°C avec une moyenne de 37,5°C \pm 0,7. A l'inclusion, 63,70% des patients étaient fébriles (température \geq 37,5°C). La répartition des patients selon la température à l'admission est rapportée dans la *figure 6*.

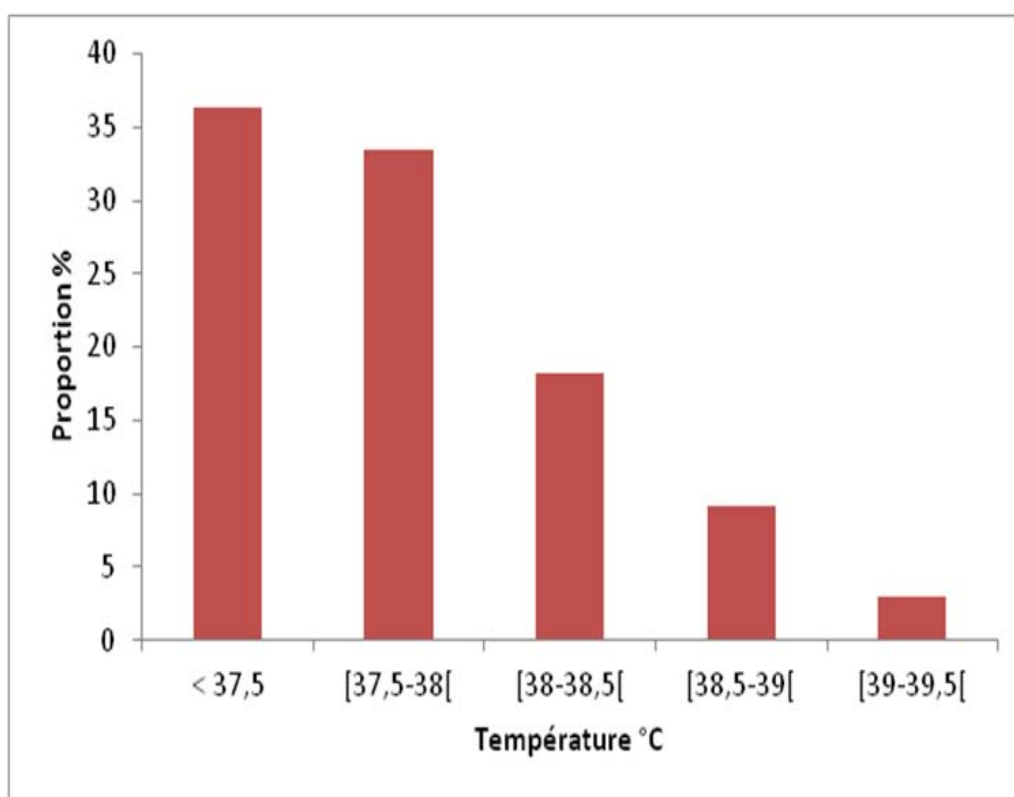


Figure 6 : Répartition des patients selon la température à l'inclusion.

2.3.4.2. Autres constantes à l'admission

La moyenne des autres constantes à l'admission était respectivement de 92,03 battements/min pour le pouls, 109,7 mmHg pour la pression artérielle systolique, 65,0 mmHg pour la pression artérielle diastolique et 58,89 kg pour le poids.

L'examen physique d'entrée est resté sans particularité pour l'ensemble des patients (hépatomégalie néant, splénomégalie non plus).

III.2.3.5. Données paracliniques

2.3.5.1. Données parasitologiques

Sur un total de 102 patients se présentant au centre (CERBA) avec des signes présomptifs du paludisme, 38 étaient positifs à la GE/FS soit un indice plasmodique de 37,25%.

La moyenne géométrique de DP à l'admission était de 5868 parasites/ μ L de sang avec des extrêmes de 237 et 36257 parasites/ μ L. Les patients qui avaient une DP comprise entre 1000 et 9999 parasites/ μ L étaient les plus nombreux, représentant 54,29% de l'effectif (19/35). L'espèce plasmodiale essentiellement retrouvée était *P. falciparum* (97,1%), *P. malariae* était seulement rencontré dans 2,9% des cas.

La distribution de la parasitémie à l'admission est rapportée dans la *figure 7*.

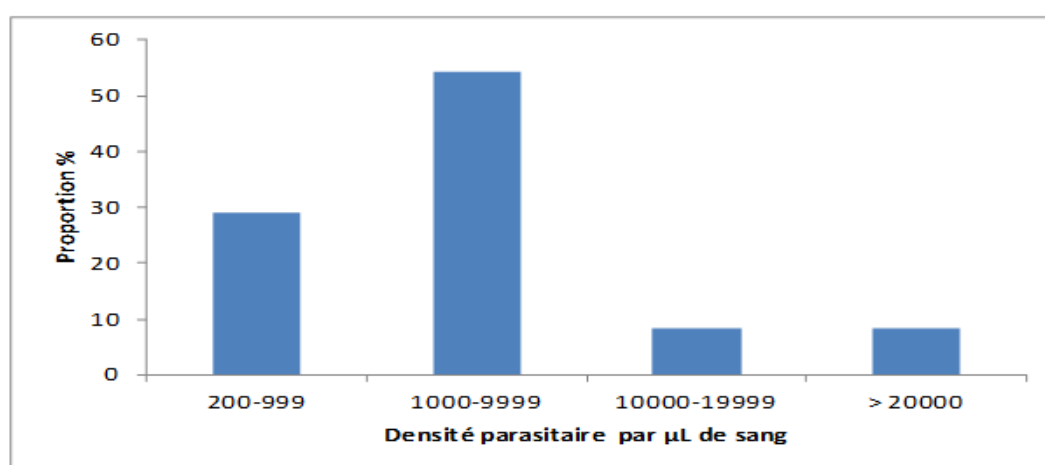


Figure 7 : Distribution de la DP à l'inclusion chez 35 patients souffrant de paludisme simple.

La parasitémie ne variait pas selon le délai de consultation ($p = 0,38$) ni selon le stade de l'infection ($p = 0,39$).

2.3.5.2. Données sérologiques

Tous les patients retenus dans la présente étude étaient infectés par le VIH type 1. Plus d'un quart (28,6%) des sujets étaient au stade 4 de l'infection.

La *figure 8* donne leur répartition en fonction de la classification OMS du stade de l'infection.

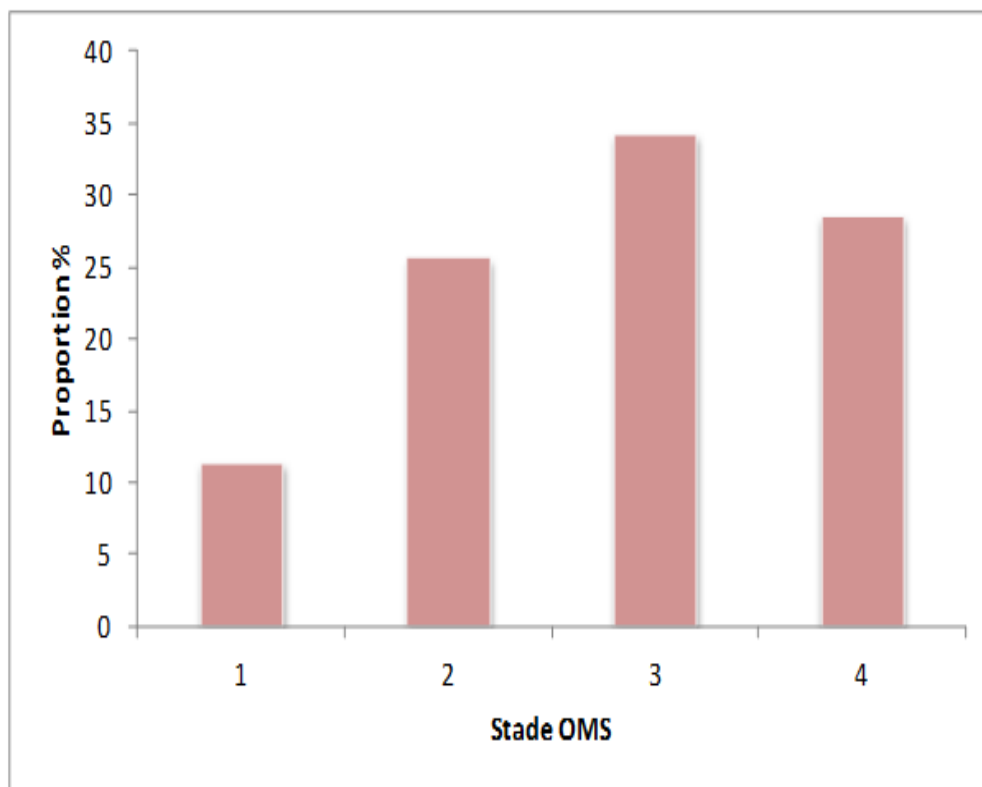


Figure 8 : Répartition des patients selon la classification OMS du stade de l'infection.

2.3.5.3. Données immunologiques

Selon le taux de CD4, 21 patients, soit 61,8%, avaient des taux de CD4 $\geq 500/\mu\text{L}$. Environ 38,2% avaient un taux compris entre 200 et 499/ μL . Aucun patient n'avait un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/ μL .

III.2.3.6. Aspects thérapeutiques

Nous avons maintenu tous les traitements en cours.

2.3.6.1. Traitement antirétroviral (TARV)

Trente des 35 patients, soit 85,7%, suivaient un traitement antirétroviral selon le schéma 2 INTI + 1 INNTI, et 05 soit 14,3% étaient sous 2 INTI + 1 IP.

Le *tableau XIII* donne la répartition des régimes du traitement antirétroviral.

Tableau XIII : Répartition des régimes du traitement antirétroviral

Régime	Effectif	Pourcentage (%)
AZT/3TC/NVP	17	48,50
AZT/3TC/EFV	05	14,30
TDF/FTC/EFV	05	14,30
AZT/3TC/LPV-r	04	11,40
d4T/3TC/NVP	03	8,60
ABC/ddI/LVP-r	01	2,90
Total	35	100

2.3.7.2. Traitement antipaludique

Tous les patients ont affirmé avoir pris toutes les doses. Deux seulement, ont déclaré avoir vomi mais dans un délai supérieur à 1 h après la 1^{ère} dose. A cet effet, aucun traitement de remplacement n'a été nécessaire.

2.3.7.3. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique a été constitué pour l'essentiel par les antipyrétiques notamment le paracétamol qui a été utilisé par tous les patients.

Le *tableau XIV* indique les médicaments prescrits pour des raisons autres que celles du paludisme simple à J₀.

Tableau XIV : Médicaments prescrits à J₀.

Médicaments	Fréquence	Pourcentage (%)
Amoxicilline	05	14,28
Azithromycine	01	02,85
Bisacodyl (Skilax®)	01	02,85
Carbocystéine (Carbotoux® 5%)	02	05,70
Cétirizine (Zyrtec®)	01	02,85
Ciprofloxacine	01	02,85
Chlorphéniramine	01	02,85
Cyproheptadine	01	02,85
Erythromycine	01	02,85
Fluconazole	01	02,85
Ibuprofène	02	05,70
Multivitamine (A, D3, B1, B2, Nicotinamide)	01	02,85
Nifédipine	01	02,85
Paracétamol	35	100
Polyvidone iodée	01	02,85
Vitamine C	04	11,40

III.3. EFFICACITE THERAPEUTIQUE

III.3.1. Efficacité clinique

III.3.1.1. Evolution des signes fonctionnels

Au rendez-vous à J₇, nous avons noté une rémission des symptômes ayant motivé la consultation chez tous les patients.

III.3.1.2. Evolution de la température

A l'inclusion, 63,70% des patients étaient fébriles. Au cours du suivi à J₇, seulement 1/30 patient (3,30%) a présenté une T° axillaire supérieure ou égale à 37,5°C. Aucun des patients non fébriles à l'admission n'a présenté une hyperthermie au cours du suivi. A J₂₈, tous les patients étaient apyrétiques.

III.3.2. Efficacité parasitologique

Au 1^{er} contrôle, 80% des patients (28/35) avaient une parasitémie nulle. Le *tableau XV* indique l'évolution de la parasitémie aux différents contrôles.

Tableau XV : Evolution de la parasitémie

GE/FS	J ₀	J ₇	J ₂₈
Positif	35	7	1
Négatif	0	28	34
Total	35	35	35

Sur les 7 patients restés positifs à la GE à J₇, 5 d'entre eux avaient des CD4 compris entre 200-499/μL contre 2 avec des CD4 > 500/μL ($p = 0,02$). Des 7 sujets à GE positive à J₇, 6 étaient traités suivant le schéma 2 INTI + 1 INNTI (4

sous le régime AZT/3TC/NVP ; 1 sous d4T/3TC/NVP et 1 sous TDF/FTC/EFV) contre 1 suivant le schéma 2 INTI + 1 IP (AZT/3TC/LPV-r) ($p = 0,91$).

Tous les patients avaient une GE/FS négative à J₂₈ sauf chez un patient qui était toujours parasitémique dont la DP à J₇ était < 25% DPJ₀ mais DP à J₂₈ > 3 fois la DPJ₇. Ce patient avait cependant des CD4 > 500/μL et était sous le régime AZT/3TC/NVP.

Aucun cas d'échec thérapeutique précoce n'a été observé. La réponse clinique et parasitologique adéquate était de 97,10%.

Le *tableau XVI* donne le récapitulatif des différents contrôles.

Tableau XVI : Récapitulatif de la classification des réponses selon OMS (2003).

Conclusion	J₀	J₇	J₂₈
ETP	0	-	-
ECT	-	1	-
EPT	-	7	1
RCPA	-	27	34
Total	-	35	35

III.3.3. Tolérance clinique

Des évènements indésirables dont les plus fréquents étaient les troubles digestifs (43,76%), la fatigue générale (20,84%) ont été observés chez 30 patients, soit 85,71%.

Le *tableau XVII* donne la fréquence des différents évènements indésirables observés.

Tableau XVII : Distribution des évènements indésirables observés chez 30 patients.

Evènements indésirables	Fréquence (%)
Allergie	2,08
Céphalées	6,25
Constipation	2,08
Fatigue générale	20,84
Lésions buccales	2,08
Lombalgies	2,08
Troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales)	43,76
Troubles neurologiques (vertiges, insomnie, somnolence)	20,83
Total	100,00

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

IV.1. DE LA METHODOLOGIE

IV.1.1. Du cadre de l'étude

Selon les recommandations du PNLP, la prise en charge du paludisme simple se fait en milieu non hospitalier. La présente étude a été conduite au CERBA qui ne permet pas l'hospitalisation des patients. Le suivi des patients s'est fait en ambulatoire avec comme inconvénients majeurs une impossibilité de vérifier la prise effective des médicaments, les heures d'administration et une identification exhaustive des évènements indésirables.

IV.1.2. Du protocole thérapeutique

Le médicament a été administré à raison d'un comprimé de la combinaison à dose fixe ASAQ 100 mg/ 270 mg deux fois par jour pendant trois jours consécutifs. Ce qui ne correspond pas aux normes et directives de l'OMS et du PNLP en vigueur au Burkina Faso (**MS, 2010; OMS, 2011**). Ces normes recommandent chez l'adolescent et chez l'adulte de plus de 36 kg, 2 comprimés d'ASAQ 100 mg/ 270 mg en prise unique par jour pendant trois jours.

IV.1.3. De la taille de l'échantillon

Notre échantillon est de taille réduite, cependant elle est conforme à celle des études antérieures sur l'efficacité et la tolérance des médicaments en phase IV.

IV.2. DES RESULTATS

IV.2.1. Des caractéristiques des patients à l'inclusion

IV.2.1.1. Du sexe

La répartition de nos patients selon le sexe montre une prédominance des femmes 80% contre 20% pour les hommes. Ceci est corroboré par les travaux d'autres auteurs qui évoquent une prévalence plus élevée de l'infection au VIH

chez la femme [Ouédraogo, 2012 (88,6/11,4%); Potchoo et coll., 2010 (76,8/23,2%) ; Mermin et coll., 2006 (75/25%) ; Nakanjako et coll., 2011 (73/27%) ; Mills et coll., 2010 (64,3/35,7) ; Kanya et coll., 2006 (62/38%) ; Akinyede et coll., 2011 (58,6/41,4%) ; Tاتفeng et coll., 2007 (54,3/45,7%)]. Cependant Baldé et coll., à Conakry, trouvaient que le sexe masculin prédominait avec 51,22% contre 48,78% (Baldé et coll., 2010).

IV.2.1.2. De l'âge

Nos patients avaient un âge compris entre 21 ans et 58 ans avec une moyenne de $38,08 \pm 8,04$ ans. Des études similaires, menées à Lomé et Sokodé (Potchoo et coll., 2010), à Lagos (Akinyede et coll., 2011), à Kampala (Nakanjako et coll., 2011) et à Kinshasa (Kashamuka et coll., 2003), rapportaient respectivement des moyennes d'âge de 36,8 ans, 37,5 ans, 38 ans et 39 ans. Nos résultats diffèrent de ceux des groupes de Mills et coll., en Ouganda ; de Diallo et coll., à Bobo-Dioulasso, de Baldé et coll., à Conakry et de Ouédraogo B, à Ouagadougou qui étaient respectivement de 31,5 ans, 32,4 ans, 34 ans et 35,4 ans (Diallo et coll., 2004 ; Baldé et coll., 2010 ; Mills et coll., 2010 ; Ouédraogo, 2012). La majorité des sujets infectés (68,80%) avaient un âge compris entre 21 et 40 ans. Ce même constat a été fait par Potchoo et coll., qui trouvaient que 73,7% des sujets avaient entre 26 et 45 ans (Potchoo et coll., 2010). Diallo et coll., quant à eux rapportaient que trois quarts (75%) des sujets co-infectés avaient moins de 40 ans (Diallo et coll., 2004). Ce qui prouve encore que le VIH frappe la frange sexuellement active et économiquement productive. L'explication viendrait du fait que la principale voie de contamination par le VIH étant la voie sexuelle, l'infection intervient pendant la période d'activité sexuelle (Brunet, 1996 ; Cassuto et coll., 1996).

IV.2.2. De la prophylaxie antipalustre

Au total 31/35 (88,60%) ont affirmé avoir adopté une méthode de prévention du paludisme (une prophylaxie antipalustre) notamment la

moustiquaire. Ce taux d'utilisation de la moustiquaire imprégnée est similaire à celui de Kamya et coll., et de Gasasira et coll., qui était respectivement de 88% et 89% chez enfants Ougandais (**Kamya et coll., 2007b ; Gasasira et coll., 2008**). Mais il reste supérieur à celui retrouvé par Akinyede et coll., chez les adultes Nigériens et de celui de Mermin et coll., chez les adultes Ougandais qui étaient respectivement de 49,5% et 34,24% (**Mermin et coll., 2006 ; Akinyede et coll., 2011**). Ce recours plus accru à l'utilisation de la moustiquaire serait probablement en rapport avec les vastes campagnes de sensibilisation qui sont menées et la large distribution gratuite de moustiquaires imprégnées par le PNLP. Aucun patient n'a eu recours à une chimioprophylaxie antipalustre. Seulement 3/35 (8,57%) ont pris de l'ASAQ en traitement présomptif du paludisme traitement avant leur admission au centre. Ce faible degré d'automédication serait lié à l'éducation des patients qui ont pris conscience des dangers liés à l'automédication, et au bénéfice d'une bonne observance des prescriptions médicales (**Sow et coll., 2002**).

IV.2.3. Du nombre d'accès palustres antérieurs à la consultation et de leur prise en charge.

Aucun patient n'a affirmé avoir présenté un épisode de paludisme simple. Ce qui pourrait s'expliquer par l'éducation dont les patients bénéficient et la forte adoption de mesures préventives. De ce fait, l'on n'a pas signalé l'utilisation de médicaments antipaludiques avant la consultation à titre préventif.

La prophylaxie antipalustre a eu un impact sur la survenue des accès palustre. Un constat similaire a été fait par Mermin et coll., et Mills et coll., (**Mermin et coll., 2006 ; Mills et coll., 2010**). Nakanjako et coll., signalaient que les patients sous traitement antirétroviral après de longues années retrouvaient une certaine immunité vis-à-vis des agents infectieux notamment le plasmodium. Ces sujets étaient devenus des porteurs asymptomatiques du plasmodium (**Nakanjako et coll., 2011**). Mermin et coll., abondant dans le

même sens, signalaient une réduction de la fréquence des accès palustres sous la trithérapie antirétrovirale (**Mermin et coll., 2006**). Quant à Nathoo et coll., ils rapportaient une réduction des récepteurs CD36 par les inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) notamment le ritonavir et le saquinavir ce qui entraîne une diminution de la cytoadhésion des érythrocytes infectés à l'endothélium cellulaire, mais aucun effet n'a été signalé en ce qui concerne les INNTI à savoir l'efavirenz (**Nathoo et coll., 2003**).

IV.2.4. Du traitement symptomatique avant consultation

Le paracétamol a été la molécule la plus utilisée (72,76%). Cette large utilisation serait en rapport avec la fréquence des céphalées (74,28%) et des hyperthermies (68,57%) comme motifs de consultation. Diallo et coll., avaient noté que le recours aux antipyrétiques chez les adultes Burkinabè infectés par le VIH était de 36% (**Diallo et coll., 2004**). Une autre explication viendrait du fait que le paracétamol était plus accessible par rapport aux autres molécules antipyrétiques.

IV.2.5. Des motifs de consultation

Il s'est agi pour l'essentiel des céphalées (74,28%) et des hyperthermies (68,57%), des troubles digestifs (62,85%), de la douleur sous toutes ses formes (65,87%), de la fatigue générale (20%) qui sont également les symptômes fréquemment rencontrés au cours de l'infection par le VIH et du traitement antirétroviral (**Brentlinger et coll., 2007 ; Baril et coll., 2004 ; Baril et coll., 2010 ; Mills et coll., 2010**). Cette grande fréquence a été rapportée dans d'autres études (**Diallo et coll., 2004 ; Baldé et coll., 2010**).

IV.2.6. Du délai de consultation

Le délai de consultation a été de 2,11 jours \pm 1,54 (1 à 7 jours) dans notre étude. Nous trouvons ce délai long et risqué d'autant plus que le paludisme simple peut à tout moment évoluer vers le paludisme grave en l'absence de

traitement efficace. Ce même constat avait été fait par Diallo et coll., qui rapportaient un délai moyen avant consultation à l'hôpital 7,5 jours chez des patients séropositifs souffrant de paludisme grave (**Diallo et coll., 20004**). Ceci pourrait être lié à l'accoutumance au symptôme « fièvre » chez les sujets infectés par le VIH et à la forte utilisation du paracétamol pour calmer la fièvre et les céphalées (**Anglaret et coll., 2002 ; Brentlinger et coll., 2007**).

IV.2.7. De la température

Nous avons noté une température moyenne de $37,6^{\circ}\text{C} \pm 0,7$ similaire à celle de Kanya et coll., chez les adultes ougandais qui était de $37,5^{\circ}\text{C} \pm 1,4$ (**Kanya et coll., 2006**). Mais, elle est nettement inférieure à celle observée par Gasasira et coll., chez les enfants Ougandais, laquelle température était de $38,2^{\circ}\text{C} \pm 1,1$ et par Diallo et coll., ($38,9^{\circ}\text{C} \pm 0,4$) chez des patients atteints de paludisme grave (**Diallo et coll., 2004 ; Gasasira et coll., 2008**). L'on a rapporté une utilisation du paracétamol comme antipyrétique dans 72,76% des cas avant consultation, ce qui pourrait justifier le fait que la température ne soit pas si élevée.

IV.2.8. Des aspects parasitologiques.

IV.2.8.1. De l'indice plasmodique et de l'espèce plasmodiale

Sur 102 patients reçus en présence de signes présomptifs du paludisme, 38 ont été positifs à la GE/FS soit un indice plasmodique de 37,25%. Il est supérieur à celui de Nakanjako et coll., de Mills et coll., et de Gasasira et coll., en Ouganda, lequel indice était seulement de 4,5%, 5,7% et 8,66% (**Gasasira et coll., 2008 ; Mills et coll., 2010 ; Nakanjako et coll., 2011**). Mais, cet indice reste nettement inférieur à celui rapporté par French et coll., et Tاتفeng et coll., qui faisaient état de 80,3% et de 88,8% (**French et coll., 2001 ; Tاتفeng et coll., 2007**). Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que le traitement antirétroviral aurait restauré l'immunité vis-à-vis de l'infection palustre (**Viard et coll., 2004**). A la différence de nos patients, ceux de Tاتفeng et coll., étaient

naïfs de TARV, avec une forte proportion de sujets ayant un taux de CD4 < 200 cellules/ μ L (**Tatfeng et coll., 2007**).

Au total, 97% des patients étaient porteurs de *Plasmodium falciparum* contre 3% pour *P. malariae*. Dans deux études ougandaises, tous les patients étaient porteurs de *P. falciparum* (**Mermin et coll., 2006 ; Mills et coll., 2010**). Gasasira et coll., par contre ont retrouvé *P. falciparum* dans 86% des cas, 3% de cas d'infection mixte et dans les autres cas, l'espèce n'a pas été déterminée (**Gasasira et coll., 2008**) ; ce qui confirme la prédominance de *P. falciparum* comme agent responsable du paludisme en Afrique sub-saharienne.

IV.2.8.2. De la parasitémie

La moyenne géométrique de la parasitémie à l'admission, était de 5868 parasites/ μ L chez les PvVIH comparable à celle rapportée par Diallo et coll., à Bobo Dioulasso, de Ouédraogo B, à Ouagadougou, de Laufer et coll., au Malawi et de Gasasira et coll., en Ouganda, qui était respectivement de 4066, 4229, 5447 et de 6810 parasites/ μ L (**Diallo et coll., 2004 ; Gasasira et coll., 2008 ; Laufer et coll., 2007 ; Ouédraogo, 2012**). Mais, cette moyenne reste inférieure à celle de Baldé et coll., en Guinée-Conakry ; de Tatfeng et coll., au Nigeria ; Van Geertruyden et coll., en Zambie, et Kanya et coll., en Ouganda qui était respectivement de 7819 ; 8500 ; 8714 et de 20537 parasites/ μ L (**Kanya et coll., 2006 ; Van Geertruyden et coll., 2006a ; Tatfeng et coll., 2007 ; Baldé et coll., 2010**).

La faible densité parasitaire (1000-10000 parasites/ μ L) est retrouvée chez 54,29% des patients. Dans l'étude de Baldé et coll., la proportion des patients à faible densité parasitaire représentait 73,77% (**Baldé et coll., 2010**).

Nous n'avons pas pu établir une relation entre le stade de l'infection par le VIH et la parasitémie ($p = 0,39$). Or, les résultats de deux études ougandaises faisaient ressortir une élévation proportionnelle de la DP par rapport au stade de l'infection au VIH (**Whitworth et coll., 2000 ; French et coll., 2001**).

De même, il n'existait aucune corrélation entre le taux de CD4 et la parasitémie à l'inclusion ($p = 0,41$). Ce même constat a été fait par Mermin et coll., en Ouganda et par Laufer et coll., au Malawi (**Mermin et coll., 2006 ; Laufer et coll., 2007**). Ceci s'explique par l'impact du traitement antirétroviral sur la réponse immune antipalustre qui limiterait la multiplication du parasite. Pourtant, l'on avait rapporté ailleurs que les sujets séropositifs avaient des DP plus élevées lorsque l'immunodéficience était marquée (**French et coll., 2001 ; Patnaik et coll., 2005 ; Van Geertruyden et coll., 2006a et 2006b**). Toutefois, il faut souligner que, d'une part, 61,8% de nos patients avaient des CD4 > 500 cellules/ μ L, et que, d'autre part, aucun des patients ne présentait cliniquement des signes du SIDA.

La parasitémie n'a pas varié selon le délai de consultation ($p = 0,38$). La même observation avait été faite par Diallo et coll., à Bobo-Dioulasso (**Diallo et coll., 2004**).

Il n'y avait pas non plus de corrélation entre la parasitémie et la température à l'admission du fait certainement de l'utilisation d'antipyrétiques.

IV.2.9. Des aspects thérapeutiques

IV.2.9.1. Du traitement antipaludique

Le traitement dans la présente étude a consisté en l'administration en deux prises quotidiennes d'un comprimé co-formulé d'ASAQ 100 mg/270 mg, pendant trois jours consécutifs. Tous les patients ont effectivement reçu toutes les doses. Ce schéma thérapeutique n'a pas été le même dans une étude conduite à Kampala en Ouganda, par Gasasira et coll., qui ont, par exemple, administré l'AQ (10 mg/kg les deux premiers jours, et 5 mg/kg le 3^{ème} jour) et l'AS (4 mg/kg pendant trois jours) mais en prise unique (**Gasasira et coll., 2008**). Cette différence de schémas thérapeutiques a pu influencer l'efficacité et la tolérance de ces traitements. Le schéma thérapeutique préconisé pour cette co-formulation ASAQ 100 mg/270 mg sous un seul blister de six comprimés chez les sujets de

plus 36 kg est de deux comprimés par jour en prise unique pendant trois jours consécutifs (**OMS, 2011 ; MS, 2010, Maphar Casablanca-Maroc mise à jour novembre 2006**).

IV.2.9.2. Du traitement symptomatique

La molécule la plus utilisée fut le paracétamol du fait que les céphalées et les hyperthermies étaient les motifs de consultation les plus fréquents. En effet, chez tous les patients cette molécule a été prescrite. Ce traitement a certainement influencé la clairance thermique et l'amendement des céphalées. Tous les médicaments prescrits auparavant à certains patients pour des pathologies autres que le paludisme ont été maintenus.

IV.2.10. De l'efficacité thérapeutique

IV.2.10.1. De l'efficacité clinique

Nous n'avons revu aucun de nos patients avant J₇. En effet, aucun épisode de paludisme grave n'est survenu au cours de notre étude. Ce constat a été fait par Laufer et coll., à Blantyre dans l'étude malawite (**Laufer et coll., 2007**). Par contre, Kamya et coll., en Ouganda avaient obtenu un taux d'exclusion de l'ordre de 18% du fait de la survenue des signes de danger ou du paludisme grave (**Kamya et coll., 2006**). Au 1^{er} rendez-vous, aucun patient ne s'était plaint des symptômes qui l'avaient amené en consultation. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les patients ont bénéficié de traitement symptomatique. Mais, ce constat reflète dans son ensemble l'efficacité de la combinaison ASAQ, car les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine sont reconnues capables de soulager rapidement les symptômes (**Davis et coll., 2005**).

La fièvre est un symptôme fréquent chez les séropositifs du fait du virus ou comme effet indésirable de certains ARV (**Anglaret et coll., 2002 ; MS Lettre du Cedim, 2009 ; Baril et coll., 2004 ; Baril et coll., 2010 ; Mills et coll., 2010**), ce signe est aussi présent au cours du paludisme, ce qui a pu influencer

l'appréciation de la clairance thermique. Nous avons obtenu une proportion de patients apyrétiques d'environ 97,8% comparable à celui de **Gasasira et coll.**, en Ouganda qui était de 95,3%.

Comparativement à la combinaison AS-MQ, la proportion de patients apyrétiques observée reste comparable aux proportions de patients observées par Na-Bangchang et coll., en Thaïlande, qui était 93,1% (**Na-Bangchang et coll., 2010**).

IV.2.10.2. De l'efficacité parasitologique

Les dérivés de l'artémisinine sont connus pour entraîner une clairance parasitaire rapide (**Davis et coll., 2005**). L'association ASAQ étant synergique de deux molécules, cela pourrait justifier la rapide élimination des parasites.

A J₇ ; 80 % de nos patients avaient une parasitémie nulle. Ce taux reste inférieur à celui de Gasasira et coll., qui était de 98% (**Gasasira et coll., 2008**). Les moyennes géométriques des DP à l'admission étant très peu différentes dans cette étude, cette différence peut justifier le schéma thérapeutique. En effet, Gasasira et coll., ont administré l'AS à 4mg/kg pendant trois jours consécutifs et l'AQ à 10mg/kg le 1^{er} et le 2^{ème} jour, et enfin 5mg/kg le 3^{ème} jour en prise unique. Nous avons administré une dose journalière de 200 mg d'AS et de 540 mg d'AQ mais en deux prises pendant trois jours. L'artésunate est rapidement transformé en DHA (2 à 5mns), et ce dernier métabolite éliminé au bout de 40 à 60 mns (**Davis et coll., 2005**), ceci pourrait expliquer le fait que nous ayons obtenu des patients à parasitémie toujours positive. A ce propos, 6 des 7 patients parasitémiques à J₇, étaient sous le schéma 2 INTI + 1 INNTI (4 sous le régime AZT/3TC/NVP ; 1 sous d4T/3TC/NVP et 1 sous TDF/FTC/EFV) contre 1 suivant le schéma 2 INTI + 1 IP (AZT/3TC/LPV-r) ($p = 0,91$). Or, les INNTI, en l'occurrence la NVP ou l'EFV sont connus comme étant des inducteurs des cytochromes CYP3A4 et CYP2C8 impliqués dans le métabolisme de l'artésunate (**Svensson et coll., 1999 ; Levien et coll., 2003, Lin, 2006 ; Pelkonen et coll., 2008**), cela a pu entraîner une baisse de la concentration

plasmatique du métabolite actif de l'artésunate (DHA) avec comme conséquence une réduction de la clairance parasitaire (**Li et coll., 2002; Parikh et coll., 2007; Gil et coll., 2007; Adjei et coll., 2008b**). Et donc l'amodiaquine n'a pas éliminé la parasitémie résiduelle (**Parikh et coll., 2007**).

Ouédraogo, à Ouagadougou dans son étude, rapporte que les trois (03) patients à parasitémie positive à J₇ étaient tous sous AZT/3TC/NVP (**Ouédraogo, 2012**). La NVP en activant le CYP3A4, aurait induit une diminution des concentrations plasmatiques de la DHA métabolite actif de l'artémether responsable de la persistance de la parasitémie (**Kerb et coll., 2009**).

Les inhibiteurs de la protéase ont une activité antiplasmodiale. Ils inhibent la croissance des *plasmodiums* mais pas les INNTI pris à 85,7% par nos patients (**Skinner-Adams et coll., 2004; Parikh et coll., 2005; Andrews et coll., 2006; Mishra et coll., 2010; Alfonso et coll., 2011**). Les IP inhibent les plasmepsins impliqués dans la digestion de l'hémoglobine, par ce mécanisme ils bloquent la synthèse des acides nucléiques et de l'ADN parasite, ce qui entraîne une lyse du plasmodium (**Coombs et coll., 2001; Liu et coll., 2005; Parikh et coll., 2005; Savarino et coll., 2005; Moura et coll., 2009**). Ce même constat a été fait par Mermin et coll., en Ouganda, mais contrairement à notre étude, 97% des sujets étaient sous 2 INTI + 1 INNTI (**Mermin et coll., 2006**).

De plus, 5 des 7 patients restés positifs à la GE à J₇, avaient des CD4 compris entre 200-499/ μ L contre 2 avec des CD4 > 500/ μ L ($p = 0,02$). Laufer et coll., ont signalé 83% de recrudescence parasitaire chez les adultes malawites même si cette interaction n'était pas statistiquement significative ($p = 0,52$) (**Laufer et coll., 2007**). Birku et coll., avaient déjà signalé un délai d'élimination parasitaire relativement plus long chez les sujets infectés par le VIH et ce d'autant plus que le taux de CD4 (CD4 < 200/ μ L) était bas (**Birku et coll., 2002**). Des résultats similaires ont été rapportés par deux études zambiennes (**Van Geertruyden et coll., 2006a; Van Geertruyden et coll., 2006b**).

Le taux de guérison à J₂₈ dans notre étude a été de 97% et est comparable à celui Ouédraogo B, de Kanya et coll., qui était respectivement de 94,28% et 96,72%

(Kamya et coll., 2006 ; Ouédraogo, 2012). Un seul patient séropositif est resté parasitémique soit 3%. Cela pourrait être dû à une réinfection plutôt qu'à une recrudescence. Mais, en l'absence de la PCR qui permet par génotypage de différencier les recrudescences des réinfections, nous ne pouvons pas discuter formellement ces résultats. En Ouganda, Gasasira et coll., ont démontré que la combinaison ASAQ était hautement efficace chez les sujets infectés par le VIH **(Gasasira et coll., 2008)**. Adjuik et coll., chez le sujet non infecté par le VIH, ont rapporté des taux de guérison à J₂₈ de l'ordre de 68% au Kenya, 82% au Sénégal et 85% au Gabon **(Adjuik et coll., 2002)**. La combinaison artémether-luméfantrine a donné des taux de guérison 97,3% à J₄₅ à Ndola en Zambie **(Van Geertruyden et coll., 2006a et 2006b)**.

IV.2.10.3. De la tolérance Clinique

Des évènements indésirables mineurs ont été signalés par 85,71% des patients dans la présente étude. Ce résultat est similaire à celui observé par d'autres auteurs **(Gasasira et coll., 2008, Thwing et coll., 2009 ; Adjei et coll., 2008a)**.

Les troubles digestifs représentaient 43,76% des évènements indésirables observés dans notre étude, cette proportion est différente de celle retrouvée par Gasasira et coll., et Adjei et coll., qui était respectivement de 13% et de, 4,3% **(Gasasira et coll., 2008 ; Adjei et coll., 2008a)**. La fatigue (20,84%), les vertiges (8,33%) et les insomnies (6,25%) et la somnolence (6,25%) ont aussi été notés chez nos patients. D'autres évènements indésirables comme les céphalées (6,25%) et la constipation (2,08%) ont été observés au cours de notre, ce même constat a été fait par Kamya en Ouganda **(Kamya et coll., 2006)**. Seulement, 48,27% de ces manifestations ont nécessité un traitement. Il s'agit essentiellement de l'asthénie pour laquelle l'acide ascorbique (vitamine C) a été utilisé, de l'allergie avec cétirizine (Zyrtec®), des céphalées avec le paracétamol et de la constipation avec le Bisacodyl (Skilax®).

Nos patients, traités en ambulatoire, ont pu associer d'autres médicaments qui pourraient avoir induit certains événements indésirables rapportés. Nous n'avons pas pu établir le rapport de causalité entre ces événements indésirables et le médicament de l'étude. Néanmoins, il convient de souligner que des manifestations tels que les troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales), la fièvre, les céphalées en plus de la représentation des signes du paludisme, sont des événements indésirables de certains antirétroviraux (**Baril et coll., 2004, Baril et coll., 2010, MS Lettre Cedim septembre 2009**). Paradoxalement, la plupart des événements qualifiés d'indésirables ont constitué des motifs de consultation. Il est alors difficile d'attribuer la survenue de tous ces événements indésirables à la combinaison ASAQ.

Aucun événement indésirable majeur n'a été notifié comme ce fut le cas ailleurs. Kanya et coll., ont obtenu un taux d'exclusion de 18% devant le développement de signes de danger ou de paludisme grave (**Kanya et coll., 2006**). Deux études conduites chez l'adulte infecté par le VIH mais atteint de paludisme grave à Bobo-Dioulasso et à Conakry, ont rapporté respectivement des taux de décès de l'ordre de 33,3% et 21,95% (**Diallo et coll., 2004 ; Baldé et coll., 2010**).

L'artésunate, à l'instar des autres dérivés de l'artémisinine, est connu pour avoir peu d'effets indésirables cliniques (**Meshnick, 2002 ; Alkadi, 2007**).

L'association AL qui s'est avérée hautement efficace et bien tolérée, pourrait constituer une alternative (**Van Geertruyden et coll., 2006a ; Van Geertruyden et coll., 2006b ;**). A ce propos, une étude a été conduite au Centre Médical Saint Camille à Ouagadougou dans l'objectif d'étudier également cette combinaison chez les PvVIH sous traitement antirétroviral. Elle a permis d'obtenir des taux de guérison de l'ordre 94,28% (**Ouédraogo, 2012**).

Adjuik et coll., (**2002**) ainsi que Adjei et coll., (**2008a**), Bukirwa et coll., (**2006**), Thwing et coll., (**2009**), ont conclu que la combinaison ASAQ était également bien tolérée.

Conclusion

Au terme de la présente étude, nous pouvons conclure que la combinaison ASAQ 100 mg/270 mg est très efficace : elle permet d'obtenir des taux de guérison à J₂₈ supérieur à 95% et ce malgré l'immunodépression et les interactions potentielles entre les ARV et l'ASAQ.

Elle est également bien tolérée car même si 85,71% des patients ont présenté des événements indésirables, ceux-ci étaient d'intensité légère. Seulement, 48,27% des cas ont nécessité un traitement médicamenteux.

Aucun événement indésirable grave n'a été notifié. En outre, nous n'avons pas enregistré de décès pendant la période de l'étude.

Au regard de ces résultats, il s'avère nécessaire de rendre disponibles les ACT dans les structures de prise en charge des PvVIH. Ces résultats confirment le fait que les ACT constituent une véritable option thérapeutique très avantageuse pour l'Afrique où les infections par le plasmodium et le VIH sont les deux problèmes majeurs de santé publique.

La combinaison ASAQ à dose fixe facilite par ailleurs l'adhésion au traitement notamment en ambulatoire.

Toutefois, il est important d'entreprendre des études à grande échelle afin de renforcer la surveillance des manifestations indésirables des ACT chez des groupes spécifiques tels que les enfants et les femmes enceintes.

Suggestions

Au terme de notre étude, nous formulons les suggestions suivantes :

- **Aux responsables du PNLP**

Sensibiliser les prescripteurs à la nécessité de veiller au respect des schémas thérapeutiques des ACT pour la prise en charge du paludisme simple.

- **Aux praticiens**

- ✓ Respecter les schémas thérapeutiques des ACT proposés par le PNLP ;
- ✓ Sensibiliser les populations à la nécessité d'une bonne observance du traitement et aux dangers de l'automédication afin de prévenir l'émergence et la propagation des souches de plasmodium résistantes ;
- ✓ Notifier les effets indésirables des ACT.

- **Aux patients**

- Consulter le plus tôt possible ;
- Eviter l'automédication abusive ;
- Déclarer les effets indésirables observés.

REFERENCES

1. **Achan J, Gasasira AF, Aweeka F, Havlir D, Rosenthal PJ, Kanya MR.** Prophylaxis and treatment of malaria in HIV-infected populations. *Future HIV Ther.* 2008; 2 (5): 453-464.
2. **Adjei GO, Kristensen K, Goka BQ, Hoegberg LCG, Alifrangis M, Rodrigues OP, Kurtzhals JAL.** Effect of concomitant artesunate administration and cytochrome P450C8 polymorphisms on the pharmacokinetics of amodiaquine in Ghanaian children with uncomplicated malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008; 52 (12): 4400–4406.
3. **Adjei GO, Kurtzhals JAL, Rodrigues OP, Alifrangis M, Hoegberg LCG, Kitcher E D, Badoe EV, Lamptey R, Goka BQ.** Amodiaquine-artesunate *versus* artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. *Malaria Journal* 2008, 7:127. *Doi:* 10.1186/1475-2875-7-127.
4. **Adjuik M, Agnamey P, Babiker A, Borrmann S, Brasseur P, Cisse M, Cobelens F, Diallo S, Faucher JF, Garner P, Gikunda S, Kremsner PG, Krishna S, Lell B, Loolpapit M, Matsiegui P-B, Missinou MA, Mwanza J, Ntoumi F, Olliaro P, Osimbo P, Rezbach P, Some E, Taylor WRJ.** Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1365–1372.
5. **Adonis-Koffy L.** Bénéfice de l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans l'accès palustre simple pour la prévention de l'anémie sévère d'origine palustre de l'enfant. *Med Trop* 2008 ; 68 : 545-548.
6. **Agarwal A, Guindo A, Cissoko Y, Taylor JG, Coulibaly D, Koné A, Kayentao A, Djimde A, Plowe CV, Doumbo O, Wellems TE, Diallo D.** Hemoglobin C associated with protection from severe malaria in the

Dogon of Mali, a West African population with a low prevalence of hemoglobin S. *Blood* 2000; 96 (7): 2358-2363.

7. **Akinyede A, Akintowa A, Okany C, Awodele O, Olayemi SO, Dolapo DC, Adeyinka A, Yusuf A.** Knowledge, treatment seeking and preventive practices in respect of malaria patients with HIV attending Lagos University Teaching Hospital, Nigeria. *Tanzania Journal of Health Research* 2011; 13 (4): 1-11. doi: <http://dx.doi.org/10.4314/thrb.v13i4.6>.
8. **Alfonso Y, Monzote L.** HIV Protease Inhibitors: Effect on the opportunistic protozoan parasites. *The Open Medicinal Chemistry Journal*, 2011, 5, 40-50.
9. **Alkadi HO.** Antimalarial Drug Toxicity: A Review. *Chemotherapy* 2007; 53: 385-391.
10. **Aloni NM, Nsangu M, Kunuanunua T, Kadima TB, Muanda TF.** Haemolytic crisis of blackwater fever following artemether-lumefantrine intake. *Bull Soc Pathol Exot* 2010; 103 (5): 296-298.
11. **Amaratunga C, Lopera-Mesa TM, Brittain NJ, Cholera R, Arie T, Fujioka H, Keefer JR, Fairhurst RM.** A role for fetal hemoglobin and maternal immune IgG in infant resistance to *Plasmodium falciparum* malaria. *PLoS ONE* 2011; 6(4): e14798. doi:10.1371/journal.pone.0014798.
12. **Ambroise-Thomas P.** Physiopathologie. Réceptivité, résistance innée : in Paludisme. *Ellipses/AUPELF, Paris, 1991.240p* : 60-65.
13. **Andrews KT, Fairlie DP, Madala PK, Ray J, Wyatt DM, Hilton PM, Melville LA, Beattie L, Gardiner DL, Reid RC, Stoermer MJ, Skinner-Adams T, Berry C, McCarthy JS, 2006.** Potencies of human immunodeficiency virus protease inhibitors *in vitro* against *Plasmodium falciparum* and *in vivo* against murine malaria. *Antimicrob Agents and Chemother* 2006; 50(2): 639-648.
14. **Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Bonard D, Touré S, Combe P, Ouassa T, Menan H, N'Dri-Yoman T, Dabis F, Salomon R.** Causes

- and empirical treatment of fever in HIV-infected adult outpatients, Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2002; 16 (6): 909-918.
15. **Anglaret X, Mortier E.** Maladies infectieuses, *éditions ESTEM, édition Med-Line, 1994. ISBN: 2-909455-19-x, ISBN: 2-908763-16-8.*
 16. **Artavanis-Tsakonas K, Tongren JE, Riley EM.** The war between the malaria parasite and the immune system: immunity, immunoregulation and immunopathology. *Clin Exp Immunol* 2003; 133 :145–152.
 17. **Ayoub A, Badaut C, Kfutwah A, Cannou C, Juillerat A, Gangnard S, Behr C, Mercereau-Puijalon O, Bentley GA, Barré-Sinoussi F, Menu E.** Specific stimulation of HIV-1 replication in human placental trophoblasts by an antigen of *Plasmodium falciparum*. *AIDS* 2008; 22:785–789.
 18. **Baldé I, Camara A, Baldé O, Magassouba N’F, Bah MS, Makanéra A, Gamy EP.** Paludisme et infection à VIH : aspects cliniques et biologiques à Conakry (Guinée). *Med. Trop* 2010 ; 70 (4) : 349-352.
 19. **Bani-Sadr F.** Traitements antirétroviraux *in* Maladies infectieuses1. Perronne C. © *Groupe Liaisons SA, 1999 ; 406p : 171-174.*
 20. **Baril JG, Junod P.** Les effets indésirables des traitements antiviraux sont-ils importants? *Le Médecin du Québec* 2004; 39 (1) : 65-77.
 21. **Baril JG, Rouleau D, Côté P, Courchesne M, Fortin C, Gauthier J, Gourde D, Higgins N, Lalonde R, Lapointe N, Marcotte S, Matte MF, Routy JP, Roux S, Sheehan N, Therrien R, Trottier B.** La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH. Guide pour les professionnels de la santé du Québec. Santé et Services sociaux Québec. Gouvernement du Québec août 2010.
 22. **BARRO M.** Etude randomisée, ouverte de l’efficacité et de la tolérance de l’association Amodiaquine + Sulfalène-Pyriméthamine comparée à l’Artémether-Luméfántrine dans le traitement du paludisme

non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Bobo-Dioulasso. *Thèse Méd.* 2007, Ouagadougou Burkina Faso.

23. **Birku Y, Mekonnen E, Bjorkman A, Wolday D.** Delayed clearance of *Plasmodium falciparum* in patients with human immunodeficiency virus co-infection treated with artemisinin. *Ethiop Med J* 2002; 40 (Suppl 1):17–26.
24. **Bousema JT, Schneider P, Gouagna LC, Drakeley CJ, Tostmann A, Houben R, Githure JI, Ord R, Sutherland CJ, Omar SA, Sauerwein RW.** Moderate effect of artemisinin-based combination therapy on transmission of *Plasmodium falciparum*. *J Infect Dis* 2006; 193: 1151-1159.
25. **Brentlinger PE, Behrens CB, Kublin JG.** Challenges in the prevention, diagnosis, and treatment of malaria in Human Immunodeficiency Virus Infected adults in Sub-Saharan Africa. *Arch Intern Med.* 2007; 167 (17) :1827-1836.
26. **Bruneel F, Gachot B, Wolff M, Régnier B, Danis M, Vachon F, the Corresponding Group.** Resurgence of blackwater fever in long-term European expatriates in Africa: report of 21 cases and review. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1133–1140.
27. **Brunet JB.** Epidémiologie et transmission du VIH *in: Le praticien face au sida. Kernbaum S. 2^{ème} édition Médecine-Sciences ©Flammarion, Paris 1996, 359p : 17-20.*
28. **Burkiwa H, Yeka A, Kanya MR, Talisuna A, Banek K, Bakyaite N, Rwakimari JB, Rosenthal PJ, Wabwire-Mangen F, Dorsey G, Staedke SG.** Artemisinin combination therapies for treatment of uncomplicated malaria in Uganda. *PloS clinical trials* 2006; 1(1): e7. DOI:10.1371/journal.pctr.0010007.
29. **Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayanja-Kizza H, Merry C, Colebunders B, Van Geertruyden JP.** Update on the efficacy, effectiveness and safety of artemether-lumefantrine combination therapy

for treatment of uncomplicated malaria. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010; 6: 11–20.

30. **Camus D.** La réponse immune de l'hôte et l'adaptation du parasite : in Paludisme. *Ellipses/AUPELF, Paris, 1991.240p* : 66-71.
31. **Carter M.** Les médicaments anti-VIH. 1^{ère} édition Française 2010; 68p.
32. **Cassuto J.-P, Pesce A, Quaranta J.-F.** Sida et infection par le VIH 3^{ème} édition. © Masson, Paris, 1989, 1996;288p.
33. **Chalwe V, Van Geertruyden JP, Mukwamataba D, Menten J, Kamalamba J, Mulenga M, D'Alessandro U.** Increased risk for severe malaria in HIV-1 infected adults, Zambia. *Emerging Infectious Diseases* May 2009; 15 (5): 749-755.
34. **Charmot G.** Protocoles thérapeutiques : in Paludisme. *Ellipses/AUPELF, Paris, 1991.240p* : 168-178.
35. **Cohen C, Karstaedt A, Frean J, Thomas J, Govender N, Prentice E, Dini L, Galpin J, Crewe-Brown H.** Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1631-1637.
36. **Coombs GH, Goldberg DE, Klemba M, Berry C, Kay J, Mottram JC.** Aspartic proteases of *Plasmodium falciparum* and other parasitic protozoa as drug targets. *Trends Parasitol* 2001; 17:532–537.
37. **Corbett EL, Steketee RW, Ter Kuile FO, Latif AS, Kamali A, Hayes RJ.** HIV-1/AIDS and the control of other infectious diseases in Africa. *Lancet* 2002; 359: 2177-2187.
38. **Cox SE, Staalsoe T, Arthur P, Bulmer JN, Tagbor H, Hviid L, Frost C, Riley EM, Kirkwood BR.** Maternal vitamin A supplementation and immunity to malaria in pregnancy in Ghanaian primigravids. *Tropical Medicine and International Health, December 2005; 10 (12): 1286–1297.*
39. **Cuadros DF, Branscum AJ, Crowley PH.** HIV/malaria co-infection: effects of malaria on the prevalence of HIV in East Sub-

Saharan Africa. *International Journal of Epidemiology* 2011;1–9.
doi:10.1093/ije/dyq256.

40. **Cui L, Su X-Z.** Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009 October ; 7(8): 999–1013.
41. **Danis M.** Médicaments antipaludiques : *in* Paludisme. *Ellipses/AUPELF, Paris, 1991.240p: 131-145.*
42. **Dariosecq JM, Taburet AM, Giard PM.** Infection VIH: Mémento thérapeutique. Ed. Doin 2004.
43. **Davis TME, Karunajeewa HA, Ilett KF.** Artemisinin-based combination therapies for uncomplicated malaria. *MJA* 2005; 182 (4): 181–185.
44. **DIALLO AH, KI-ZERBO G, SAWADOGO AB, GUIGUEMDE TR.** Paludisme grave et infection à VIH chez l'adulte à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Méd. Trop.*2004 ; 64 : 345-350.
45. **Falade C, Manyando C.** Safety profile of Coartem®: the evidence base. *Malaria Journal* 2009; 8 (Suppl 1): S6 *doi: 10.1186/1475-2875-8-S1-S6.*
46. **Faye B, Ndiaye JL, Ndiaye D, Dieng Y, Faye O, Gaye O.** Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Malaria Journal* 2007; 6: 80. *Doi: 10.1186/1475-2875-6-80.*
47. **Flateau C, Le Loup G, Pialoux G.** Consequences of HIV-1 infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 541-556.
48. **French N, Nakiyingi J, Lugada ES, Watera C, Whitworth JA, Gilks CF.** Increasing rates of malarial fever with deteriorating immune status in HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* 2001; 15: 899–906.
49. **Froebel K, Howard W, Schafer JR, Howie F, Whitworth J, Kaleebu P, Brown AL, Riley E.** Activation by malaria antigens renders

mononuclear cells susceptible to HIV infection and re-activates replication of endogenous HIV in cells from HIV-infected adults. *Parasite Immunology* 2004; 26:213-217.

50. **Gasasira AF, Kanya MR, Achan J, Mebrahtu T, Kalyango JN, Ruel T, Charlebois E, Staedke SG, Kekitiinwa A, Rosenthal PJ, Havlir D, Dorsey G.** High risk of neutropenia in HIV-infected children following treatment with artesunate plus amodiaquine for uncomplicated malaria in Uganda. *Clin Infect Dis* 2008; 46:985–991.
51. **Gentilini M.** Médecine Tropicale. 5^{ème} édition : Flammarion science médecine ; 1993, p928 : 91-122.
52. **German P, Greenhouse B, Coates C, Dorsey G, Rosenthal PJ, Charlebois E, Lindegardh N, Havlir D, Aweeka FT.** Hepatotoxicity due to a drug interaction between Amodiaquine plus Artesunate and Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2007; 44:889–891.
53. **German P, Parikh S, Lawrence J, Dorsey G, Rosenthal PJ, Havlir D, Charlebois E, Hanpithakpong W, Lindegardh N, Aweeka FT.** Lopinavir/ritonavir affects PK exposure of Artemether/Lumefantrine in HIV-uninfected healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51 (4):424-429.
54. **Gil JP, Berglund EG.** CYP2C8 and antimalaria drugs efficacy. *Pharmacogenomics* 2007; 8 (2): 187-198.
55. **Greenberg AL, Nsa W, Ryder RW, Medi M, Nzeza M, Kitadi N, Baangi M, Malanda N, Davachi F, Hassig SE.** *Plasmodium falciparum* malaria and perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection in Kinshasa, Zaïre. A prospective, longitudinal cohort study of 587 children. *N Engl J Med* 1991; 325: 105-109.
56. **Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat M, Gilks CF.** HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS* 2004, 18 (3):547–554.

57. **Guthmann JP, Cohuet S, Rigutto C, Fortes F, Saraiva N, Kiguli J, Kyomuhendo J, Francis M, Noël F, Mulemba M, Balkan S.** High efficacy of two artemisinin-based combinations (artesunate + amodiaquine and artemether + lumefantrine) in Caala, central Angola. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75 (1): 143–145.
58. **He Z, Chen L, You J, Qin L, Chen X.** *In vitro* interactions between antiretroviral protease inhibitors and artemisinin endoperoxides against *Plasmodium falciparum*. *International J of Antimicrobial Agents* 2010; 35: 191-193.
59. **He Z, Qin L, Chen L, Peng N, You J, Chen X.** Synergy of Human Immunodeficiency Virus protease inhibitors with chloroquine against *Plasmodium falciparum in vitro* and *Plasmodium chabaudi in vivo*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008; 52 (7): 2653–2656.
60. **Hill AVS, Allsopp CEM, Kwiatkowski D, Anstey NM, Twumasi P, Rowe PA, Bennett S, Brewster D, McMichael AJ, Greenwood BM.** Common West HLA antigens associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991; 352:595-600.
61. **Hochman S, Kim K.** The impact of HIV and malaria coinfection: what is known and suggested venues for further study. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. Tanowitz H. B., (ed) Hindawi Publishing Corporation, New York, 10, 1155. Vol.2009 Article ID 617954, 8 pages. doi:10.1155/2009/617954.
62. **Hoffman IF, Jere CS, Taylor TE, Munthali P, Dyer JR, Wirima JJ, Rogerson SJ, Kumwenda N, Eron JJ, Fiscus SA, Chakraborty H, Taha TE, Cohen MS, Molyneux ME.** The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on HIV-1 RNA blood plasma concentration. *AIDS* 1999, 13:487–494.
63. **Idemyor V.** Human Immunodeficiency Virus (HIV) and malaria interaction in Sub-Saharan Africa: the collision of two titans. *HIV Clin Trials* 2007; 8(4):246–253.

64. **Infectiologie- Pharmacie, Préparation de l'internat, Enseignement post universitaire Tome5-Collection le moniteur-Internat ISBN : 2-910228-07-x ; 1995.**
65. **Kamya MR, Gasasira AF, Achan J, Mebrahtu T, Ruel T, Kekitiinwa A, Charlebois ED, Rosenthal PJ, Havlir D, Dorsey G 2007b.** Effects of trimethoprim-sulfamethoxazole and insecticide-treated bednets on malaria among HIV-infected Uganda children. *AIDS 2007b; 21: 2059-2066.*
66. **Kamya MR, Gasasira AF, Yeka A, Bakyaaita N, Nsobya SL, Francis D, Rosenthal PJ, Dorsey G, Havlir D.** Effect of HIV-1 infection on antimalarial treatment outcomes in Uganda: a population-based study. *J Infect Dis 2006; 193:9–15.*
67. **Kamya MR, Yeka A, Burkiwa H, Lugemwa M, Rwakimari JB, Staedke SG, Talisuna AO, Greenhouse B, Nosten F, Rosenthal PJ, Wabwire-Mangen F, Dorsey G 2007a.** Artemether-Lumefantrine versus Dihydroartemisinin-Piperaquine for treatment of malaria: a randomized trial. *PloS Clin Trials 2007; 2 (5):e20. Doi:10.1371/journal.pctr.0020020*
68. **Karema C, Fanello CI, van Overmeir C, van Geertruyden JP, van Doren W, Ngamije D, D'Alessandro U.** Safety and efficacy of dihydroartemisinin/piperaquine (Artekin) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Rwandan children. *Trans R Soc Trop Med Hyg 2006 (100): 1105–1111.*
69. **Kashamuka M, Nzila N, Mussey L, Lubaki N, Quinn TC, Bollinger R, Kumar N.** Analysis of anti-malaria immune response during Human Immunodeficiency Virus infection in adults in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. *Am. J. Trop. Med. Hyg 2003; 68(3): 376–378.*

70. **KAYO B.** Co-infection paludisme et VIH/SIDA dans les services de médecine interne et des maladies infectieuses de l'Hôpital National du point „G“. *Thèse Méd. 2004; 98p. Bamako Mali.*
71. **Kerb R, Fux R, Mörike K, Kremsner PG, Gil JP, Gleiter CH, Schwab M.** Pharmacogenetics of antimalarial drugs: effect on metabolism and transport. *Lancet Infect Dis 2009; 9: 760–774.*
72. **Kernbaum S.** Antiprotéases *in* Le praticien face au sida. *Kernbaum S. 2^{ème} édition Médecine-Sciences©Flammarion 1996; 359p: 265-267.*
73. **Khoo S, Back D, Winstanley P.** The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS 2005, 19: 995-1005.*
74. **Kremsner PG, Taylor T, Issifou S, Kombila M, Chimalizeni Y, Kawaza K, Akotet MKB, Duscha M, Mordmüller B, Kösters K, Humberg A, Miller RS, Weina P, Duparc S, Möhrle J, Kun JFJ, Planche T, Teja-Isavadharm P, Simpson JA, Köhler C, Krishna S.** A simplified intravenous artesunate regimen for severe malaria. *The Journal of Infectious Diseases 2012; 205:312–319.*
75. **Krishna S, Uhlemann AC, Haynes RK.** Artemisinins: mechanisms of action and potential for resistance. *Drug Resistance Updates 2004 ; 7 : 233–244.*
76. **Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, Miller WC, Hoffman IF, Chimbiya N, Pendame R, Taylor TE, Molyneux ME.** Effect of *Plasmodium falciparum* malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet 2005; 365: 233–240.*
77. **Kyabayinze DJ, Tibenderana JK, Odong GW, Rwakimari JB, Counihan H.** Operational accuracy and comparative persistent antigenicity of HRP2 rapid diagnostic tests for *Plasmodium falciparum* malaria in a hyperendemic region of Uganda. *Malaria Journal 2008; 7:221. Doi:10.1186/1475-2875-7-221.*

78. **Lagier G.** Présentation des données en pharmacovigilance et les bases de décision. *Rev. Méd. Interne, 1986 ; Spécial : 41-44.*
79. **Laufer MK, Van Oosterhout JJG, Thesing PC, Thumba F, Zijlstra EE, Graham SM, Taylor TE, Plowe CV.** Impact of HIV-associated immunosuppression on malaria infection and disease in Malawi. *J Infect Dis 2006; 193:872–878.*
80. **Laufer MK, Van Oosterhout Joep JG, Thesing PC, Dzinjalama FK, His T, Beraho L, Graham SM, Taylor TE, Plowe CV.** Malaria treatment efficacy among people living with HIV: the role of host and parasite factors. *Am. J. Trop. Med. Hyg 2007; 4: 627–632.*
81. **Lawn SD, Butera ST, Folks TM.** Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Microbiol Rev 2001; 14 (4): 753-777.*
82. **Le Bras J, Basco LK.** Chimio-Résistance des Plasmodiums : *in* Paludisme. *Ellipses/AUPELF, Paris, 1991.240p : 147-167.*
83. **Lebrun-Vignes B.** La pharmacovigilance en 2004 : pour qui, pourquoi, comment? *La revue de médecine interne 2004 ; 25 (25) : 487–489.*
84. **Le Hesran JY.** Les particularités du paludisme chez l'enfant. *Med Trop 2000 ; 60 (1) : 92-98.*
85. **Levien TL, Baker DE.** Cytochrome P450 drug interactions. *Pharmacist's Letter / Prescriber's Letter Last Updated May 2003 ; Detail-Document #150400: page 1-4.*
86. **Lewis SJ, Davidson RN, Ross EJ, Hall AP.** severity of imported falciparum malaria: effect of taking antimalarial prophylaxis. *Br Med J 1992; 305:741-743.*
87. **Li XQ, Bjorkman A, Andersson TB, Ridderstrom M, Masimirembwa CM.** Amodiaquine clearance and its metabolism to n-desethylamodiaquine is mediated by CYP2C8: a new high affinity and

turnover enzyme- specific probe substrate. *J Pharmacol Experimental Ther* 2002; 300:399–407.

88. **Liao F.** Discovery of Artemisinin (Qinghaosu). *Molecules* 2009; 14: 5362-5366.
89. **Lin JH.** CYP induction-mediated drug interactions: *in vitro* assessment and clinical implications. *Pharmaceutical Research* 2006; 23 (6): 1089-1116.
90. **Liu J, Gluzman IY, Drew ME, Goldberg DE.** The role of *Plasmodium falciparum* food vacuole plasmepsins. *J. Biol. Chem.*2005; 280 (2): 1432–1437.
91. **Malvy D, Djossou F, Thiébaud R, Lebras M.** Plasmodies-Malaria: Formes cliniques, diagnostic *in Encycl. Méd Chir. Maladies infectieuses* 2000 ; 8-507-A-20 : 16p.
92. **Maphar Casablanca-Maroc.** Artésunate-Amodiaquine Winthrop® 100 mg/270 mg. Date de révision de la notice: novembre 2006.
93. **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 et maladies infectieuses* 2010; 40 :256-267.
94. **Mermin J, Ekwaru JP, Liechty CA, Were W, Downing R, Ransom R, Paul Weidle, Lule J, Coutinho A, Solberg P.** Effect of co-trimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1256–1261.
95. **Meshnick SR, Taylor TE, Kamchonwongpaisan S.** Artemisinin and the antimalarial endoperoxides: from herbal remedy to targeted chemotherapy. *Microbiological Reviews* 1996; 60 (2): 301-315.
96. **Meshnick SR.** Artemisinin: mechanisms of action, resistance and toxicity. *Int. J for Parasitology* 2002; 32: 1655-1660.

97. **Meshnick SR.** The mode of action of antimalarial endoperoxides. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88 (Supplement 1): 31-32.
98. **Mills LA, Kagaayi J, Nakigozi G, Galiwango RM, Ouma J, Shott JP, Ssempijja V, Gray RH, Wawer MJ, Serwadda D, Quinn TC, Reynolds SJ.** Utility of a point-of-care malaria rapid diagnostic test for excluding malaria as the cause of fever among HIV-positive adults in rural Rakai, Uganda. *Am.J.Trop.Med.Hyg* 2010; 82 (1): 145-147.
99. **Ministère de la santé (BF).** Guide récapitulatif des antirétroviraux (ARV) in La lettre du CEDIM 14^{ème} année vol.12 n°41, septembre 2009.
100. **Ministère de la santé (Burkina Faso).** Directives nationales pour la prise en charge du paludisme dans les formations sanitaires du Burkina Faso, *Version de Février 2010.*
101. **Ministère de la santé (Burkina Faso).** Normes et protocoles de prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH au Burkina Faso, 3^{ème} édition, février 2009.
102. **Ministère de la santé (Burkina Faso).** Annuaire statistique 2009, *Mai 2010.*
103. **Ministère de la santé (Burkina Faso).** Plan d'action 2007 du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), *Janvier 2007.*
104. **Mishra LC, Bhattacharya A, Sharma M, Bhasin VK.** HIV proteases inhibitors, indinavir or nelfinavir, augment antimalarial action of artemisinin *in vitro.* *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82 (1): 148-150.
105. **Modiano D, Bancone G, Ciminelli BM, Pompei F, Blot I, Simpore J, Modiano G.** Haemoglobin S and haemoglobin C : „quick but costly“ versus „slow but gratis“ genetic adaptations to *Plasmodium falciparum* malaria. *Human Molecular Genetics* 2008; 17 (6): 789-799.
106. **Modiano D, Luoni G, Petrarca V, Sirima BS, De Luca M, Simpore J, Coluzzi M, Bodmer GJ, Modiano G 2001c.** HLA class I in three West African ethnic groups: genetic distances from sub-Saharan and Caucasoid populations. *Tissue Antigens* 2001Dec; 57: 128-137.

107. **Modiano D, Luoni G, Sirima BS, Lanfrancotti A, Petrarca V, Cruciani F, Simporé J, Ciminelli BM, Foglietta E, Grisanti P, Bianco I, Modiano G, Coluzzi M 2001a.** The lower susceptibility to *Plasmodium falciparum* malaria of Fulani Burkina Faso (West Africa) is associated with low frequencies of classic malaria-resistance genes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001 Mar-Apr; 95 (2): 149-152.
108. **Modiano D, Luoni G, Sirima BS, Simporé J, Verra F and Konaté A, Rastrelli E, Olivieri A, Calissano C, Paganotti GM, D'Urbano L, Sanou I, Sawadogo A, Modiano G, Coluzzi M 2001b.** Haemoglobin C protects against clinical *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2001, Nov15; 414 (6861): 305-308.
109. **Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H.** La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux : intérêt, fonctionnement et méthodes. *Revue du Rhumatisme* 2006 (73) : 1021–1024.
110. **Montastruc JL, Bagheri H, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C.** Nouvelles méthodes d'étude du risque médicamenteux : l'expérience du centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance. *Bull Acad Natl Med* 2005; 189 : 493–505.
111. **Moody A.** Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15 (1): 66-78.
112. **Mouchet J, Baudon D, Carnevale P.** Moyens de lutte et stratégie : in Paludisme. *Ellipses/AUPELF, Paris, 1991.240p* : 198-227.
113. **Mouchet J, Carnevale P.** Les vecteurs et la transmission : in Paludisme. *Ellipses/AUPELF, Paris, 1991.240p* : 35-59.
114. **Moura PA, Dame JB, Fidock DA.** Role of *Plasmodium falciparum* digestive vacuole Plasmepsins in the specificity and antimalarial mode of action of Cysteine and Aspartic Protease Inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; 52 (12): 4968–4978.

115. **Murray CK, Gasser Jr RA, Magill AJ, Miller RS.** Update on rapid diagnostic testing for malaria. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21 (1): 97–110.
116. **Mwapasa V, Rogerson SJ, Molyneux ME, Abrams ET, Kamwendo DD, Lema VM, Tadesse E, Chaluluka E, Wilson PE, Meshnick SR.** The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on peripheral and placental HIV-1 RNA concentrations in pregnant Malawian women. *AIDS* 2004, 18:1051–1059.
117. **Na-Bangchang K, Ruengweerayut R, Mahamad P, Ruengweerayut K, Chaijaroenkul W.** Declining in efficacy of a three-day combination regimen of mefloquine-artesunate in a multi-drug resistance area along the Thai-Myanmar border. *Malaria Journal* 2010, 9:273. Doi: 10.1186/1475-2875-9-273.
118. **Nagel RL, Labie D.** La résistance innée au paludisme due aux anomalies de l'hémoglobine. *Hématologie* 2002 ; 8 (6) :405-413.
119. **Nakanjako D, Kiragga AN, Barbara Castelnovo B, Kyabayinze DJ, Kanya MR.** Low prevalence of *Plasmodium falciparum* antigenaemia among asymptomatic HAART treated adults in an urban cohort in Uganda. *Malaria Journal* 2011, 10:66. doi:10.1186/1475-2875-10-66.
120. **Nathoo S, Serghides L, Kain KC.** Effect of HIV-1 antiretroviral drugs on cytoadherence and phagocytic clearance of *Plasmodium falciparum*-parasitised erythrocytes. *Lancet* 2003; 362 : 1039–1041.
121. **Nguyen-Dinh P, Greenberg AE, Mann JM, Kabote N, Francis H, Colebunders RL, Huong AY, Quinn TC, Davachi F, Lyamba B, Kalemba K, Embonga B.** Absence of association between *Plasmodium falciparum* malaria and human immunodeficiency virus infection in children in Kinshasa, Zaire. *Bulletin of the World Health Organization (WHO)* 1987; 65 (5): 607-613.

122. **Nosten F, Van Vugt M, Price R, Luxemburger C, Thway KL, Brockman A, McGready R, Ter Kuile FO, Looareesuwan S, White NJ.** Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet* 2000 Jul 22; 356 (9226): 297-302.
123. **Nosten F, White NJ.** Artemisinin-Based Combination Treatment of Falciparum Malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2007; 77(Suppl 6): 181–192.
124. **O’Neill PM, Barton VE, Ward SA.** The molecular mechanism of action of artemisinin-The debate continues. *Molecules* 2010; 15: 1705-1721.
125. **Ogbonnaya OK, Chika UE, Michael UC, Chioma EA, Achunike AP.** Efficacy of artesunate-amodiaquine combination therapy for uncomplicated malaria in patients in South-Eastern Nigeria. *The Journal of Applied Research* 2010; 10 (1): 17-23.
126. **Okereke CS.** Management of HIV-infected pregnant patients in malaria-endemic areas: therapeutic and safety considerations in concomitant use of antiretroviral and antimalarial agents. *Clinical Therapeutic* 1999; 21 (9): 1456-1496.
127. **Olliaro P.** Disease and drug interactions: treating malaria with artesunate plus amodiaquine in patients also receiving treatment for Concomitant HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46:992–993.
128. **OMS, 2000.** Severe falciparum malaria. Communicable disease cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000; 94(Supply1): 1-90.
129. **OMS, 2005a.** Paludisme et VIH : interactions et répercussions sur les politiques de santé publique : rapport d’une consultation technique, Genève, Suisse, 23-25 juin 2004.
130. **OMS, 2005b.** Le point sur les progrès de la politique des médicaments antipaludiques : Les Associations Thérapeutiques à base d’Artémisinine (ACT). *Mise à jour novembre 2005.*

131. **OMS, 2011.** Directives pour le traitement du paludisme. *Deuxième édition. ISBN 978 92 4 254792 4 (Classification NLM : WC 770) (219 pages).*
132. **Oshikoya KA.** Adverse event monitoring of artemisinin combination therapy in Nigeria: the challenges and limitations of the study. *WAJM 2010; 29 (4): 221-224.*
133. **Ouédraogo B.** Etude de l'efficacité et de la tolérance de la combinaison antipaludique artémether-luméfántrine chez des patients sous traitement antirétroviral au Centre Médical Saint Camille de Ouagadougou. *Thèse de Pharmacie en cours à Saint Camille, Ouagadougou.*
134. **Pandey AV, Tekwani BL, Singh RL, Chauhan VS.** Artemisinin, an endoperoxide antimalarial, disrupts the hemoglobin catabolism and heme detoxification systems in malarial parasite. *The Journal of Biological Chemistry 1999; 274 (27): 19383-19388.*
135. **Parikh S, Gut J, Istvan E, Goldberg DE, Havlir DV, Rosenthal PJ.** Antimalarial activity of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2983–2985.*
136. **Parikh S, Ouedraogo JB, Goldstein JA, Rosenthal PJ, Kroetz DL.** Amodiaquine metabolism is impaired by common polymorphisms in CYP2C8: implications for malaria treatment in Africa. *Clin Pharmacol Ther 2007; 82: 197-203.*
137. **Patnaik P, Jere CS, Miller WC, Hoffman IF, Wirima J, Pendame R, Meshnick SR, Taylor TE, Molyneux ME, Kublin JG:** Effects of HIV-1 serostatus, HIV-1 RNA concentration, and CD4 cell count on the incidence of malaria infection in a cohort of adults in rural Malawi. *J Infect Dis 2005, 192:984-991.*

138. **Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H.** Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol* 2008; 82: 667–715.
139. **Pham PA, Flexner C.** Emerging antiretroviral drugs interactions. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 235-239.
140. **Piscitelli SC, Gallicano KD.** Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344 (13): 984-996.
141. **Pisell TL, Hoffman IF, Jere CS, Ballard SB, Molyneux ME, Butera ST, Lawn SD.** Immune activation and induction of HIV-1 replication within CD14 macrophages during acute *Plasmodium falciparum* malaria co-infection. *AIDS* 2002; 16:1503-1509.
142. **Potchoo Y, Tchamdja K, Balogou A, Pitche VP, Guissou IP, Kassang EK.** Knowledge and adherence to antiretroviral therapy among adult people living with HIV/AIDS treated in the health care centers of the association “Espoir Vie Togo” in Togo, West Africa. *BMC Clinical Pharmacology* 2010, 10: 11.
143. **Pradines B, Vial H, Olliaro P.** Prophylaxie et traitement du paludisme : problèmes, récents développements et perspectives. . *Med Trop* 2003 ; 63 (1) :79-98.
144. **Rayne F, Vendeville A, Anne Bonhoure A, Beaumelle B.** The ability of Chloroquine to prevent Tat-induced Cytokine secretion by monocytes is implicated in its *in vivo* anti-Human Immunodeficiency Virus type 1 activity. *Journal of Virology* 2004; 78 (21): 12054–12057.
145. **Rénia L, Potter SM.** Co-infection of malaria with HIV: an immunological perspective. *Parasite Immunology* 2006; 28: 589-595.
146. **Richard-Lenoble D, Lagardère B.** Le paludisme et l'enfant : *in* Paludisme. *Ellipses/AUPELF, Paris, 1991.240p* : 100-108.
147. **Ripert C, Pajot F-X, Vincendeau P, Esquerdo Gomez F.** Epidémiologie des maladies parasitaires-Tome 1-Protozooses. *Editions*

148. **Roetynck S, Baratin M, Vivier E, Ugolini S.** Cellules *natural killer* et immunité innée contre le paludisme. *Médecine/Sciences* 2006 ; 22 : 739-744.
149. **Rogier C, Henry MC, Trape JF.** Evaluation épidémiologique du paludisme en zone d'endémie. *Med Trop* 2009; 69 : 123-142.
150. **Rogier C.** Paludisme de l'enfant en zone d'endémie : épidémiologie, acquisition d'une immunité et stratégies de lutte. *Med Trop* 2003; 63 : 449-464.
151. **Rogerson SJ, Wijesinghe RS, Meshnick SR.** Host immunity as a determinant of treatment outcome in *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 51–59.
152. **Savarino A, Cauda R, Cassone A.** Aspartic proteases of *Plasmodium falciparum* as the target of HIV-1 protease inhibitors. *J. Infect. Dis.* 2005; 191: 1381–1383.
153. **Sayang C, Soula G, Tahar R, Basco LK, Gazin P, Moyou-Somo R, Delmont J.** Use of a Histidine-Rich Protein 2-Based Rapid Diagnostic Test for Malaria by Health Personnel during Routine Consultation of Febrile Outpatients in a Peripheral Health Facility in Yaoundé, Cameroon. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2009; 81 (2): 343-347.
154. **Serghides L, Kain KC.** Mechanism of protection induced by vitamin A in falciparum malaria. *Lancet* 2002; 359: 1404–1406.
155. **Shah SN, Smith EE, Obonyo CO, Kain KC, Bloland PB, Slutsker L, Hamel MJ.** HIV immunosuppression and antimalarial efficacy: sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated malaria in HIV-infected adults in Siaya, Kenya. *J Infect Dis* 2006; 194:1519–1528.
156. **Shankar AH, Genton B, Semba RD, Baisor M, Paino J, Tamja S, Adiguma T, Wu L, Rare L, Tielsch JM, Alpers MP, West Jr KP.**

- Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua New Guinea: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 203-209.
- 157. Shankarkumar U, Shankarkumar A, Ghosh K.** HIV and malaria co-infection in Mumbai, western India. *J Vector Borne Dis* 2011; 48: 155–158.
- 158. Sirima SB, Tiono AB, Gansané A, Diarra A, Ouédraogo A, Konaté AT, Kiechel JR, Morgan CC, Olliaro PL, Taylor WRJ.** The efficacy and safety of a new fixed-dose combination of amodiaquine and artesunate in young African children with acute uncomplicated *Plasmodium falciparum*. *Malaria Journal* 2009, 8:48 doi:10.1186/1475-2875-8-48.
- 159. Skinner-Adams TS, Andrews KT, Melville L, McCarthy JS, Gardiner DL.** Synergistic interactions of the antiretroviral protease inhibitors saquinavir and ritonavir with chloroquine and mefloquine against *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; 51(2):759-762.
- 160. Skinner-Adams TS, McCarthy JS, Gardiner DL, Andrews KT.** HIV and malaria co-infection: interactions and consequences of chemotherapy. *Trends in Parasitology* 2008; 24 (6):264-271.
- 161. Skinner-Adams TS, McCarthy JS, Gardiner DL, Hilton PM, Andrews KT.** Antiretrovirals as antimalarial agents. *JID* 2004 190:1998-2000.
- 162. Sow K, Desclaux A.** L'observance des traitements antirétroviraux et ses déterminants. Analyse qualitative: in Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Paris, ANRS, 2002 : 109-118 (260pages).
- 163. Soyinka JO, Onyeji CO, Omoruyi SI, Owolabi AR, Sarma PV, Cook JM.** Pharmacokinetic interactions between ritonavir and quinine in

healthy volunteers following concurrent administration. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69 (3): 262-270.

- 164. Svensson USH, Ashton M.** Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the *in vitro* metabolism of artemisinin. *Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol* 1999; 48, 528–535.
- 165. Talisuna AO, Staedke SG, D'Alessandro U.** Pharmacovigilance of antimalarial treatment in Africa: is it possible? *Malaria Journal* 2006, 5: 50. *Doi:10.1186/1475-2875-5-50*.
- 166. Tattfeng YM, Ihongbe JC, Okodua M, Oviasogie F, Isibor J, Tchougang S, Tambo E, Otegbeye T.** CD4 count, viral load and parasite density of HIV positive individuals undergoing malaria treatment with dihydroartemisinin in Benin City, Edo State, Nigeria. *J Vect Borne Dis* 2007; 44: 111–115.
- 167. Ter Kuile FO, Parise ME, Verhoeff FH, Udhayakumar V, Newman RD, Van Eijk AM, Rogerson SJ, Steketee RW.** The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in Sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71 (Suppl 2): 41-54.
- 168. Thwing JI, Odero CO, Odhiambo FO, Otieno KO, Kariuki S, Ord R, Roper C, McMorrow M, Vulule J, Slutsker L, Newman RD, Hamel MJ, Desai M.** *In vivo* efficacy of amodiaquine-artesunate in children with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in western Kenya. *Tropical Medicine and International Health* 2009, 14 (3): 1–7.
- 169. Tu Y.** The development of the antimalarial drugs with new type of chemical structure - qinghaosu and dihydroqinghaosu. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 2004; 35: 250–251.
- 170. Van Geertruyden JP, D'Alessandro U.** Malaria and HIV: a silent alliance. *Trends in Parasitology* 2007; 23 (10): 365-367.
- 171. Van Geertruyden JP, Mulenga M, Kasongo W, Polman K, Colebunders R, Kestens L, D'Alessandro U.** CD4 T-cell count and

HIV-1 infection in adults with uncomplicated malaria. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 (3):363–367.

172. **Van Geertruyden JP, Mulenga M, Mwananyanda L, Chalwe V, Moerman F, Chilengi R, Kasongo W, Van Overmeir C, Dujardin JC, Colebunders R, Kestens L, D'Alessandro U.** HIV-1 immune suppression and antimalarial treatment outcome in Zambian adults with uncomplicated malaria. *The Journal of Infectious Diseases* 2006; 194:917–925.
173. **Viard JP, Burgard M, Hubert JB, Aaron L, Rabian C, Pertuiset N, Lourenço M, Rothschild C, Rouzioux C.** Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 2004; 18: 45–49.
174. **Villamor E, Mbise R, Spiegelman D, Hertzmark E, Fataki M, Karen E. Peterson KE, Ndossi G, Fawzi WW.** Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics* 2002; 109; e6. DOI: 10.1542/peds.109.1.e6.
175. **Wajcman H, Galactéros F.** Le déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase : protection contre le paludisme et risque d'accidents hémolytiques. *C. R. Biologies* 2004 ; 327 : 711–720.
176. **Wéry M.** Diagnostic Biologique: in Paludisme. *Ellipses/AUPELF, Paris, 1991.240p : 110-127.*
177. **White NJ, Nosten F, Looareesuwan S, Watkins WM, Marsh K, Snow RW, Kokwaro G, Ouma J, Hien TT, Molyneux ME, Taylor TE, Newbold CI, Ruebush II TK, Danis M, Greenwood BM, Anderson RM, Olliaro P.** Averting a malaria disaster. *The Lancet* 1999; 353: 1965-1967.
178. **Whitworth JA, Hewitt KA.** Effect of malaria on HIV-1 progression and transmission. *Lancet* 2005; 365: 196-197.
179. **Whitworth JA, Morgan D, Quigley M, Smith A, Mayanja B, Eotu H, Omoding N, Okongo M, Malamba S, Ojwiya A.** Effect of

HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet*. 2000; 356:1051–1056.

180. **WHO, 2001.** Antimalarial drugs in current use for malaria prevention and treatment of uncomplicated malaria: *in the use of antimalarial drugs. Report of an informal consultation, WHO, Geneva, 13-17 November 2000 (WHO/CDS/RBM/2001.33): 43-96.*
181. **WHO, 2001.** Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. *Rapport d'une consultation technique de l'OMS Genève 2001 ; WHO/CDS/RBM/2001 :35.*
182. **WHO, 2003.** Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. Geneva. *WHO/HTM/RBM/2003.50.*
183. **WHO, 2006.** The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. *ISBN 92 4 159391 1 (NLM classification: QV 771). (61 pages).*
184. **WHO, 2007.** A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines. *WHO/PSM/QSM/2007.8 (120 pages).*
185. **WHO, 2010.** World malaria report 2009. *WHO. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241563901/en/index.html> (accessed Oct 9, 2010).*
186. **WHO, 2011.** The world medicines situation 2011, 3rd edition. Pharmacovigilance and safety of medicines. *WHO/EMP/MIE/2011.2.7 (22 pages).*
187. www.tthhivclinic.com
188. **Zongo I, Dorsey G, Rouamba N, Dokomajilar C, Séré Y, Rosenthal PJ, Ouédraogo JB.** Randomized Comparison of Amodiaquine plus Sulfadoxine-Pyrimethamine, Artemether-Lumefantrine, and Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Treatment of Uncomplicated

Plasmodium falciparum Malaria in Burkina Faso. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1453–1461.

- 189. Zongo I, Dorsey G, Rouamba N, Tinto H, Dokomajilar C, Guiguemde RT, Rosenthal PJ, Ouédraogo JB.** Artemether-lumefantrine versus amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated falciparum malaria in Burkina Faso: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 369: 491–498.

Annexes

Etude de l'efficacité et de la tolérance de la combinaison antipaludique à dose fixe Artésunate-Amodiaquine chez des patients sous traitement antirétroviral au CERBA de Ouagadougou.

FICHE DE COLLECTE DU PATIENT

Fiche N°.....

Date.....

Rendez-vous :.....

CARACTERISTIQUES DU PATIENT

Nom :..... Prénoms :.....

N° téléphone :.....

Age :..... Sexe :.....

Profession :..... Résidence :.....

Poids..... Niveau d'instruction :.....

Utilisation de moustiquaire imprégnée.....Autres méthodes.....

Statut matrimonial :

- Célibataire
- Marié(e) ou couple stable Polygame Monogame
- Divorcé(e) veuf (ve) Nombre d'enfants

Sérotype VIH : VIH-1 VIH-2 VIH-1 et VIH-2

Stade OMS : 1 2 3 4

Traitement ARV en cours molécules :.....

Date du dernier cycle menstruel :.....

Antécédents médicaux du patient :

- Allergie à l'artémether : oui non
- l'artésunate : oui non
- Allergie à l'amodiaquine : oui non
- Allergie à la luméfantine : oui non
- Diabète : oui non
- Drépanocytose : oui non
- Asthme : oui non
- Cardiopathie : oui non
- Epilepsie : oui non

Antécédent d'infections opportunistes :.....

Antécédents du paludisme :

- Le patient a-t-il eu un accès palustre dans ces 15 derniers jours ? oui
non
- Le patient a-t-il subi une prise de sang pour le diagnostic de laboratoire
de cet accès fébrile ? oui non
Si oui : Densité Parasitaire.....parasites/ μ L.
TDR oui non

Motifs de consultation :

Durée d'évolution de la symptomatologie :jours.

Médication avant la consultation :

Préciser les molécules prises :

Date de la dernière prise :

Examen général : état général.....conjonctives.....T°...°C Pression artérielle...mm
Hg Fréquence respiratoire.....Pouls...../minutes.

Examens paracliniques (Données biologiques initiales)

Date de prélèvement..... /... /2011 Heures :..... h.... mns

Bilan parasitologique : TDR.....GE/FS (DP).....parasites/ μ L.

Formes parasitaires :.....1= Trophozoïte, 2= Schizonte, 3= gamétocyte.

Espèces plasmodiales :.....1= *P. falciparum*, 2= *P. ovale*, 3= *P. malariae*,

Bilan hématologique : taux d'hémoglobine (au besoin).....g/dL.

Taux de CD4..... /mL

Diagnostic :

Décision thérapeutique antipaludique

Médicament de l'étude Artésunate-Amodiaquine ou Artémether-Luméfantine (AS-
AQ ou AL) :

Posologie :

Suivi J₀, J₁, J₂,..... J₂₈.

Recherche d'évènements indésirables survenus entre J₀ – J₂₈

Type d'EI	Date de survenue	intensité	Traitement reçu	Date de fin	Evolution observée

Nausée, vomissement, diarrhée, éruption, prurit, ictère,
vertiges.....

Observance : Bonne Moyenne Faible

Avez-vous déjà oublié de prendre votre médicament ? Oui non

Combien de prise avez-vous manqué ?.....

Motifs de l'oubli : effets indésirables : oui non amélioration
(absence de fièvre, de céphalées etc.) :.....

RESULTATS DE LA VISITE IMPREVUE (si aggravation)

Motifs :.....

Examen général : état général..... conjonctives..... T°.....

Pression artérielle.....mm Hg Fréquence respiratoire.....Pouls...../minutes.

TDR..... GE/FS (DP):.....parasites/ μ L.

Conclusion (aggravation ou autres pathologies):.....

Rendez-vous J₇

Examen général : état général..... conjonctives..... T°.....

Pression artérielle.....mm Hg Fréquence respiratoire.....Pouls...../minutes.

TDR.....GE/FS (DP):.....parasites/ μ L.

Conclusion :.....

Rendez-vous J₂₈

Examen général : état général..... conjonctives..... T°.....

Pression artérielle.....mm Hg Fréquence respiratoire.....Pouls...../minutes.

TDR..... GE/FS (DP):.....parasites/ μ L.

Conclusion :.....

Conclusion de l'étude

Suivi au cours de l'étude : Perdus de vue..... Régulier jusqu'à J₂₈

Efficacité du traitement : Bonne Moyenne Faible

MERCI DE VOTRE PARTICIPATION A L'ETUDE

Annexe I : Les analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (Dariosecq et coll., 2004 ; MS, 2009)

Dénomination commune internationale (DCI)	Zidovudine (AZT)	Stavudine (d4T)	Zalcitabine (ddC)	Lamivudine (3TC)
Noms de spécialités	RETROVIR®	ZERIT®	HIVID®	EPIVIR®
Présentations	Gélule à 100, 250 mg Comprimé à 300 mg Sol. Buvable à 100 mg/10 ml Sol. Inj. A 200 mg/20 ml pour perf. IV.	Gélule à 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg. Poudre pour solution buvable à 1 mg/ ml.	Comprimé à 0,375 mg et 0,750 mg	Comprimé pelliculé à 150 mg, Solution buvable à 10 mg/ml
Posologies (adultes)	500 à 750 mg/j en 2 ou 3 prises	Poids < 60 kg : 30 mg x 2/j Poids > 60 kg : 40 mg x 2/j	0,750 mg x 3/j (toutes les 8 h)	150 mg x 2/j (toutes les 8 h)
Biodisponibilité par voie orale	65%	86%	85%	86%
Fixation aux protéines plasmatiques	34 à 38%		< 5%	Faible (16 à 36%)
Absorption digestives	Bonne	Non modifiée par alimentation	Diminuée par aliments	Non modifiée par alimentation
Métabolisme hépatique	Glycuro-conjugaison		Non significatif	Limité (5 à 36%)
Élimination	rénale	Rénale (70%)	Rénale (50%)	Rénale (50%)
Principaux effets indésirables	Acidose lactique Hématotoxicité Myopathie nausées	Acidose lactique Neuropathies Pancréatite hépatite	Acidose lactique Neuropathies Pancréatite N.B. danger si insuffisance rénale	Acidose lactique Hématotoxicité
Modalité de la prise	indifférent	1 h avant repas	indifférent	indifférent
Surveillance biologique	NFS, CPK, Créatininémie	Transaminases Amylase/lipase NFS	Amylase Lipase	Amylase Lipase transaminases

Annexe II : Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques* de la transcriptase inverse (INTI) (Dariosecq et coll., 2004 ; MS, 2009)

Dénomination commune internationale (DCI)	Didanosine (ddI)	Abacavir (ABC)	Ténofovir Disopoxil fumarate (TDF)*
Noms de spécialités	VIDEX®	ZIAGEN®	VIREAD®
Présentations	Comprimé 25, 50, 100, 150, 200 mg ; Gélule à 125, 200, 250 et 400 mg Sol. Buvable à 2g et 4g	Comprimé 300 mg et solution buvable à 20 mg/ ml.	Comprimé pelliculé de 300 mg
Posologies (adultes)	< 60 kg : 125 mgx2/j > 60 kg : 200x2/j en une prise	300 mg x 2/j Ou 15 ml de solution buvable	300 mg/j
Biodisponibilité par voie orale	43%	95%	41,2 +/- 12,4%
Fixation aux protéines plasmatiques	5%	49%	Faible < 7%
Absorption digestives	Dégradée à pH	Non modifiée par alimentation	Augmentée par l'alimentation
Métabolisme hépatique		Importante Glycuro-conjugaison Déshydrogénation	Non métabolisé
Elimination	Rénale	Rénale	Rénale
Principaux effets indésirables	Acidose lactique Pancréatite Neuropathies Hépatite Diarrhée	Acidose lactique Réaction d'hypersensibilité Fièvre	Néphrotoxicité
Modalité de la prise	indifférent	1 h avant repas	indifférent
Surveillance biologique	Amylasémie, Lipasémie Transaminases NFS, uricémie, triglycérides	Transaminases CPK, NFS	Fonction rénale

Annexe III : Les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (Dariosecq et coll., 2004 ; MS, 2009)

Dénomination commune internationale (DCI)	Nivérapine (NVP)	Efavirenz (EFV)
Noms de spécialités	VIRAMUNE®	SUSTIVA®
Présentations	Comprimé 200 mg et Sol. Buvable à 10mg/ml	Gélule à 100, 150 et 200 mg
Posologies (adultes)	200 mgx1/j pendant 14 j puis 200 mg x 2/j	600 mg x 1/j ou 300 mg x 2/j si intolérance
Biodisponibilité par voie orale	93%	42%
Fixation aux protéines plasmatiques	60%	Forte (99,5 à 99,7%)
Absorption digestives	Non modifiée par alimentation	augmentée par l'alimentation
Métabolisme hépatique	Importante hydroxylation par CYP3A4	Importante hydroxylation par CYP3A4 et CYP2D6
Elimination	Rénale	Rénale partielle
Principaux effets indésirables	Syndrome de Lyell Syndrome de Stevens Johnson Hépatite	Syndrome de Lyell Syndrome de Stevens Johnson Vertiges, insomnie, troubles psychiques
Modalité de la prise	indifférent	Indifférent (le soir : au coucher)
Surveillance biologique	Enzymes hépatiques	Fonction rénale, transaminases

Annexe IV : Les inhibiteurs de la protéase (Dariosecq et coll., 2004 ; MS, 2009)

Dénomination commune internationale (DCI)	Saquinavir (SQV)	Indinavir (IDV)	Nelfinavir (NFV)
Noms de spécialités	INVIRASE® FORTOVASE®	CRIVAN®	VIRACEPT®
Présentations	Gélule de 200 mg (INVIRASE®) et capsules molles de 200 mg (FORTOVASE®)	Gélules de 200 mg et 400 mg	Comprimés de 250 mg et poudre pédiatrique 50 mg/mesure
Posologies (adultes)	INVIRASE® : 1200 mg, 3 fois/j FORTOVASE® : 800 mg, 3 fois/j	800 mg, 3 fois/j	750 mg, 3 fois/j
Biodisponibilité par voie orale	INVIRASE® : 4% FORTOVASE® : 30%	60 à 65%	70 à 80%
Fixation aux protéines plasmatiques	98%	39%	> 98%
Absorption digestives	Augmentée ou retardée par l'alimentation	Diminuée lors d'un repas important	augmentée par l'alimentation
Métabolisme hépatique	Importante hydroxylation par CYP3A4++	Importante oxydation par CYP3A4++ Glycuro-conjugaison	Importante hydroxylation par CYP3A4, CYP2C19/C9, CYP2D6
Élimination	Fécale prédominante (> 98%)	Rénale < 20%	Fécale prédominante (> 87%)
Principaux effets indésirables	Lipodystrophie Troubles lipidiques Myalgies + CPK Troubles digestifs (diarrhée++ pour INVIRASE®)	Lipodystrophie Troubles lipidiques Myalgies + CPK Lithiase urinaire	Lipodystrophie Troubles lipidiques Myalgies + CPK Diarrhée Éruptions
Modalité de la prise	Lors des repas	A jeun + eau	Aux repas (impératif)
Surveillance biologique	Saignement chez l'hémophile, glycémie, lipides plasmatiques	Fonctions rénales et hépatiques, glycémie, lipides plasmatiques, signes de lithiases urinaires	Saignement chez l'hémophile, composantes de lipodystrophie, CPK, glycémie, PNN, fonctions rénales et hépatiques

Annexe V : Les inhibiteurs de la protéase (Dariosecq et coll., 2004 ; MS, 2009)

Dénomination commune internationale (DCI)	Ritonavir (RTV)	Amprénavir (APV)	Lopinavir + Ritonavir (LPV/RTV)
Noms de spécialités	NORVIR®	AGENARASE®	KALETRA®
Présentations	Solution buvable à 80 mg/ml	Capsules molles 50 mg et 150 mg et solution buvable à 15 mg/ml	Capsules molles (133 + 33 mg) et solution buvable (80 + 20 mg/ml)
Posologies (adultes)	400 à 600 mg, 2 fois/j (dose efficace comme seul IP)	1200 mg x 2/j	400 mg de Lopinavir + 100 mg de ritonavir, 2 fois/j
Biodisponibilité par voie orale	60 à 75%	35 à 90%	Forte (98-99%)
Fixation aux protéines plasmatiques	98%	39%	> 98%
Absorption digestives	Augmentée par l'alimentation	Non modifiée par l'alimentation	
Métabolisme hépatique	Importante oxydation par CYP3A4++ et CYP2D6	Importante oxydation par CYP3A4++, CYP2C19/C9, CYP2D6 Glycuro-conjugaison	CYP3A4
Elimination	Fécale prédominante (> 86%)	Fécale prédominante (> 75%)	Urines et fèces
Principaux effets indésirables	Lipodystrophie Troubles lipidiques Myalgies + CPK Diarrhée, paresthésie, neuropathie Leucopénie	Lipodystrophie Troubles lipidiques Myalgies + CPK Paresthésies péri-buccales	Lipodystrophie Troubles lipidiques Myalgies + CPK Eruptions
Modalité de la prise	Aux repas	Aux repas	Aux repas
Surveillance biologique	Taux sanguin d'IP, NFS		Cholestérol Triglycérides transaminases

SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des Maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens 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 leurs enseignements ;

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. »

ABSTRACT

TITLE: Efficacy and safety of antimalarial fixed dose combination artesunate-amodiaquine in HIV infected patients undergoing antiretroviral therapy at CERBA, Ouagadougou.

OBJECTIVE

This descriptive study aimed at monitoring the efficacy and tolerability of the antimalarial fixed dose combination in the treatment of uncomplicated malaria in HIV infected patients under antiretroviral therapy.

PATIENTS AND METHODS

Thirty five patients participated in this study from July 2011 to January 2012 in the Biomolecular Research Center Pietro Annigoni (CERBA). The clinical and parasitologic basic monitoring of the outpatients with HIV was done according to the 2003 WHO protocol. The patients were invited to visit the center on day 7, day 28 and every day they feel unhealthy in order to observe the clinical and parasitological evolution. The side effects were also notified.

RESULTS

Our patients average age was $38,08 \pm 8,04$ years and 68,6% of them were under 40. All the patients were HIV-1 infected, and over 28,6% at stage 4 of the infection using WHO classification. However, 61,8% had $CD4 > 500$ cells/ μ L. None of the patients had $CD4$ rate below 200 cells/ μ L. Thirty (85,7%) subjects were under 2 NRTI + 1 NNRTI and 05 subjects (14,3%) were under 2 NRTI + 1 PIs. According to the *Plasmodium* species, 97,1% subjects were *P. falciparum* carriers. The geometric average of the parasitemia was 5868 parasites/ μ L. The proportion of the subjects with low parasitemia was 54,29%. The parasitemia neither varied according to the stage of the HIV infection ($p = 0,39$) nor did the $CD4$ rate ($p = 0,41$). There was a significant difference for the positivity of parasitemia at day 7 between patients with $CD4$ rate included in 200-499 cells/ μ L and those with $CD4 > 500$ cells/ μ L ($p = 0,02$). Meanwhile, no relation was established between positivity of the parasitemia at day 7 and both antiretroviral regimen 2 NRTI + 1 NNRTI or 2 NRTI + 1 PIs ($p = 0,91$). No early therapeutic failure was observed. The combination resulted in an excellent clinical and parasitological response rate of 97,1%.

Conclusion

The combination was highly effective and clinically well-tolerated. No serious side-effect was observed.

Key words: ACT, ASAQ, VIH, ARV.

Address of the author: wetiens@yahoo.fr (+226 70 14 10 04 / 79 68 68 81).

RESUME

TITRE : Etude de l'efficacité et de la tolérance de la combinaison antipaludique à dose fixe Artésunate-Amodiaquine chez des patients sous traitement antirétroviral au CERBA de Ouagadougou.

OBJECTIF

L'objectif a été d'étudier l'efficacité et la tolérance de la combinaison à dose fixe Artésunate-Amodiaquine Winthrop® 100 mg/270 mg pour le traitement du paludisme simple chez des sujets infectés par le VIH sous traitement antirétroviral (ARV).

Patients et méthodes

Trente cinq patients ont participé à notre étude réalisée du 29 Juillet 2011 au 28 Janvier 2012 au Centre de Recherche Biomoléculaire Pietro Annigoni (CERBA). Le suivi essentiellement clinique et parasitologique de nos patients infectés par le VIH atteints de paludisme non compliqué a été fait en ambulatoire pendant 28 jours selon le protocole de l'OMS (2003). Nous avons revu nos patients à J₇ et J₂₈, pour observer l'évolution de la parasitémie et la clinique. Les effets indésirables ont également été notifiés.

RESULTATS

L'âge moyen de nos patients était de 38,08 ans \pm 8,04 et 68,6% avaient moins de 40 ans. Tous les patients étaient infectés par le VIH-1. Plus du quart (28,6%) étaient au stade 4 de l'infection. Cependant, 61,8% avaient des CD4 > 500/ μ L. Aucun patient n'avait un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/ μ L. Trente patients (85,7%) étaient sous 2 INTI + 1 INNTI, et 05 sujets (14,3%) étaient sous 2 INTI + 1 IP. Plus de 97,1% des patients étaient porteurs de *P. falciparum*, avec une moyenne géométrique de DP à l'admission de 5868 parasites/ μ L. La proportion de patients ayant une faible parasitémie représentait 54,29%. La DP ne variait pas selon le stade l'infection ($p = 0,39$), ni selon les CD4 ($0,41$). Il existe une différence significative entre la positivité de la GE à J7 des patients à CD4 compris entre 200-499/ μ L et ceux à CD4 > 500/ μ L et ($p = 0,02$). Par contre aucune relation n'a été établie entre la parasitémie à J7 et les schémas 2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP ($p = 0,91$). Aucun cas d'échec thérapeutique précoce n'a été observé. La réponse clinique et parasitologique adéquate était de 97,10%.

Conclusion La combinaison artésunate-amodiaquine a été hautement efficace et bien tolérée. Aucun évènement indésirable grave n'a été notifié.

Mots clés : ACT, ASAQ, VIH, ARV.

Adresse de l'auteur : wetiens@yahoo.fr (+226 70 14 10 04 / 79 68 68 81).