

**BURKINA FASO**  
Unité-Progrès-Justice  
\*\*\*\*\*

**UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU**  
\*\*\*\*\*

**UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN SCIENCES DE LA SANTE  
(UFR/SDS)**  
\*\*\*\*\*

**SECTION MEDECINE**  
\*\*\*\*\*



Année universitaire : 2011/2012

Thèse numéro : 106

**Evolution de l'efficacité du traitement de première ligne  
(Amodiaquine-Artesunate et Artemether-Lumefantrine)  
dans la lutte contre le paludisme simple au Burkina Faso  
de 2006 à 2010.**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juillet 2012

Pour l'obtention du grade de **Docteur en Médecine (Diplôme d'État)**

Par :

**NIKIEMA Wendlamita Frédéric**

Né le 02 Juin 1984 à Ouagadougou (Burkina Faso)

**Directeur** : Pr Jean-Bosco OUEDRAOGO

**JURY**

**Co-directeur** : Dr Issaka ZONGO

**Président** : Pr Boubacar NACRO

**Membres** : Pr Jean-Bosco OUEDRAOGO

Dr Halidou TINTO

Dr Lassina DAO

*LISTE DES RESPONSABLES  
ADMINISTRATIFS ET DES  
ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS  
ANNEE ACADEMIQUE 2011-2012.*

## **LISTE DES RESPONSABLES ADMINISTRATIFS**

Directeur	Pr Arouna OUEDRAOGO
Directeur Adjoint	Pr Rabiou CISSE
Coordonnateur de la Section Médecine	Pr Kampadilemba OUOBA
Coordonnateur de la Section Pharmacie	Pr Mamadou SAWADOGO
Coordonnateur de la Section Odontostomatologie	Dr Dieudonné OUEDRAOGO
Directeur des stages de la Section Médecine	Pr Ag. Antoine P. NIAMBA
Directeur des stages (Bobo-Dioulasso)	Pr Ag. Athanase MILLOGO
Directeur de stage de la section Pharmacie	Pr Ag. Lassana SANGARE
Secrétaire Principal	M. Youssouf OUEDRAOGO
Chef de Service Administratif, Financier et Comptable	M. Brahima HEMA
Chef de Service Scolarité	M. Lucien YAMEOGO
Chef de Service Bibliothèque	Mme Mariam TRAORE/SALOU
Secrétaire du Directeur	Mme Adiara SOMDA/CONGO
Secrétaire du Directeur Adjoint	Aminata OUANDAOGO

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2010-2011**

-----  
**LISTE DES ENSEIGNANTS  
PERMANENTS**  
-----  
-----

**1. PROFESSEURS TITULAIRES**

1. Robert T. GUIGEMDE	Parasitologie
2. Robert B. SOUDRE	Anatomie pathologique
3. Innocent Pierre GUISSOU	Pharmacologie et Toxicologie
4. Blaise K. SONDO	Santé publique
5. Joseph Y. DRABO	Médecine interne/endocrinologie
6. Jean LANKOANDE	Gynécologie-obstétrique
7. Daniel P. ILBOUDO	Hépatologie, gastro-entérologie
8. Adama TRAORE	Dermatologie-vénérologie
9. Kampadilemba OUOBA	Oto-rhino-laryngologie
10. Mamadou SAWADOGO	Biochimie
11. Arouna OUEDRAOGO	Psychiatrie
12. Patrice ZABSONRE	Cardiologie
13. Jean B. KABORE	Neurologie
14. Ludovic KAM	Pédiatrie
15. Rabiou CISSE	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
16. Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE	Bactériologie-virologie
17. Si Simon TRAORE	Chirurgie viscérale
18. Diarra YE/OUATTARA	Pédiatrie

19. Adama LENGANI	Néphrologie
20. Jean-Baptiste NIKIEMA	Pharmacognosie
21. Martial OUEDRAOGO	Pneumo-phtisiologie
22. Olga M. GOUMBRI/LOMPO	Anatomie pathologique
23. Boubacar NACRO	Pédiatrie
24. Alain BOUGOUMA	Hépatologie, gastro-entérologie
25. Athanase MILLOGO	Neurologie
26. Nazinigouba OUEDRAOGO	Anesthésie-réanimation
27. Lassana SANGARE	Bactériologie-virologie
28. Antoine P. NIAMBA	Dermatologie-vénérologie
29. Blandine THIEBA/BONANE	Gynécologie-obstétrique

## 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

1. Albert WANDAOGO	Chirurgie pédiatrique
2. Joachim SANOU	Anesthésie-réanimation
3. Théophile L. TAPSOBA	Biophysique, médecine nucléaire
4. Daman SANO	Chirurgie viscérale
5. Abel KABRE	Neuro-chirurgie
6. Maïmouna DAO/OUATTARA	Oto-rhino-laryngologie
7. Claudine LOUGUE/SORGHO	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
8. Dieudonné N. MEDA	Ophtalmologie
9. Issa T. SOME	Chimie analytique
10. Rasmané SEMDE	Pharmacie galénique

11. Théodore OUEDRAOGO	Anatomie
12. Abel Y. BAMOUNI	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
13. Moussa BAMBARA	Gynécologie-obstétrique
14. Fatou BARRO/TRAORE	Dermatologie-vénérologie
15. Abdel Karim Kader SERME	Hépatologie, gastro-entérologie
16. Jean SAKANDE	Biochimie
17. Kapouné KARFO	Psychiatrie
18. Timothée KAMBOU	Urologie
19. André K. SAMADOULOUYOU	Cardiologie
20. Emile BANDRE	Chirurgie pédiatrique
21. Apollinaire SAWADOGO	Hépatologie, gastro-entérologie
22. Françoise D. MILLOGO/TRAORE	Gynécologie-obstétrique
23. Idrissa SANOU	Bactériologie-virologie
24. Elie KABRE	Biochimie
25. Eléonore KAFANDO	Hématologie biologique

### 3. MAITRES –ASSISTANTS

1. Abdoulaye TRAORE	Santé publique
2. Lady Kadiatou	Parasitologie
3. Boubacar TOURE	Gynécologie-obstétrique
4. Nicole Marie KYELEM/ZAGRE	Maladies infectieuses
5. Alain Z. ZOUBGA	Pneumo-phtisiologie
6. Arsène M. D. DABOUE	Ophtalmologie
7. Robert O. ZOUNGRANA	Physiologie

8. Christophe S. DA	Orthopédie, traumatologie
9. Eric NACOULMA	Hématologie clinique
10. Sélouké SIRANYAN	Psychiatrie
11. Vincent OUEDRAOGO	Médecine du travail
12. Barnabè ZANGO	Urologie
13. Théodore Z. OUEDRAOGO	Médecine du travail
14. Dieudonné OUEDRAOGO	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
15. Sheick Oumar COULIBALY	Parasitologie
16. Nicolas MEDA	Santé publique
17. Ahgbatounabeba ZABSONRE/AHNOUX	Ophtalmologie
18. Roger Arsène SOMBIE	Hépatogastro-entérologie
19. Ousséïni DIALLO	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
20. Fla KOUETA	Pédiatrie
21. Dieu-Donné OUEDRAOGO	Rhumatologie
22. Assita LAMIEN/SANOU	Anatomie pathologique
23. Moussa OUEDRAOGO	Pharmacologie
24. Charlemagne OUEDRAOGO	Gynécologie-obstétrique
25. Ali OUEDRAOGO	Gynécologie-obstétrique
26. Christian NAPON	Neurologie
27. Tarcissus KONSEIM	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
28. Gilbert P. BONKOUNGOU	Chirurgie générale
29. Adama SANOU	Chirurgie générale
30. Charlemagne GNOULA	Chimie thérapeutique
31. Moustapha OUEDRAOGO	Toxicologie

- |                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| 32. Herve TIENO             | Médecine interne       |
| 33. Armel R. Flavien KABORE | Anesthésie-Réanimation |

#### 4. ASSISTANTS

- |                                |                                       |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Hamado KAFANDO              | Chirurgie générale                    |
| 2. Adrien B. SAWADOGO          | Maladies infectieuses                 |
| 3. Lassina DAO                 | Pédiatrie                             |
| 4. Georges OUEDRAOGO           | Pneumo-phtisiologie                   |
| 5. Serge Aimé SAWADOGO         | Immunologie                           |
| 6. Fousséni DAO                | Pédiatrie                             |
| 7. Mahamoudou SANOU            | Bactériologie-virologie               |
| 8. Yvette Marie GYEBRE/BAMBARA | Oto-rhino-laryngologie                |
| 9. Gisèle BADOUM/OUEDRAOGO     | Pneumo-phtisiologie                   |
| 10. Papougnézambo BONKOUNGOU   | Anesthésie-Réanimation                |
| 11. Gérard COULIBALY           | Néphrologie                           |
| 12. Oumar GUIRA                | Médecine interne                      |
| 13. Nina N. KORSAGA/SOME       | Dermatologie-Vénérologie              |
| 14. Madina A. NAPON            | Radiodiagnostic et Imagerie Médicale  |
| 15. Edgar OUANGRE              | Chirurgie Générale et Digestive       |
| 16. Issou OUEDRAOGO            | Chirurgie Pédiatrique                 |
| 17. Bertin Priva OUEDRAOGO     | Oto-Rhino-Laryngologie                |
| 18. Wélébnoaga Norbert RAMDE   | Médecine légale                       |
| 19. Mamoudou SAWADOGO          | Chirurgie Orthopédie et Traumatologie |
| 20. Moustapha SEREME           | Oto-Rhino-Laryngologie                |



21. Mohamed TALL	Orthopédie-traumatologie
22. Maurice ZIDA	Chirurgie générale
23. Abdoulaye ZAN	Chirurgie générale
24. Estelle Noëla Hoho YOUL	Pharmacologie
25. Solange YUGBARE/OUEDRAOGO	Pédiatrie
26. Jerome Koulibaly	Hématologie
27. Aristide F. KABORE	Urologie
28. Boureima KINDA	Anesthésie-Reanimation
29. Patrice P. GOUMBRI	Psychiatrie
30. Boubacar OUATTARA	Radiodiagnostic et Imagerie médicale
31. Patrice L. GUIGUIMDE	Chirurgie buccale

*DEDICACES*  
*ET*  
*REMERCIEMENTS*

*A mon père et à ma mère,*

Vous, qui dès mes premiers pas m'ont inculqué les valeurs de justice, d'humilité, de dignité et de persévérance, voyez en ce travail le fruit de vos sacrifices et de vos prières. Puisse Dieu vous accorder longévité afin que vous puissiez cueillir le fruit de votre investissement.

*A mes frères et sœurs : Alphonse, Bernadette, Viviane et Severin,*

Ce travail est aussi le vôtre. Restons unis!

*Au reste de la famille,*

Merci pour vos conseils et vos soutiens.

*A ma bien aimée Marlène,*

Tu m'as toujours manifesté ton soutien et ton amour tout au long de la réalisation de ce travail. Merci pour ta compréhension. Puisse Dieu nous unir pour la vie.

*Au Docteur ZARE Cyprien,*

Je vous dédie ce document et vous témoigne toute ma reconnaissance pour l'accueil, le soutien et l'encadrement dont j'ai bénéficiés au CHUSS. Qu'à travers vous, tout le personnel du bloc opératoire central en soit remercié (Dr SANON, Dr DAKOURE, Dr ORTIZ, Dr TONY, BONKOUNGOU,...).

*A SOME Fabrice,*

Toute ma reconnaissance pour l'encadrement au laboratoire de PCR et pour tes conseils sans lesquels ce document n'aurait jamais vu le jour.

*A mes collègues et amis de l'IRSS/DRO Bobo Dioulasso : COMPAORE, BADO, OLLO...,*

Merci pour votre soutien.

*A tous mes camarades internes du CHUSS,*

Bonne carrière à tous.

*A mes amis MD., Yannick, Daniel, Adama et ceux du ROTARACT CLUB de Bobo Dioulasso,*

Vous avez été pour moi de bons compagnons. Vive notre amitié !

*A tout le personnel de l'IRSS /DRO Bobo,*

Merci pour vos différentes contributions.

*A tout le personnel des CSPS de Colsama, de Sarfalao, de Sakaby, de Gourcy et à tous ceux qui lutte chaque jour contre le paludisme,*

Le combat est légitime et doit être constant; alors persévérance et succès!

*A toutes les personnes victimes du paludisme,*

Puisse ce travail aider à améliorer votre prise en charge.

*A*

*NOS MAITRES ET JUGES*

*A notre Maître et Président de jury :*

*Le professeur Boubacar NACRO*

Vous êtes :

- **Professeur titulaire en Pédiatrie à l’UFR/SDS,**
- **Professeur titulaire de pédiatrie à l’INSSA Bobo-Dioulasso**
- **Chef du département de Pédiatrie du CHUSS,**
- **Chevalier de l’ordre national,**

Cher maître,

Nous vous remercions pour l’honneur que vous nous accordez en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Des qualités humaines inestimables et des connaissances scientifiques incommensurables font de vous un exemple que nous nous attelons d’imiter depuis que nous avons bénéficié de vos enseignements dans cette faculté.

Soyez assurés de notre profonde gratitude et que DIEU vous rende au centuple tous vos bienfaits.

*A notre Maître et Directeur de thèse :*  
*Le professeur Jean-Bosco OUEDRAOGO*

Vous êtes :

- **Directeur de recherche à l'IRSS / CNRST.**
- **Directeur Régional de l'Ouest de l'IRSS**
- **Directeur Général du Centre Muraz**
- **Président de l'ASSB**

Cher maître,

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez accordée en nous confiant ce travail.

Votre rigueur dans le travail doublé d'un grand désir de transmission du savoir fait de vous un maître exemplaire.

Votre grande disponibilité et votre gentillesse forcent notre estime et notre attachement indéfectible à votre égard.

Que DIEU vous bénisse, vous et votre famille !

*A notre maître et juge :*  
*Le professeur Halidou TINTO*

Vous êtes :

- **Pharmacien-biologiste**
- **Maître de recherche à IRSS / CNRST,**
- **Maître de Conférences associé en parasitologie à l'INSSA/UPB,**
- **Chef de la thématique chimiorésistances et thérapies alternatives à l'Unité de recherche sur le paludisme et les maladies tropicales négligées du centre Muraz,**
- **Responsable de l'Unité de Recherche Clinique de Nanoro (URCN),**

Cher maître,

C'est pour nous un grand honneur que vous ayez accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Nous n'avons pas eu la chance de bénéficier de vos encadrements mais du reste vos qualités humaines et vos compétences font votre renommé dans ce pays et à travers le monde entier.

Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude.

Puisse Dieu vous bénir, ainsi que votre famille.



*A notre maître et juge :*  
*Le Docteur Lassina DAO*

Vous êtes :

- **Assistant en Pédiatrie à l'UFR/SDS**
- **Médecin Pédiatre au CHUP/CDG**

Cher maître,

Nous sommes convaincus que ce travail gagnera toutes les qualités requises après avoir été soumis à la lumière de votre jugement et de vos conseils. C'est en cela que nous vous prions d'agréer nos respectueux hommages et notre profonde gratitude.

Puisse Dieu guidez vos pas tout au long de votre vie.

*A notre maître et juge :*  
*Le Docteur Issaka ZONGO*

Vous êtes :

- **Ingénieur de recherche à l'IRSS / CNRST**
- **Médecin chercheur à l'IRSS / CNRST**

Cher maître,

Votre perspicacité, vos connaissances, et votre grand désir de transmission du savoir vous ont permis d'initier ce travail et je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me le confiant.

J'espère que ce travail vous ravira et puisse DIEU guider vos pas et vous mener toujours de l'avant.

*«Par délibération, l'unité de formation et de recherche en Sciences de la Santé 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»*

# *SERMENT D'HIPPOCRATE*

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais de salaire au dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

# *TABLE DES MATIÈRES*

# TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES FIGURES.....	7
INTRODUCTION.....	8
A. GENERALITES SUR LE PALUDISME.....	11
I. EPIDEMIOLOGIQUE DU PALUDISME.....	11
I. 1. L’anophèle.....	11
I. 2. Le parasite.....	11
I. 3. L’hôte.....	13
I. 4. Cycle évolutif du Plasmodium.....	14
I. 5. Les faciès et strates épidémiologiques.....	17
II. POLYMORPHISME GENETIQUE DE PLASMODIUM FALCIPARUM (30).....	19
III. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME.....	20
IV. LES ASPECTS CLINIQUES.....	23
IV. 1. Le paludisme simple.....	23
IV. 2. Le paludisme grave.....	23
V. DIAGNOSTIC DU PALUDISME.....	24
V. 1. Le diagnostic clinique.....	24
V. 2. Le diagnostic biologique.....	25
VI. LES STRATEGIES DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME.....	28
VI. 1. La prévention.....	30
VI. 2. Prise en charge des cas de paludisme.....	33
B. RESISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES.....	40
I. MECANISMES DE LA CHIMIORESISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES.....	41
I. 1. Mécanisme de la chimiorésistance à l’amodiaquine (AQ) et aux amino-4-quinoléines.....	42
I. 2. Mécanisme de la chimiorésistance aux antifolates.....	43
I. 3. La chimiorésistance multiple.....	43
II. FACTEURS FAVORISANT L’APPARITION ET L’EXTENSION DES RESISTANCES.....	43
II. 1. La pression médicamenteuse sélective.....	44
II. 2. Le mauvais choix de partenaire dans les CTA.....	44
II. 3. La mobilité humaine.....	45
II. 4. Le niveau d’immunité de la population.....	45
III. SURVEILLANCE ET EVALUATION DE LA CHIMIORESISTANCE (73-76).....	45
III. 1. Méthodes de surveillance de la chimiorésistance.....	46
III. 2. Méthodes d’évaluation de la chimiorésistance de P. falciparum.....	47
C. PLACE DES CTA DANS LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME A P. FALCIPARUM AU BURKINA FASO.....	50
I. EFFICACITE CLINIQUE PROUVEE DE CES CTA.....	50
II. LIMITES A L’UTILISATION EFFICIENTE DE CES COMBINAISONS AU BURKINA FASO.....	50
II. 1. L’automédication.....	50
II. 2. Des pratiques de traitement erronées.....	51

II. 3. l'apparition de cas de résistance.....	51
II. 4. Le problème de contrefaçon médicamenteuse .....	51
II. 5. Le prix de vente de ces combinaisons .....	52
II. 6. Le problème de disponibilité des médicaments essentiels génériques en général et des ACT en particulier.....	52
D. REVUE DE LA LITTERATURE.....	53
ENONCE DU PROBLEME.....	57
OBJECTIFS.....	59
I.    OBJECTIF GENERAL .....	59
II.   OBJECTIFS SPECIFIQUES .....	59
METHODOLOGIE .....	60
I.    TYPE ET DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	60
II.   SITE DE L'ETUDE .....	60
III.  CRITERES D'INCLUSION .....	61
IV.   CRITERES DE NON INCLUSION .....	61
V.    ALLOCATION ET ADMINISTRATION DES TRAITEMENTS .....	61
V. 1. Médicaments de l'étude.....	61
V. 2. Traitements associés .....	62
VI.   CALENDRIER DE SUIVI DES PATIENTS.....	62
VII.  EVALUATION DE L'EFFICACITE .....	63
VII. 1. Critères principaux d'évaluation de l'efficacité thérapeutique.....	63
VII. 2. Correction des cas d'échecs thérapeutique par génotypage moléculaire.....	64
VII. 3. Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité thérapeutique .....	65
VIII. EVALUATION DE LA TOLERANCE CLINIQUE.....	65
IX.   TRAITEMENT ET ANALYSE DES DONNEES.....	66
RESULTATS .....	67
I.    PROFIL DE L'ETUDE.....	67
II.   REPARTITION DES PATIENTS SUIVIS PAR SITE D'ETUDE .....	68
III.  CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE .....	69
III. 1. Caractéristiques générales de la population.....	69
IV.   CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA POPULATION GLOBALE D'ETUDE .....	72
IV. 1. Les signes fonctionnels.....	72
IV. 2. La température.....	73
V.    CARACTERISTIQUES PARACLINIQUES DE L'ECHANTILLON.....	73
V. 1. La parasitémie.....	73
V. 2. Le taux d'hémoglobine .....	74
VI.   L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE DE ASAQ ET DE AL SELON LES CRITERES CLINIQUES ET/OU PARASITOLOGIQUES .....	75
VII.  L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE APRES CORRECTION A LA PCR.....	76
VIII. L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE APRES CORRECTION A LA PCR PAR SITE D'ETUDE .....	77
IX.   L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE SELON LE GROUPE THERAPEUTIQUE PAR ANNEE D'ETUDE. ....	79
X.    EVALUATION DU RISQUE D'ECHEC THERAPEUTIQUE PAR REGIME THERAPEUTIQUE ET PAR ANNEE D'ETUDE .....	80



XI. PROPORTION DES RECRUDESCENTS EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION.....	81
XI. 1. Les recrudescences en fonction de l'âge.....	81
XI. 2. Les recrudescences en fonction du taux d'hémoglobine à l'inclusion.....	82
XI. 3. Les recrudescences en fonction de la parasitémie à l'inclusion.....	82
XII. LA CLAIRANCE THERMIQUE .....	82
XIII. LA CLAIRANCE PARASITAIRE .....	83
XIV. LA TOLERANCE .....	84
XIV. 1. La tolérance clinique.....	84
XIV. 2. Tolérance hématologique.....	85
DISCUSSION .....	87
I. DES MOTIFS DE CONSULTATIONS.....	87
II. DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE .....	87
II. 1. Selon les critères cliniques et/ou parasitologiques .....	87
II. 2. Apres correction des cas d'échecs thérapeutique par PCR.....	88
II. 3. En fonction du site d'étude .....	88
II. 4. En fonction de l'âge .....	89
II. 5. En fonction du taux d'hémoglobine et la parasitémie à l'inclusion .....	89
II. 6. De l'évolution de l'efficacité thérapeutique de 2006 à 2010.....	89
II. 7. De la clairance thermique.....	90
II. 8. De la clairance parasitaire .....	90
III. DE LA TOLERANCE .....	91
III. 1. DE LA TOLERANCE CLINIQUE.....	91
III. 2. DE LA TOLERANCE HEMATOLOGIQUE .....	91
CONCLUSION .....	92
RECOMMANDATIONS .....	93
REFERENCES.....	94
ANNEXES .....	104
ANNEXE 1 : FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT .....	104
ANNEXE 2 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE .....	106
ANNEXE 3 : FICHE DE SELECTION.....	108
ANNEXE 4 : CAHIER DE COLLECTE DES DONNEES DES PATIENTS RANDOMISES .....	109
ANNEXE 5 : POSOLOGIE ET SCHEMA D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS DE L'ETUDE.....	115

## **SIGLES ET ABREVIATIONS.**

*A. arabiensis* : *Anopheles arabiensis*

*A. funestus* : *Anopheles funestus*

*A. gambiae* : *Anopheles gambiae*

*A. moucheti* : *Anopheles moucheti*

**ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique

**ARN** : Acide Ribo-Nucléique

**AL** : Artéméther-luméfantrine

**ASAQ** : Artésunate-amodiaquine

**AS** : Artésunate

**AQ** : Amodiaquine

**BF** : Burkina Faso

**BMGF** : Bill and Melinda Gates Foundation

**CHUSS** : Centre hospitalier universitaire Souro Sanou

**CMA** : Centre Médical avec Antenne Chirurgicale

**CNLP** : Centre national de lutte contre le paludisme

**CNRFP** : Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme

**Cp**: Comprimé

**CQ** : Chloroquine

**CRF** : Case Report Form

**CTA** : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

**CSPS** : Centre de Santé et de Promotion Sociale

**DDT** : Dichloro Diphényl Trichloroéthane

**dl** : Décilitre.

**DHA – PQ** : Dihydroartémisinine plus Pipéraquline.

**ECT** : Echec clinique tardif.

**EDTA** : Ethylène Diamine Tétra-acétique

**ELISA** : Enzym Linked Immuno-Sorbant Assay.

**EPT**: Echec parasitologique tardif.

**ETP**: Echec thérapeutique précoce.

**ETT**: Echec thérapeutique tardif.

**ET** : Echec thérapeutique

**g/dl** : Gramme par décilitre

**G6PD** : Glucose 6-Phosphate Déshydrogénase.

**Hb** : Hémoglobine.

**IC** : Intervalle de confiance.  
**IgG** : Immunoglobuline G.  
**IgM** : Immunoglobuline M.  
**IL** : Interleukine.  
**INSSA** : Institut Supérieure en Sciences de la Santé.  
**INSD** : Institut National de la Statistique et de la Démographie  
**IRSS** : Institut de Recherche en Sciences de la Santé.  
**J0** : Premier jour de suivi.  
**J1** : Deuxième jour de suivi.  
**J2** : Troisième jour de suivi.  
**J3** : Quatrième jour de suivi.  
**J7** : Huitième jour de suivi.  
**J14** : Quinzième jour de suivi.  
**J21** : Vingt deuxième jour de suivi.  
**J28** : Vingt neuvième jour de suivi.  
**J imprévu** : Jour de visite imprévu.  
**Kg** : Kilogramme.  
**mg/dl** : milligramme par décilitre.  
**MEG** : Médicaments Essentiels Génériques.  
**MILDA** : Moustiquaire Imprégnée Longue durée d'Action.  
**mmHg** : Millimètre de mercure.  
**mmol/l** : millimole par litre.  
**Msp 1, 2** : Merozoite Surface Protein 1, 2.  
**NCHS** : National Center Health Statistics.  
**OMS**: Organisation Mondiale de la Santé.  
**ONG** : Organisation non Gouvernementale.  
**PCR** : Polymerase chain reaction.  
***P. falciparum*** : *Plasmodium falciparum*  
***pfATPase*** : *Plasmodium falciparum* Adénosine Triphosphatase  
***Pfprt*** : *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter.  
***Pfmdr*** : *Plasmodium falciparum* multidrug resistance transporter.  
**PH** : Potentiel hydrogène.  
***P. malariae*** : *Plasmodium malariae*  
**PNLP** : Programme National de Lutte contre le Paludisme.  
**PNUD**: Programme des Nations Unies pour le Développement.  
***P. ovale*** : *Plasmodium ovale*.

***P. vivax*** : *Plasmodium vivax*.

**QBC** : Quantitative buffy Coat

**RCPA** : Réponse clinique et parasitologique adéquate.

**RTS** : Protéine hybride constituée de segments HBs.

**RTS,S** : Antigène particulaire comprenant à la fois les protéine RTS et HBs.

**SIDA** : Syndrome d'Immunodéficience Acquise.

**SP** : Sulfadoxine-Pyriméthamine.

**TDR** : Test de diagnostic rapide.

**TNF- $\alpha$**  : Tumor necrosis factor alpha.

**UE**: Union Européenne.

**UFR/SDS**: Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé.

**URCN**: Unité de Recherche Clinique de Nanoro.

**vs** : Versus.

**<** : Inférieur à.

**>** : Supérieur à.

**°C** : Degré Celsius.

**$\mu$ l** : microlitre.

**$\mu$ mol** : micromole.

## LISTE DES TABLEAUX.

Tableau I: Classification des principaux antipaludiques. ....	35
Tableau II : Paramètres pharmacocinétiques de l'artémisinine et de ses dérivés (58, 59) .....	37
Tableau III : Marqueurs moléculaires de résistance de <i>P. falciparum</i> selon les antipaludiques.....	49
Tableau IV : Calendrier de suivi des patients et collecte des échantillons biologiques.....	63
Tableau V: Répartition des patients suivi par groupe de traitement et par année. ....	68
Tableau VI : Répartition par groupe de traitement et par site d'étude (2006-2010) .....	68
Tableau VII : Caractéristiques générales de la population de l'étude selon le groupe thérapeutique (2006-2010).....	69
Tableau VIII : Répartition par classe d'âge et par année. ....	70
Tableau IX : Répartition selon le sexe par année.....	70
Tableau X : Répartition par classe de poids et par année.....	71
Tableau XI : Répartition selon la température à l'inclusion et par année. ....	73
Tableau XII: Répartition selon la parasitémie à l'inclusion et par année. ....	73
Tableau XIII : Répartition selon le taux d'hémoglobine à l'inclusion et par année. ....	74
Tableau XIV : Répartition de la réponse au traitement cumulée au Jour14 et Jour28 (2006-2010) .....	75
Tableau XV: Répartition de la réponse au traitement corrigée au Jour28 (2006-2010) .....	77
Tableau XVI : Répartition de la réponse au traitement au Jour28 après correction à la PCR par site d'étude (2006-2010). ....	78
Tableau XVII : Analyse de survie du risque de survenue d'échec par année. ....	80
Tableau XVIII : Les recrudescences en fonction de l'âge (2006-2010) .....	81
Tableau XIX : Les recrudescences en fonction du taux d'hémoglobine à l'inclusion (2006-2010) .....	82
Tableau XX : Les recrudescences en fonction de la parasitémie à l'inclusion (2006-2010).....	82
Tableau XXI : Proportion de patient anémiés (tx d'Hb <10g/dl) au Jour 0 et au Jour 28 .....	85
Tableau XXII : Moyenne des taux d'hémoglobine au Jour0 et au Jour28 .....	86

## LISTE DES FIGURES.

Figure 1 : Le cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> . ....	15
Figure 2 : Structure chimique de l'artémisinine .....	36
Figure 3 : Introduction des antipaludiques et apparition des résistances de <i>P. falciparum</i> .....	46
Figure 4 : Les différents faciès de transmission palustre en fonction des zones climatiques. ....	60
Figure 5 : Les signes fonctionnels à l'inclusion .....	72
Figure 6 : Répartition des échecs thérapeutiques par année d'étude .....	79
Figure 7 : Evolution des cas recrudescents selon le groupe thérapeutique de .....	80
Figure 8 : Risque d'échec thérapeutique cumulé par jour de suivi.....	81
Figure 9: Proportion des patients fébriles en fonction du Jour de suivi des quatre années de l'étude cumulées .....	83
Figure 10 : Proportion des patients ayant une parasitémie positive du J0 au J7 des quatre années de l'étude cumulées. ....	83
Figure 11 : Proportion des événements indésirables à l'inclusion .....	84
Figure 12 : évolution du taux d'hémoglobine au jour0 et au jour28 .....	85

## INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria (m auvais air) est une érythrocytopathie provoquée par des hématozoaires du genre *Plasmodium* transmis par des moustiques femelles appartenant au genre *Anopheles* (1). On pensait à l'origine que cette maladie provenait des zones marécageuses, d'où le nom de paludisme dérivé du mot ancien « palus », marais. C'est en 1880 que le médecin militaire français Alphonse Laveran découvre le parasite responsable du paludisme : Le *Plasmodium*. Protozoaire polarisé avec dans la région antérieure un système apical caractéristique, les *Plasmodium* sont des endoparasites, c'est-à-dire que leur multiplication a lieu à l'intérieur des cellules de l'hôte. La confirmation du rôle du moustique dans la transmission du paludisme a été apportée par Ross en 1898 (2).

Le paludisme est l'un des rares fléaux de santé publique ayant traversé les siècles sans jamais perdre de son activité. C'est l'affection parasitaire la plus mortelle de notre planète. En effet selon l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S), en 2010, plus de la moitié de la population mondiale est à risque de paludisme avec 216 millions d'épisodes palustres en 2010, dont 81% dans la région Afrique de l'O.M.S, soit 174 millions de cas. Le nombre des décès dus au paludisme est estimé à 655 000 pour l'année 2010, dont 91% en Afrique. À l'échelle mondiale, 86% des décès imputables au paludisme ont frappé des enfants de moins de 5 ans (3). Six pays (Nigeria, RDC, Burkina Faso, Mozambique, Côte d'Ivoire, et Mali) représentent 60% des décès dus au paludisme (4). Le coût direct et indirect lié au paludisme est estimé à plus de 1,8 milliards de dollars US (5). En Afrique, le paludisme tue plus d'un million d'enfants chaque année soit 2800 enfants par jour. Dix enfants contractent la maladie chaque seconde. Les enfants de moins de 5 ans constituent l'une des couches les plus vulnérables. Elle représente 50% des causes de décès dans cette tranche d'âge. Les femmes enceintes constituent également l'une des couches vulnérables. Dans la zone de transmission élevée, 40% des nouveaux nés meurent des formes graves avant l'âge de 5 ans.

Au Burkina Faso, le paludisme est endémique et constitue la première cause de consultations, d'hospitalisations et de décès dans les formations sanitaires. La transmission est stable dans tout le pays, avec une recrudescence saisonnière durant la période de mai à octobre. Selon les données statistiques du système national d'information sanitaire, en 2009, les structures de santé ont enregistré 4 193 328 cas de paludisme dont 344 896 cas de paludisme grave. Il représente par rapport aux autres pathologies 42,2% des motifs de consultation, 56,5% des motifs d'hospitalisation et 50,7% des causes de décès. Les enfants de moins de cinq ans restent les plus touchés. Dans cette tranche le paludisme représente : 50,48% des motifs de consultation, 49,85% des hospitalisations, 73,74% des décès (6).

C'est dans ce contexte que des stratégies de lutte contre le paludisme ont été initiées de part le monde depuis de longues années se basant essentiellement dans les années 50 sur la lutte antivectorielle accompagnée de l'administration de la quinine aux populations. Avec la découverte des insecticides à effet rémanent tel que le Dichlorodiphényltrichloéthane (DDT), et la mise au point de nouveaux médicaments efficaces à l'époque (chloroquine, Amodiaquine), cette lutte a connu un succès et un essor sans pareil au cours de la deuxième guerre mondiale mais les premières résistances des moustiques au DDT apparurent en Grèce à partir de 1951. Ceci incita à une accélération des opérations de lutte afin d'atteindre l'objectif visé (éradication du paludisme) avant que cette résistance ne soit généralisée. Peu après, la résistance des *Plasmodium* aux médicaments notamment à la chloroquine vint compromettre les efforts d'éradication de la maladie. L'espoir renaîtra avec le développement et le déploiement de nouvelles classes thérapeutiques, les dérivés de l'artémisinine. Ces nouveaux médicaments handicapés dans un premier temps par la faible disponibilité connaissent de plus en plus une large distribution et utilisation grâce à un effort soutenu de la communauté des bailleurs de fonds (le fond mondial, le BMGF...). Ainsi sous l'égide de l'OMS la quasi totalité des pays endémiques du paludisme ont été

encouragé à introduire les combinaisons à base d'artémisinine dans leur politique de traitement du paludisme dès les années 2000.

Le Burkina Faso calque sa stratégie de lutte contre le paludisme d'une part des priorités nationales du secteur de la santé et des autres secteurs de développement, et d'autre part des stratégies internationales de lutte contre le paludisme recommandées par l'organisation mondiale de la santé. A l'instar des 42 pays endémiques dans la Région africaine, le Burkina Faso a adhéré aux différents engagements internationaux relatifs à la lutte contre le paludisme, notamment l'initiative « Faire Reculer le Paludisme » lancée en 1998 par l'OMS, l'UNICEF, le PNUD et la Banque Mondiale, et les différents sommets africains des Chefs d'Etat et de Gouvernement en particulier le 3<sup>ème</sup> sommet tenu à Harare en juin 1997 et celui d'Abuja tenu en avril 2000.

La lutte contre le paludisme est nécessairement couplée à des activités de recherche sur des thèmes se rapportant à la sensibilité des vecteurs aux insecticides, à l'efficacité des antipaludiques, aux connaissances et attitudes des communautés, au TPI, à la qualité de la prise en charge des cas de paludisme au niveau des formations sanitaires et/ou dans les communautés. Un partenariat est ainsi établi entre le PNLP du Burkina Faso et les structures/institutions de recherche telles que l'IRSS, le CNRFP, le Centre Muraz et le CRSN qui lui fournissent des données scientifiques actualisées et le personnel technique pour orienter la lutte contre le paludisme. C'est dans ce contexte que des essais cliniques sont menés chaque année pendant la saison pluvieuse à travers tout le Burkina Faso sur des sites sentinelles de surveillance dans le but de suivre l'efficacité des antipaludiques utilisés dans notre pays. Notre travail présente les résultats obtenus sur les sites de la ville de Bobo-Dioulasso et de Gourcy en 2006, 2008, 2009 et 2010.



## **A. GENERALITES SUR LE PALUDISME**

### **I. Epidémiologique du paludisme**

L'épidémiologie du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre. Cette hétérogénéité est sous la dépendance de trois acteurs fondamentaux :

- Le vecteur : l'anophèle
- Le parasite : le *Plasmodium*
- L'hôte qui est l'homme.

#### **I. 1. L'anophèle**

Le paludisme est transmis à l'Homme par la piqûre infectante de la femelle d'un moustique du genre anophèle lors de son repas sanguin. Les larves d'anophèles se développent à leurs premiers stades en milieu aquatique notamment dans les petites collections d'eau ensoleillées et non polluées. L'assèchement des eaux stagnantes à proximité des concessions serait ainsi un élément essentiel dans la lutte contre la prolifération de ces moustiques. Une soixantaine d'espèces ont été identifiées comme véhiculant le parasite, mais en Afrique trois espèces sont responsables de la transmission palustre : *Anopheles gambiae*, *Anopheles funestus* et *Anopheles arabiensis* (7, 8). Elles ne piquent qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 2-3 heures et 6 heures du matin. D'où l'efficacité de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide comme moyen de prévention individuelle contre le paludisme.

#### **I. 2. Le parasite**

Le paludisme est dû à la présence dans l'organisme d'un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il est transmis exclusivement par les piqûres de moustiques *Anophèles*. L'intensité de la transmission dépend de facteurs liés au parasite, au

vecteur, à l'hôte humain et à l'environnement. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine (9-11). Il s'agit de :

- ***P. falciparum*** : C'est l'espèce la plus fréquemment observée, elle est transmise toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières dans les régions équatoriales et subtropicales. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. Sa période d'incubation est de 7 à 12 jours. *P. falciparum* est l'espèce qui développe le plus des résistances aux antipaludiques et est responsable des formes cliniques graves du paludisme (12).
- ***P. vivax*** : Très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des rechutes (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans. *P. vivax* est responsable de fièvre tierce bénigne en général. A noter que des cas de résistances médicamenteuses à *P. vivax* ont été récemment observés (13).
- ***P. ovale*** : Il sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest, et provoque une fièvre tierce bénigne. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans. Schématiquement on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* là où cette dernière espèce n'existe pas (13).
- ***P. malariae*** : Il sévit en Afrique, de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte). L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales (13).

- ***P. knowlesi*** : Jusqu'ici responsable du paludisme simien, *P. knowlesi* est depuis 2004, responsable à Bornéo d'infections humaines de type fièvre quarte attribuées jusqu'alors à *P. malariae*. Puis, des cas de paludisme à *P. knowlesi* ont été signalés en Malaisie, aux Philippines et à Singapour en 2008. Quatre décès ont été rapportés aux Philippines. Le risque est de confondre *P. malariae*, espèce bénigne et *P. knowlesi*, espèce potentiellement maligne, qu'il faut traiter comme *P. falciparum* (12).

### I. 3. L'hôte

L'homme est l'hôte intermédiaire du parasite, le *plasmodium*. Mais ce parasitisme est régi par de nombreux facteurs immunologiques et génétiques en fonction du sujet et de son exposition continue au parasite. Ainsi l'homme peut disposer :

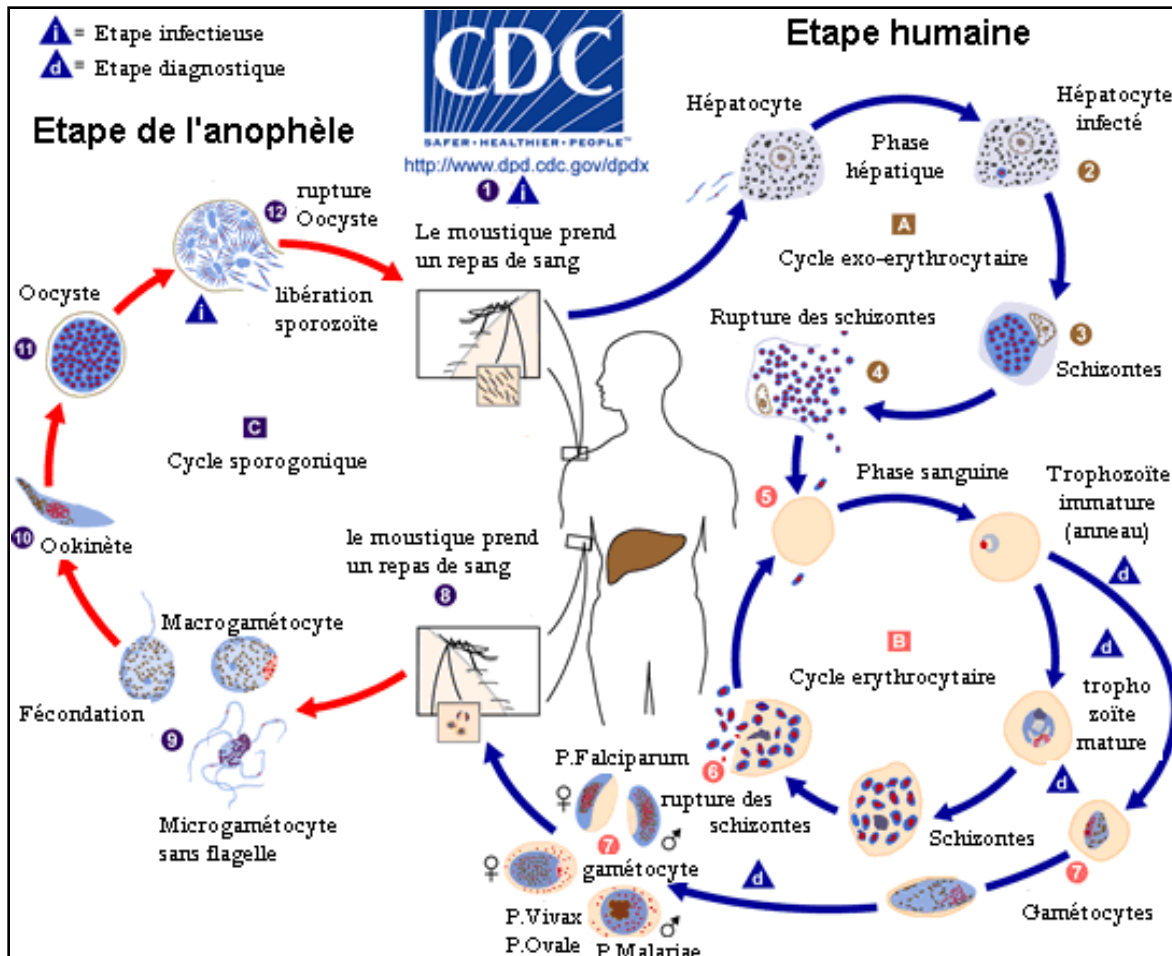
- **D'une immunité naturelle** : Bien qu'encore imparfaitement connus, on soupçonne très probablement des facteurs génétiques parfois ethniques (14) conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle. On évoque également d'autres facteurs qui peuvent conférer une résistance innée à certaines souches plasmodiales ou influencer la symptomatologie du paludisme notamment :
  - Des facteurs érythrocytaires : L'absence de l'antigène Duffy à la surface de leurs hématies confère une résistance à *P. vivax* (15); Les hémoglobinopathies : Hb S, Hb C, Hb E, Hb F sont responsables de tolérance constitutionnelle du sujet au *P. falciparum* durant l'étape érythrocytaire du cycle réduisant la transmission du paludisme (16) et le développement de formes cliniques graves de paludisme à *P. falciparum* (17-22); Les anomalies du cytosquelette de l'hématie notamment l'ovalocytose (23, 24) et l'elliptocytose (25) réduisent également l'expansion des souches de *P. falciparum* et de *P. vivax* au niveau érythrocytaire.

- Des facteurs non érythrocytaires tels que les groupes HLA, le polymorphisme de la réponse immunitaire réduisent la transmission du paludisme ; le déficit en G6.P.D. aurait un rôle protecteur chez les sujets hétérozygotes de sexe féminin (26);
- **D'une immunité acquise** : acquise suite aux piqûres infectantes répétées du sujet. Elle est d'acquisition progressive en zone d'endémie (environ 2 à 5 ans ou plus) et son profil dépend beaucoup de l'intensité et de la durée de la transmission du paludisme. Les enfants nés dans des zones de transmission pérenne acquièrent une immunité de longue durée comparativement aux enfants nés dans les zones de transmission saisonnière comme c'est le cas dans les pays du sahel. Ces enfants du Sahel ont une immunité plus labile qui baisse entre deux périodes de forte transmission, le risque de paludisme grave est alors plus élevé.

#### **I. 4. Cycle évolutif du *Plasmodium***

Le cycle se déroule successivement chez l'homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif). Chez l'homme le cycle est lui-même divisée en 2 phases :

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



**Figure 1 :** Le cycle évolutif du *Plasmodium*. (27)

#### I. 4. 1. Le cycle asexué chez l'homme

On distingue une schizogonie exo-érythrocytaire et une schizogonie intra-érythrocytaire

- **La schizogonie exo-érythrocytaire ou intra hépatique :** Cette phase commence par une piqûre de l'anophèle femelle infectée qui inocule à l'homme les sporozoites, forme infectante contenue dans les glandes salivaires du moustique. Les sporozoites gagnent le foie via les canaux sanguins en 30-60 minutes pour y subir une série de divisions qui aboutit à la formation du schizonte hépatique. L'éclatement du schizonte libère des

mérozoïtes dans la circulation sanguine, qui à leur tour vont pénétrer l'hématie par l'intermédiaire de récepteurs situés à la surface de celle-ci ; ainsi débute le cycle intra-érythrocytaire. La durée du cycle hépatique est de 7 à 10 jours en moyenne, mais dans le cas des *P. vivax* et *ovale*, il existe un deuxième mode d'évolution des sporozoïtes inoculés par l'anophèle. En effet, une fois dans l'hépatocyte, des sporozoïtes atypiques (***hypnozoïtes***) peuvent rester quiescents pendant 1 à 13 mois selon la souche et l'espèce plasmodiale, puis reprennent leur évolution pour donner des trophozoïtes, des schizontes et enfin des mérozoïtes.

- **La schizogonie intra-érythrocytaire :** Après la pénétration dans l'hématie, le mérozoïte se transforme en trophozoïtes, puis en schizontes intra-érythrocytaires dont chacun comporte 16 ou 32 noyaux. Chaque noyau donne un mérozoïte par éclatement du globule rouge. Ce mérozoïte va ensuite parasiter une hématie saine et le cycle schizogonique recommence. Après plusieurs cycles schizogoniques, apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexuel: ce sont les gamétocytes mâles et femelles. Cette phase dure en moyenne 48 à 72 heures selon l'espèce plasmodiale.

#### **I. 4. 2. Le cycle sexué chez l'anophèle**

Les gamétocytes mâles et femelles circulent dans le sang et sont absorbés par un anophèle femelle lors d'un repas sanguin. Ces gamétocytes parviennent dans l'estomac du moustique où ils se transforment en gamètes alors que les éléments asexués du parasite sont digérés. Un gamétocyte mâle peut produire par exflagellation après division du noyau, huit gamètes mâles tandis qu'un gamétocyte femelle en donnera lieu qu'à un gamète femelle. La fusion des gamètes mâles et femelles donne naissance à un zygote: l'ookinète, mobile qui traverse la membrane péri-trophique entourant le bol alimentaire sanguin et la

paroi stomacale et forme un oocyste qui se divise immédiatement. Cette conjugaison de s gamètes mâles et femelles suivie d'une méiose permet la combinaison des génotypes. Pendant toute la suite de son cycle, le *Plasmodium* sera haploïde (n=13 chromosomes). Les cellules de l'oocyste prennent une forme allongée et se transforment en sporoblastes puis en sporozoïtes. Lorsque les sporozoïtes sont formés, la paroi de l'oocyste se déchire et ils sont libérés dans la cavité générale de l'insecte où ils achèvent leur maturation puis gagnent les glandes salivaires. Lors d'une prochaine piqûre, l'anophèle injecte dans le vaisseau sanguin, des sporozoïtes source d'une nouvelle infection. Le cycle chez l'anophèle encore appelé cycle sporogonique dure de 10 à 40 jours selon la température extérieure et l'espèce d'anophèle en cause. En dessous de 15° Celsius l'évolution s'arrête complètement pour le *P. falciparum*.

## **I. 5. Les faciès et strates épidémiologiques**

La prévalence parasitaire et l'incidence du paludisme dépendent de nombreux facteurs notamment le rôle de la distribution des anophèles et leur capacité vectorielle, ainsi que les caractéristiques biologiques des parasites. Un autre facteur est le rôle de l'immunité du sujet. Ainsi l'épidémiologie du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre et cela nécessite une classification des zones où sévit la maladie en fonction du climat et de la végétation. La prise en compte de l'ensemble des facteurs impliqués permet de définir en un lieu donné un faciès épidémiologique, caractérisé par le nombre, la gravité, la saisonnalité des manifestations pathologiques, l'intensité et la saisonnalité de la transmission, et le statut immunologique des diverses classes d'âges. Le même faciès ou des faciès étroitement apparentés occupant une aire géographique caractérisée par son climat, et sa végétation, constituent une strate épidémiologique. A l'intérieur de chaque strate, des particularités géographiques (reliefs, lacs et fleuves) ou des interventions de l'homme (barrage, urbanisation, etc.) créent des conditions particulières où l'expression de la maladie présente des

caractéristiques différentes de celles du milieu dominant. En Afrique on distingue cinq strates (28).

- **La strate équatoriale** recouvrant les régions forestières et les savanes humides post-forestières. Le volume et la répartition des précipitations permettent une transmission pérenne qui ne s'abaisse que pendant les courtes saisons sèches. Les vecteurs (*An. Gambiae*, *An. Funestus*, *An. nili*, *An. moucheti*) ont un indice sporozoitique de 2 à 5% ; le taux d'inoculation (nombre de piqûres infectantes) varie de 100 à 1000 par adulte et par an.
- **La strate tropicale** intéresse les savanes humides et semi humides où les précipitations de 800 à 1500 millimètres et plus sont réparties en une seule saison de 4 à 8 mois pendant laquelle se produit l'essentiel de la transmission de 100 à 350 piqûres infectées par adulte et par an. L'indice sporozoitique des vecteurs (*An. gambiae*, *An. funestus*, *An. arabiensis*) est du même ordre que dans la strate équatoriale. La prémunition devient très solide au dessus de 10ans et les adultes sont peu touchés.
- **La strate sahélienne et sahélo-sahélienne** s'étend entre la 12<sup>e</sup> et la 18<sup>e</sup> parallèle; La pluviométrie varie de 700 à moins de 100mm du Sud au Nord. Cette pluviométrie est très inconstante d'une année à l'autre, entraînant de grandes variations spatiales et temporelles de la production des vecteurs. La transmission due à *An. arabiensis*, et *An. funestus* est concentrée pendant une courte saison des pluies. Le taux d'inoculation très fluctuant d'une année à l'autre atteint 15 à 20 piqûres infectées par Homme et par an au Nord du Burkina, descend à 01 ou 02 en bordure du Sahara, où il est même nul certaines années.
- **La strate lagunaire** se limite au voisinage des lagunes saumâtres qui bordent l'Atlantique. L'Anophèle dominant, *An. melas* présente des



densités très élevées toute l'année, néanmoins la grande majorité des cas apparaissent en saison des pluies.

- **La s trate m ontagnarde**, en Afrique de l'Ouest intéressent surtout le Cameroun. *An. funestus* est le vecteur le plus couramment rencontré. Le paludisme sévit dans les vallées alors que les hautes terres à 1500mètres et plus sont indemnes ou peu infectées.
- Notons également le cas particulier du **milieu urbain** où la transmission palustre est en général plus faible que dans le milieu rural. Le niveau d'immunité palustre est de ce fait plus bas dans les villes que dans les campagnes. L'urbanisation galopante des pays les moins avancés (PMA) entraînera donc à long terme une forte diminution de la transmission, avec pour conséquence l'acquisition plus lente de l'immunité. Il faudra dans ce cas s'attendre à une multiplication des formes graves (29).

## II. Polymorphisme génétique de *Plasmodium falciparum* (30)

*Plasmodium falciparum* possède trois types d'acides nucléiques : nucléaire, mitochondrial et plastidique qui sont utilisés pour l'étude de la diversité génétique du parasite. L'ADN nucléaire comporte 25 à 30.10<sup>6</sup> paires de bases réparties sur 14 chromosomes de tailles différentes. Les événements génétiques (recombinaison, crossing-over) et les pressions immunitaires sont à l'origine de l'émergence de polymorphisme au niveau des antigènes du *Plasmodium*. Chez *P. falciparum*, les gènes de polymorphisme les plus utilisés pour la différenciation des clones infectants sont :

- **MSP1** : localisé sur le chromosome 9, ce gène comporte 17 blocs et code pour une glycoprotéine de surface du mérozoïte de 190 kDA (Merozoïte surface Protein 1). La variabilité du bloc 2 (K1, MAD20, RO33) sert à la différenciation des clones de *P. falciparum*

- **MSP2** : ce gène situé sur le chromosome 2 est divisé en 5 blocs et code pour une glycoprotéine de surface de 28 kDA (Merozoïte surface Protein 2). La variabilité du b loc3 (IC 3D7 ou F C27) est utilisée pour différencier les clones.
- **GLURP** : Glutamate rich protein.
- **Microsatellites** : TA81, TA60, TA40, PFPK2 ...

Ces marqueurs de polymorphismes servent à la différenciation des parasites recrudescents de ceux qui infectent nouvellement un patient au cours d'un traitement antipaludique (31).

Il existerait également une variabilité génétique entre les *P. falciparum* d'Afrique et d'Asie du sud-est et aussi entre l'est et l'ouest de l'Afrique (32).

### III. Physiopathologie du paludisme

La symptomatologie du paludisme dépend de plusieurs facteurs : le niveau d'immunité de l'hôte et le parasite (l'espèce plasmodiale, l'intensité de l'infestation, la phase de développement parasitaire). Pour toutes les espèces plasmodiales, le cycle intra-hépatique est strictement asymptomatique et les manifestations cliniques s'observent au cours de la phase endo-érythrocytaire. Ainsi à près la colonisation des érythrocytes par les plasmodies, 70% de l'hémoglobine humaine est transportée vers la vacuole digestive puis décomposée par des protéases spécifiques (dont la cystine protéase), ce catabolisme fournit au parasite des aminoacides pour synthétiser ses propres protéines. Lors de la protéolyse de l'hémoglobine par le Plasmodium, le FeIIprotoporphyrineIX libéré (désigné également ferroprotoporphyrine ou FeII-hème) est capable de réduire l'oxygène moléculaire entraînant la formation d'espèces oxygénées réactives comme l'anion superoxyde  $O_2^-$ , le radical hydroxyle  $OH$  sous l'action de cations tels que le  $Fe^{2+}$  ou le  $Cu^{2+}$  (réaction de Fenton). Ces radicaux libres sont au cours du métabolisme normal des aérobie détoxifiés par l'intermédiaire d'un système

enzymatique impliquant des peroxydases, superoxydases, catalases, assurant la gestion de ce « stress oxydatif ». Chez les plasmodies, l'absence d'hème oxygénase pour assurer le catabolisme de l'hème contraint le parasite à l'inactiver en le polymérisant en un complexe d'hémozoïne (FeIII-hème ou ferriprotoporphyrine), un pigment noir, cristallin et insoluble, se soustrayant ainsi aux dommages oxydatifs membranaires induits par les radicaux libres et l'hème. Les dérivés de l'artémisinine trouvent là un champ d'opération en contrariant l'agrégation de l'hème et la formation de l'hémozoïne (33, 34). Dans le cas du :

➤ **paludisme simple :**

- **La fièvre:** le facteur déclenchant est la libération, au moment de l'éclatement des hématies parasitées, du pigment malarique (hémozoïne), véritable substance pyrogène agissant sur les centres bulbaires de la thermorégulation. Un seuil de parasitémie est nécessaire pour provoquer une crise fébrile. Pendant la phase de début, le cycle endo-érythrocytaire du *Plasmodium* est encore mal synchronisé. La fièvre a alors une allure continue et elle est modérée ou élevée selon la parasitémie. En revanche, lorsque le cycle endo-érythrocytaire des plasmodies présents se synchronise progressivement, la libération du pigment malarique est régulièrement répétée ce qui confère à l'accès palustre l'une des principales caractéristiques cliniques: la périodicité.
- **L'anémie** résulte pour une part de la lyse des hématies parasitées mais d'autre part de la phagocytose des hématies par les cellules monocytaires; aussi sous l'effet des endotoxines, il ya une séquestration du fer dans les macrophages et une dysérythropièse avec hypersplénisme justifiant la splénomégalie au cours des accès palustres.

➤ **Le paludisme grave :**

- **Le neuropaludisme:** les mécanismes physiopathologiques à l'origine du neuropaludisme sont encore très peu élucidés. La présence à la surface des hématies parasitées, de protrusions particulières < knobs > provoque un phénomène d'adhérence de ces hématies à l'endothélium vasculaire, avec séquestration puis formation de thrombi dans les veinules post-capillaires du cerveau. Plusieurs hypothèses sont également émises mais n'ont pas fait l'unanimité.
- **Les complications rénales :** il peut s'agir d'atteintes aiguës, transitoires, réversibles caractérisées par le dépôt d'immunoglobines (principalement les IGM) et de complément sur la membrane basale des glomérules et dans les zones mésangiales. Cependant l'atteinte rénale peut provoquer des lésions progressives, chroniques du *Plasmodium malariae*; ces lésions sont irréversibles et résultent de dépôts granuleux d'immuns complexes.
- **L'atteinte pulmonaire:** deux aspects se distinguent dans cette atteinte pulmonaire. Le premier, l'œdème aigu du poumon (OAP) est de mécanisme controversé. Il serait d'origine cardiaque mais peut également être une erreur de réanimation en sursolés. Le deuxième, l'insuffisance respiratoire aiguë très grave correspond au poumon lésionnel palustre qui est un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte.
- **L'hypoglycémie** est surtout rencontrée chez l'enfant et femme enceinte et est de cause principalement iatrogène par le traitement à la quinine qui stimule la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Cependant, cette hypoglycémie est en partie liée à la baisse de la néoglucogénèse sous l'effet des facteurs TNF alpha.

- **Les crises convulsives** généralement rencontrées chez l'enfant seraient consécutives à un état d'hypoglycémie ou l'élévation transitoire de la température.

#### **IV. Les aspects cliniques**

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et leur gravité et dépendent à la fois du parasite et de son hôte. On y distingue plusieurs formes cliniques.

##### **IV. 1. Le paludisme simple**

L'incubation dure de 9 à 14 jours. A la période d'état, on note une fièvre, progressivement croissante, qui devient continue, en plateau ou à grande oscillation irrégulière avec plusieurs pics par jour atteignant 39 à 40°C. Cette fièvre n'est jamais à ce stade initial à périodicité régulière et s'accompagne d'un malaise général avec myalgies, céphalées et douleur abdominale; des nausées voire même des vomissements et parfois une diarrhée y sont associés. Un bouquet d'herpès labial est souvent noté, ainsi qu'une diminution de la diurèse avec urines foncées contenant des traces de protéines. L'évolution se fait vers une guérison spontanée pour *Plasmodium malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* mais le risque de passage vers un accès pernicleux est permanent pour le cas de *P. falciparum*. Sous traitement, l'évolution est favorable avec une guérison en quelques jours.

##### **IV. 2. Le paludisme grave**

Le paludisme grave se définit chez un malade présentant une parasitémie positive avec des formes asexuées de *P. falciparum* et aucune autre cause manifeste des symptômes, la présence d'une ou plusieurs des caractéristiques cliniques ou de biologiques suivantes (35):

➤ **Manifestations cliniques :**

- Prostration
- Troubles de la conscience
- Convulsions multiples
- Détresse respiratoire (respiration acidotique)
- Collapsus cardiovasculaire
- Œdème pulmonaire (radiologique)
- Saignement anormal
- Ictère
- Hémoglobinurie

➤ **Manifestations biologiques :**

- Anémie sévère
- Hypoglycémie
- Acidose
- Insuffisance rénale
- Hyperlactatémie
- Hyperparasitémie

## **V. Diagnostic du paludisme**

### **V. 1. Le diagnostic clinique**

Le diagnostic clinique du paludisme basé essentiellement sur les signes généraux (fièvre ( $>39^{\circ}\text{C}$ ), frissons, sueurs, courbatures, céphalées, malaises générales), les signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée) ou une légère hépatomegalie et/ou splénomégalie ne sont pas spécifiques et confère une marge d'erreur trop importante, de l'ordre de 36% **(35, 36)**.

Deux études différentes réalisées en Gambie ont montré que l'on pouvait parvenir à une sensibilité de 70–88% et à une spécificité de 63–82% du diagnostic du

paludisme au moyen d'un système d'appréciation et de cotation des signes et symptômes cliniques (37, 38). Ce système de cotation non encore validé par l'OMS fait que le diagnostic de certitude du paludisme est essentiellement basé sur l'examen parasitologique à la recherche du *Plasmodium*. Mais en pratique courante au Burkina Faso, faute de laboratoires bien équipés et dans un souci de réduire le délai de prise en charge ou de ne pas créer un surcoût financier pour les familles, devant toute fièvre, un traitement antipaludique est souvent administré sans recourir aux examens de laboratoire.

## **V. 2. Le diagnostic biologique**

Les manifestations cliniques évoquées au cours d'un accès palustre permettent de faire un diagnostic de présomption; le diagnostic de certitude est apporté par, soit la mise en évidence du parasite dans le sang (examen direct), soit la détection des anomalies d'ordre biologique et les indices immunologiques (diagnostic indirect).

### **V. 2. 1. Le diagnostic direct**

C'est l'examen direct au microscope optique du prélèvement sanguin effectué de préférence avant tout traitement anti palustre et au niveau du sang capillaire à la pulpe du doigt. Les techniques les plus utilisées sont: la goutte épaisse et le frottis sanguin.

#### **V. 2. 1. 1. La goutte épaisse**

C'est l'examen de référence; sa réalisation consiste à déposer une goutte de sang sur une lame porte objet. Ce sang est défibriné rapidement par un mouvement en spirale à l'aide d'un coin d'une autre lame. Ce prélèvement est séché puis coloré (sans fixation préalable) au May-Grunwald-Giemsa. Après coloration, seules resteront sur la lame les globules blancs et les parasites éventuels. La densité parasitaire est calculée en comptant les parasites rapportés à un nombre de leucocytes.

### V. 2. 1. 2. Le frottis sanguin

C'est l'étalement mince d'une goutte de sang prélevée au doigt sur une lame porte objet. L'étalement est fixé au méthanol ou au May-Grunwald puis coloré au Giemsa. Le frottis sanguin mince permet la mise en évidence des formes évolutives et également de faire le diagnostic différentiel des espèces plasmodiales.

### V. 2. 1. 3. La PCR

C'est une technique qui consiste en une amplification de l'ADN parasite, en procédant par les stades de dénaturation et d'amplification du matériel génétique. Cette méthode a une sensibilité de 10 à 100 fois supérieure à celle de la goutte épaisse mais son coût élevé limite sa diffusion.

### V. 2. 1. 4. Les Tests de diagnostic rapide

- **Le QBC (Quantitative Buffy Coat)** est une méthode rapide qui permet, à partir d'un prélèvement sur tube capillaire de mettre en évidence en 60 minutes des hématies parasitées grâce à une coloration des noyaux parasites par le fluorochrome (acridine orange). Le QBC a une sensibilité élevée mais il ne permet pas l'identification précise de l'espèce plasmodiale.
- **Le Parasight-F<sup>®</sup> de Beckton-Dickinson** permet la détection de l'histidine Rich Protein (HRP), spécifique de *P. falciparum*. La rapidité du diagnostic est de l'ordre de la minute. Sa sensibilité a été évaluée à 93% et sa spécificité à 99%.
- **Le test Optimal<sup>®</sup> (Flow inc)** est basé sur une technique identique à celle du Parasight-F<sup>®</sup>, mais utilise des anticorps monoclonaux dirigés contre l'e



lactate déshydrogénase de *P. falciparum* et *P. vivax*. Sa sensibilité est de l'ordre de 90% et toutes les études ont démontré 100% de spécificité.

- **L' immunocapture de l'Ag HRP-2**, d'une pLDH spécifique de *P. vivax* et d'une pan-pLDH pour la détection des 2 autres espèces.
- **Les tests pan-spécifiques d'identification de l'aldolase** identifient les infections par d'autres espèces plasmodiales que *falciparum*. Ils ont peu d'intérêt en termes de prise en charge des cas dans les zones où *P. falciparum* prédomine et où les autres espèces n'interviennent presque toujours que dans le cadre de co-infections. Aussi, ces tests qui détectent l'aldolase ont tendance à avoir une thermo-stabilité inférieure à ceux qui détectent l'Ag HRP2, et par conséquent à perdre leur sensibilité plus rapidement en cas de conservation dans des conditions de stockage non contrôlées pour les variations de température.

Ces tests de diagnostic rapide sont disponibles sous différentes formes dans le commerce : bandelettes, cassettes ou cartes. Les cassettes et les cartes sont plus faciles à utiliser dans des conditions difficiles et en dehors des centres de santé surtout dans nos pays en voie de développement.

## **V. 2. 2. Les tests indirects**

### **V. 2. 2. 1. L'immunofluorescence indirecte (ELISA)**

Cette méthode ne permet pas de différencier un paludisme en cours d'un paludisme antérieur. Cependant, elle a trois indications: investigation d'une fièvre prolongée inexpliquée en zone d'endémie, dépistage chez les donneurs de sang et dans les études épidémiologiques.

### **V. 2. 2. 2. Les autres méthodes indirectes**

L'hémagglutination, l'immunoélectrophorèse, l'immunodiffusion. Ces techniques ne sont pas utilisées à des fins de diagnostic d'urgence; elles sont plutôt utiles dans les enquêtes épidémiologiques, dans la prévention du paludisme post transfusionnel en zone non endémique et dans le suivi des anticorps après un accès palustre.

## **VI. Les Stratégies de lutte contre le paludisme**

Une stratégie globale de lutte contre le paludisme a été initiée par l'OMS en 1998. Elle est contenue dans le programme nommé: "Roll Back Malaria" (faire reculer le paludisme). Ce partenariat mondial destiné à appuyer la lutte contre le paludisme partout où il sévit a vu le jour en 1998. Il a été adopté en 2000 par les chefs d'Etats africains lors du sommet d'Abuja (Nigeria), avec pour objectif principal la réduction de la morbi-mortalité du paludisme de moitié d'ici l'an 2010. Ce sommet a reflété une vraie convergence de la volonté politique, d'une synergie institutionnelle ainsi que d'un consensus technique pour lutter contre le paludisme.

Les objectifs du Roll Back Malaria fixés par un groupe d'expert de l'OMS (39) portent sur une augmentation significative du nombre des groupes vulnérables bénéficiant de mesures préventives et curatives recommandées, en accord avec les objectifs d'Abuja, et particulièrement dans les 2 quintiles les plus bas au point de vue de la situation économique. Les résultats attendus sont (39) :

- Réduire le nombre de cas de paludisme à l'échelle mondiale de 50 % en 2010 et de 75 % en 2015 par rapport à 2000;
- Réduire le nombre de décès dus au paludisme à l'échelle mondiale de 50 % en 2010 par rapport à 2000, et atteindre une mortalité proche de zéro pour les décès évitables en 2015;
- Éliminer le paludisme dans 8 à 10 pays d'ici 2015, puis dans l'ensemble des pays actuellement en phase de pré-élimination;

- Éradiquer à long terme, le paludisme à l'échelle planétaire en réduisant l'incidence mondiale à zéro grâce à une élimination nationale progressive.

Au Burkina Faso, la politique nationale de lutte contre le paludisme s'inspire de diverses initiatives mondiales notamment l'initiative « Faire Reculer le Paludisme », la déclaration d'Abuja et les Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) à travers sa cible n°8 visant à maîtriser d'ici 2015 le paludisme et d'autres maladies. Un programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) existe depuis 1991 restructuré en 1995. Il travaille en collaboration avec le Centre National de Formation et de Recherche sur le Paludisme (CNFRP), le Centre Muraz, le Centre de Recherche en Santé de Nouna (CRSN), l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS), l'Institut de Recherche pour le Développement, Institut Supérieur des Sciences de la Population, l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé de l'Université de Ouagadougou (UFR/SDS) et l'Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso. Ces centres lui fournissent des données scientifiques actualisées et le personnel technique pour orienter la lutte contre le paludisme. Son objectif est de réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme au sein de la population générale et en particulier chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. Ceci entre en droite ligne avec les priorités définies par le Plan national de Développement sanitaire 2001-2010, le cadre stratégique de lutte contre la pauvreté adopté en avril 2004 et les objectifs du millénaire pour le développement. Sa stratégie est **(40)** :

- La prise en charge précoce et correcte des cas de paludisme
- La prévention du paludisme pendant la grossesse
- La lutte antivectorielle
- La lutte contre les épidémies de paludisme.
- La rédaction et la publication des documents d'orientation majeurs.

## VI. 1. La prévention

### VI. 1. 1. La lutte antivectorielle

- **La promotion et l'utilisation effective des moustiquaires imprégnées :**
- L'histoire de la moustiquaire imprégnée d'insecticide a débuté en 1983, au Burkina Faso, l'équipe de Pierre Carnevale, de l'ORSTOM (nommé aujourd'hui Institut de recherche pour le développement, IRD), pressentit qu'une association insecticide-moustiquaire serait utile contre les moustiques et leurs piqûres (41). Elle procéda à la première imprégnation de moustiquaires dans la ville de Bobo-Dioulasso. Testées en conditions naturelles dans des cases dites expérimentales, ces moustiquaires se sont révélées particulièrement efficaces contre les vecteurs du paludisme en termes de mortalité des moustiques et de réduction du taux de piqûres. La moustiquaire imprégnée d'insecticide s'est affirmée en quelques années comme un outil privilégié de la lutte contre le paludisme. Ces moustiquaires imprégnées de pyréthrianoïdes (deltaméthrine...) sont tissées en polyester, en polyéthylène ou, plus récemment, en polypropylène, ces deux derniers matériaux étant plus résistants. Elles restent efficaces après au moins 20 lavages normalisés et conservent leur efficacité sur le terrain durant trois ans au moins, dans des conditions normales d'utilisation. Elles vont avoir un effet irritant et répulsif à la fois sur le moustique. Plusieurs études de terrain ont montré l'efficacité de l'utilisation des MII à grande échelle dans la prévention du paludisme. Les MII réduisent de 50% la morbidité et de 20 à 30% la mortalité globale chez les enfants de 0 à 4 ans (42-44). Le Burkina Faso a tenté en 2010 d'atteindre une couverture universelle de MILDA grâce au financement du Fonds Mondial Rond 8. De nos la stratégie de lutte avec les moustiquaires imprégnées souffre de la non ré imprégnation systématique des moustiquaires par les communautés, de la résistance du vecteur (*Anophele*) aux insecticides utilisés, et du détournement des moustiquaires au sein de la communauté (40).

- **Le Traitement ciblé des gîtes larvaires :** par le comblement ou la pulvérisation des marais et des mares. Le drainage des plans d'eau, la pulvérisation de produits larvicides ou l'utilisation de poissons larvipares (qui mangent les larves). IL permet de réduire considérablement les populations de moustiques avant qu'ils atteignent l'âge adulte. Contrôler les populations de larves par le traitement des gîtes peut réduire le nombre de moustiques adultes capables de transmettre le paludisme (45, 46)
- **La pulvérisation intradomestique (PID) dans des zones ciblées :** peut réduire le nombre de cas clinique de paludisme de 50%, 8 mois après la PID et 70% la prévalence, 4 mois après la PID (47). La PID a contribué à l'élimination du paludisme dans de nombreuses régions du monde et à sauver des milliers de vies humaines. Elle a aussi contribué au contrôle ou à l'élimination du paludisme en Afrique du Nord, en Afrique australe et dans les Iles de l'océan indien (Maurice, Réunion).
- **Les mesures d'hygiène et d'assainissement**

Ces trois dernières mesures sont des interventions très efficaces dans le contrôle du paludisme dans les pays endémiques mais sont d'un coût très élevé avec des moyens logistiques très lourds (transport, stockage, pulvérisateurs formés, supervision des pulvérisateurs, accompagnement de la communauté, la fréquence des passages, la charge de travail)

### **VI. 1. 2. La chimio-prévention**

Elle consiste à administrer à une population à risque, par intermittence, des doses thérapeutiques d'antipaludiques. A la différence d'une chimioprophylaxie classique, déconseillée par l'OMS pour les populations africaines, car difficile à mettre en œuvre à grande échelle et favorisant la diffusion de souches du parasite résistantes aux médicaments, le nombre de prises de médicament est réduit au

strict minimum et leur administration est faite à des dates prédéfinies en fonction des modalités de la transmission. Il s'agit d'intervenir juste avant la survenue de la maladie, avec le meilleur rapport coût-efficacité possible et sans augmenter la sélection des souches résistantes.

Indiquée chez le sujet non immun voyageant vers une zone d'endémie palustre. Le choix du traitement repose sur le profil épidémiologique de la zone de séjour, le niveau de la résistance aux antipaludiques et la durée du séjour.

Un autre groupe concerné par la chimioprophylaxie est constituée par les femmes enceintes. Les pays africains ont initialement utilisé la chloroquine en prophylaxie chez la femme enceinte. Mais la mauvaise observance du traitement a entraîné le développement et l'extension de résistances plasmodiales à cette molécule et a favorisé un regain d'intérêt de l'OMS pour la Sulfadoxine Pyriméthamine (SP). En février 2005, le Burkina Faso, comme bien d'autres pays africains, a adopté l'utilisation de la SP en TPI chez la femme enceinte. Ce protocole s'intègre alors, dans le paquet des prestations de routine de la consultation prénatale (CPN) dans le cadre de la gratuité des soins préventifs chez la femme enceinte (40). Le traitement débute au deuxième trimestre de la grossesse, après les mouvements actifs du fœtus, et permet de réduire l'anémie maternelle et l'insuffisance de poids à la naissance de manière significative.

S'inspirant du succès du TPI chez la femme enceinte, l'OMS encourage l'évaluation de son efficacité et sa tolérance chez les enfants de moins de 5 ans tout aussi vulnérables que les femmes enceintes. Toutefois l'apparition, du fait de la pression médicamenteuse, de résistances croissantes à la SP motive la recherche de nouvelles molécules notamment les CTA dans le TPI des enfants (48).

### **VI. 1. 3. La vaccination**

Le premier essai vaccinal véritable contre le paludisme est celui des frères Sergents en 1910, qui ont obtenu une protection partielle chez des oiseaux à qui ils ont inoculé des parasites tués (49). Vers les années 70 La démonstration de l'efficacité de l'injection de sporozoïtes irradiés pour empêcher le développement d'infections expérimentales successives, a ouvert la voie menant à la découverte et au développement de candidats vaccins antipaludiques selon Doumbo et al en 2008 (50).

En 1990, Guiguemdé et al ont conduit au Burkina Faso le premier essai d'un vaccin antipalustre en Afrique. Le candidat vaccin(NANP)3-TT, association d'un peptide synthétique de la protéine circumsporozoïte de *Plasmodium falciparum* et de la toxine tétanique n'a pas montré d'effet protecteur, quoiqu'il ait une immunogénicité prouvée (51).

Actuellement un candidat vaccin RTS,S/AS01 est en cours d'évaluation dans sept pays africains dont le Burkina Faso avec des résultats préliminaires prometteurs. En effet après un suivi de douze mois, RTS,S/AS01 a permis une réduction significative de la survenue d'épisodes de paludisme maladie et surtout de formes graves de paludisme chez les patients vaccinés (52).

## **VI. 2. Prise en charge des cas de paludisme**

### **VI. 2. 1. Les objectifs de la prise en charge**

La prise en charge correcte des cas de paludisme passe d'abord par une confirmation diagnostique par un examen biologique (goutte épaisse, frottis sanguin, TDR...). Les résultats du diagnostic parasitologique doivent être disponibles peu après que le malade soit venu consulter (en moins de deux heures). S'il n'y a pas eu de diagnostic parasitologique ou que son résultat tarde à être communiqué, les malades chez qui l'on suspecte un paludisme grave et les

autres groupes à risque doivent être immédiatement traités sur la base d'un diagnostic clinique (35, 53).

Cette prise en charge consiste en l'administration en plusieurs doses d'un antipaludique en fonction de la sensibilité des souches plasmodiales, la forme clinique du paludisme, le degré d'immunité du patient. L'objectif du traitement curatif sera :

- **En cas de paludisme simple :** de guérir l'infestation. cela permet de prévenir la progression vers une forme grave et d'éviter la morbidité supplémentaire associée à un échec thérapeutique. L'objectif du traitement en termes de santé publique, 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. La tolérance, le profil des effets secondaires et la rapidité de la réponse thérapeutique sont également des considérations importantes à prendre en compte.
- **En cas de paludisme grave :** de prévenir la survenue du décès. La prévention d'une recrudescence et le fait de chercher à éviter des effets indésirables mineurs sont secondaires. Lorsqu'on traite un neuro-paludisme, la prévention des séquelles neurologiques est également un objectif important. Lors du traitement d'un paludisme grave pendant la grossesse, l'objectif principal est de sauver la vie de la mère.

## VI. 2. 2. Médicaments anti paludiques

Les médicaments anti paludiques peuvent être classés selon le point d'impact du médicament sur l'un des stades du parasite chez l'homme, selon leur mode d'action et selon leur classe thérapeutique (anti paludique naturel ou de synthèse).

Le tableau suivant classe les principaux antipaludiques :

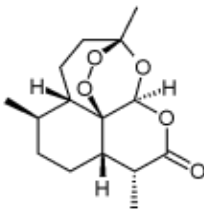


**Tableau I: Classification des principaux antipaludiques.**

Classe	Groupe pharmaco-therapeutique	Médicaments	Site et mode d'action
Antipaludiques naturels	<i>Antipaludiques naturels</i>	- <i>Quinine</i> - <i>Artemisinine (Qinghaosu)</i>	Schizonticides endoérythrocytaires actifs sur les trophozoïtes endoérythrocytaires des diverses plasmodies
Antipaludiques de synthèse	<i>Amino-4 – quinoléines</i>	- <i>Chloroquine</i> - <i>Amodiaquine</i> - <i>Pipéraquine</i>	Schizonticides sur les formes érythrocytaires
	<i>Amino-alcools</i>	- <i>Luméfantrine</i> - <i>Méfloquine</i> - <i>Halofantrine</i>	Schizonticides sur les formes endoérythrocytaires
	<i>Dérivés de l'Artemisinine</i>	- <i>Artémether</i> - <i>Artésunate</i> - <i>Artéether</i>	Schizonticides endoérythrocytaires actifs sur les trophozoïtes
	<i>Sulfonamides (antifoliques)</i>	- <i>Sulfones (Dapsone)</i> - <i>Sulfamides retard (Sulfadoxine)</i>	Schizonticides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydroptéroate synthétase
	<i>Diaminopyrimidines , Biguanides (Antifoliniques)</i>	- <i>Pyriméthamine</i> - <i>proguanil</i>	Schizonticides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydrofolate réductase
	<i>Hydroxynaphtoquinone</i>	- <i>atovaquone</i>	Inhibe le transport des électrons dans la mitochondrie, donc la synthèse d'ATP.
	<i>Amino-8-quinoléines</i>	- <i>Primaquine</i> - <i>tafénoquine</i>	Gamétocytocides, schizonticides sur les formes intrahépatiques et endoérythrocytaires
Antibiotiques	<i>Cyclines</i>	- <i>Doxycycline</i> - <i>Tétracycline</i>	Schizonticides
	<i>Macrolides</i>	- <i>Azithromycine</i> - <i>Clindamycine</i> - <i>Spiramycine</i>	Schizonticides.

## VI. 2. 2. 1. L'Artemisinin et ses dérivés

**Structure chimique :** C'est une lactone sesquiterpénique avec deux atomes d'oxygène liés par un pont peroxyde au-dessus d'un cycle à sept atomes de carbone avec sept centres d'asymétrie autorisant un grand nombre de stéréoisomères. Le caractère totalement asymétrique de la molécule d'artémisinine rend sa synthèse artificielle particulièrement difficile, en particulier à des coûts acceptables (d'où l'utilisation de dérivés semi-synthétiques comme l'artésunate, l'artéméther et l'artéether). (54)



**Figure 2 :** Structure chimique de l'artémisinine (54)

**Mécanisme d'action :** L'artémisinine et ses dérivés exercent leur activité antiparasitaire grâce à leur structure endoperoxyde. Ils entraînent une alkylation de l'hème, contrariant son agrégation, inhibant ainsi la formation d'hémozoïnes. Cette action sur l'hème permet la restitution rapide du potentiel ferrique du patient. Ils entraînent également une inhibition des protéines parasitaires telles que le *PfATP6*, le TCTP (Translationally Controlled Tumor Protein), la cystine protéase empêchant l'utilisation du calcium par le parasite pour son développement (55-57).

**Pharmacocinétique :** La pharmacocinétique de l'artémisinine et de ses dérivés est dose-dépendante et temps dépendant; sa cinétique est non-linéaire. Administrer par voie orale, la biodisponibilité dépend de plusieurs facteurs dont le niveau d'absorption par le tractus intestinal, le problème de solubilité pour des éthers et l'effet du premier passage hépatique. De ce fait il existe une grande variabilité intra et interindividuelle. Le problème se pose chez l'enfant et plus particulièrement les nourrissons vu les paramètres tels que une vidange gastrique plus lente, un plus grand volume de distribution de la drogue, une liaison aux protéines plasmatiques moins importante,

une filtration glomérulaire basse au cours des premiers mois de vie puis supérieure à l'adulte, une barrière hémato-encéphalique plus perméable (14).

Le tableau ci-dessous résume les propriétés pharmacocinétiques de l'artémisinine et de ses dérivés.

**Tableau II : Paramètres pharmacocinétiques de l'artémisinine et de ses dérivés (58, 59)**

Molécules	Absorption	Distribution	Métabolisme	Élimination
<b>Artémisinine</b>	Rapide mais incomplète par voie orale ; Cmax atteinte 1 à 2 H après prise, biodisponibilité de l'ordre de 30% par voie orale	Volume de distribution : 37L/kg	Rapidement métabolisé en DHA dans le foie avec implication du cytochrome P450, CYP2B6 et 3A	Demi-vie d'élimination : 2 à 5H
<b>Artéméthér</b>	Cmax: 1 à 3 H	Liaison aux protéines plasmatiques : 70- 77% ; distribué à parts égales entre le plasma et les érythrocytes. Diffusion faible dans le LCR	Taux de conversion en DHA le plus important avec déméthylation par le cyt P450 CYP3A4	Rénale et biliaire sous forme de dérivés glycoconjugués. % vie : 4 à 11H
<b>Artééthér</b>	Faible absorption intestinale		Rapidement métabolisé en DHA dans le foie	Plus lente que les autres dérivés : 1 à 2 jours
<b>Artésunate</b>	Résorption intestinale rapide mais incomplète, Cmax atteinte en moins d' 1H, biodisponibilité de l'ordre de 80%	Volume de distribution plus faible que l'artéméthér	Transformation rapide en DHA par le cyt P450	Rapide : demi-vie de 2 à 3 H
<b>Acide artélinique</b>	Taux plasmatiques les plus importants après administration IV	Volume de distribution le plus faible de tous	Taux de conversion en DHA le plus faible	
<b>Dihydroartémisinine (DHA)</b>	Rapide par voie orale, Cmax atteinte après 1 à 3H	Liaison aux protéines plasmatiques à 75%	Aucun	Demi-vie courte d'environ 4H; disparaît de la circulation en 8 à 10H

L'un des avantages des dérivées de l'artémisinine est aussi la brièveté de leur demi-vie. En effet les antipaludéens àvec de longues demi-vies terminales sont

particulièrement exposés au développement de résistances parce qu'il y a augmentation du risque qu'une nouvelle infection indépendante soit acquise lorsque les concentrations en médicament à la suite du traitement sont descendues en dessous de celles nécessaires pour éviter la multiplication du parasite et guérir radicalement la nouvelle infection; l'Afrique fournit malheureusement un scénario idéal avec de fréquentes réinfections durant le traitement; si l'infection d'origine n'est pas guérie, les parasites survivants seront soumis à une pression médicamenteuse parce que les cycles asexués sont exposés à des concentrations sanguines (60).

### **VI. 2. 2. Les combinaisons thérapeutiques**

Les combinaisons thérapeutiques sont des associations d'au moins deux médicaments schizonticides sanguins dont les modes d'actions sont indépendants et dont les cibles biochimiques sont différentes afin d'améliorer leur efficacité et de retarder le développement de la résistance à chacun des constituants (61). En effet, le traitement combiné met à profit l'association synergique et additive de deux médicaments ou davantage. Cette définition exclut les polychimiothérapies comportant une molécule dépourvue d'action antipaludique dont le but est d'accroître l'effet antipalustre d'un schizonticide sanguin. De même, certains antipaludiques qui répondent à la définition d'une association synergétique fixe, sont considérés d'un point de vue opérationnel, comme des produits simples en ce sens qu'aucun de leurs constituants ne serait administré en monothérapie pour traiter un paludisme. La sulfadoxine-pyriméthamine en constitue un exemple (61).

#### **VI. 2. 2. 1. Combinaison thérapeutique à base d'Artemisinine (CTA)**

L'Artemisinine et ses dérivés (Artesunate, Artemether, artemotil, dihydroartemisinine) entraînent une clearance parasitaire rapide et une disparition rapide des symptômes. Ils réduisent le nombre d'hématozoaires d'un facteur de près de 10 000 lors de chaque cycle asexué, ce qui est plus que les autres antipaludiques courants (qui le réduisent d'un facteur de 100 à 1000 par cycle). L'Artemisinine et ses dérivés sont éliminés rapidement. Lorsqu'ils sont administrés en association avec des produits rapidement éliminés (tétracyclines, clindamycine), un traitement de 7 jours est nécessaire ; mais

lorsqu'ils sont associés à des antipaludiques à élimination lente, des durées de traitement plus courtes (3 jours) sont efficaces. Leur supériorité par rapport aux monothérapies a été clairement documentée (35).

Dans les schémas thérapeutiques avec une prescription de CTA pendant 3 jours, le composé d'Artemisinine n'est présent dans l'organisme que durant deux cycles asexués de l'hématozoaire (chaque cycle durant 2 jours, sauf pour les infestations à *P. malariae*). Cette exposition à 3 jours de traitement par l'Artemisinine réduit le nombre de plasmodies présentés dans l'organisme d'un facteur approximativement égal à 100 millions. Toutefois, l'élimination complète des plasmodies repose sur l'efficacité du médicament associé, qui doit persister à des concentrations parasitocides jusqu'à ce que tous les hématozoaires infectants aient été tués. Ainsi, celui-ci doit être éliminé relativement lentement

De nos jours plusieurs associations à base de dérivés d'Artemisinine sont disponibles :

- Artémether-luméfantine : (AL)
- Artésunate plus amodiaquine (AS+AQ)
- Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine (AS+SP)
- Artésunate plus méfloquine (AS+MQ)
- Dihydroartémisinine plus pipéraquline (DHA+PQ)

#### **VI. 2. 2. 2. Combinaison thérapeutique non basée sur des dérivés d'Artemisinine**

Les combinaisons thérapeutiques qui ne sont pas basées sur des dérivés de l'Artemisinine comprennent la Sulfadoxine-Pyriméthamine avec la chloroquine (SP+CQ) ou l'Amodiaquine (SP+AQ). Cependant, les taux élevés de résistance qui prévalent ont porté atteinte à l'efficacité de ces associations. Il n'y a pas de preuve concluante de l'avantage de l'association SP+CQ sur la SP seule, de sorte que cette association n'est pas recommandée ; la SP+AQ peut être plus efficace que chacun des médicaments pris seuls, mais doit être examinée à la lumière d'une comparaison effectuée avec les CTA (61, 62).

## **VI. 2. 3. L'indication thérapeutique**

### **VI. 2. 3. 1. Le paludisme simple**

Du fait de l'extension des résistances aux antipaludiques classiques en monothérapie, l'OMS recommande l'utilisation des associations thérapeutiques, de préférence celles qui contiennent des dérivés de l'Artemisinine, pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*.

Au Burkina Faso, les associations AL et ASAQ ont été retenues, en première intention, pour le traitement du paludisme simple. Ils sont utilisés dans un régime thérapeutique d'une ou deux doses journalières en fonction du poids corporel pendant 3 jours et de deux doses par jour pendant trois jours (63).

### **VI. 2. 3. 2. Le paludisme grave**

Le médicament de choix dans le traitement du paludisme grave est la quinine en perfusion intraveineuse. La posologie recommandée consiste en une dose de charge de 20mg/kg de poids corporel de sels de quinine dans 20 à 30ml/kg de sérum glucosé isotonique à passer en 4 heures. En dose d'entretien on administre la quinine injectable à 10mg/kg chaque 8 heures chez l'adulte et chaque 12 heures chez l'enfant jusqu'à ce que la voie orale soit possible. Un traitement adjuvant y est associé si nécessaire.

## **B. RESISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES**

Malgré les efforts déployés pour la découverte de nouveaux médicaments antiplasmodiaux et la mise en place effective par les systèmes de santé de combinaisons thérapeutiques pour le traitement antipaludique, *P. falciparum* s'adapte en permanence et développe des résistances, y compris contre les ACT. La chimiorésistance parasitaire est l'aptitude d'une souche de parasite du paludisme à survivre ou à se reproduire, malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet. Elle provient de la diminution d'affinité des récepteurs membranaires de l'hématozoaire pour le médicament, de

l'impossibilité d'un médicament à pénétrer l'hématozoaire, et l'impossibilité d'un médicament à s'intercaler entre les chaînes d'ADN du parasite. Ceci s'explique d'abord par la grande diversité génétique de *P. falciparum* due à un taux élevé de mutations dans son génome et par les masses très importantes de parasites portées par les individus infectés. Même si les mutations capables de conférer une résistance à un nouveau médicament sont extrêmement rares et peu probables, le nombre élevé de parasites infectant les humains fait que ces mutations finissent par apparaître et par être sélectionnées par la pression médicamenteuse. Les erreurs de répllication de l'ADN dans les cellules introduisent des mutations au hasard dans le génome et permettent le processus d'évolution. Ces mutations sont à l'origine de la grande variabilité génétique de *P. falciparum* et lorsque celles-ci ne sont ni létales pour le parasite, ni silencieuses, elles peuvent dans certains cas avantage sa survie en lui permettant par exemple d'échapper au système immunitaire de son hôte, de supporter la présence de molécules toxiques dans son environnement ou de se multiplier plus rapidement que d'autres clones. Certaines mutations permettent au parasite de survivre en présence d'un antipaludique, qui devient résistant. La mutation est ensuite transmise à ses descendants, générant ainsi une population capable de résister à une molécule. La fréquence des mutations et la vitesse à laquelle les résistances se développent dépendent des caractéristiques de la molécule utilisée, du contexte épidémiologique (intensité de la transmission) et de la façon dont les médicaments sont utilisés.

## **I. Mécanismes de la chimiorésistance aux antipaludiques**

Face à la résistance plasmodiale, la compréhension des modes d'action cellulaire des médicaments antipaludiques est essentielle pour optimiser leur emploi et pour comprendre les mécanismes qui sont impliqués dans la résistance.

Le plasmodium dispose pour son développement intraérythrocytaire d'un métabolisme et de moyens de défenses spécifiques qui constituent autant de cibles aux antipaludiques. On distingue :

La vacuole nutritive du parasite qui est le siège de la digestion de l'hémoglobine, de la cristallisation de l'hème et où l'on retrouve des moyens de défense contre le stress oxydant.

Un cytoplasme comportant le cytosol et deux organites essentiels, les mitochondries et l'apicoplaste. Ils sont nécessaires à la biosynthèse des acides nucléiques.

Une membrane plasmique, constituée de phospholipides, de canaux calciques et parasitophores, qui est le siège du trafic nutritionnel (64).

### **I. 1. Mécanisme de la chimiorésistance à l'amodiaquine (AQ) et aux amino-4-quinoléines**

Les amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine) et précisément la chloroquine (CQ) inhibent la détoxification de l'hème dans la vacuole du parasite entraînant ainsi une accumulation de l'antipaludique dans la vacuole des phénotypes sensibles de *Plasmodium falciparum*. Les phénotypes CQ résistants empêchent l'accumulation intravacuolaire de l'antipaludique grâce à des protéines de transport (*PFCRT*, *Pgh1*) situées dans la membrane vacuolaire (65) Ainsi la chloroquino-résistance implique une adaptation diminuée de la molécule. Une spécificité structurale élevée de l'accumulation de médicament est observée, ce qui implique le rôle soit d'un transporteur / perméase spécifique ou d'une molécule associée à l'hématine à la vacuole digestive. Des mutations ponctuelles de *p fmdr1* (*P. falciparum* multidrug resistance1) seraient liées à la chloroquino-résistance en Afrique, tout comme celles du gène *pfcr1* (*P. falciparum* chloroquino-resistance transporter) (66).

À noter que lorsque la CQ est supprimée de zones où les parasites sont chloroquino-résistants, les souches sensibles à la CQ pourraient être favorisées par rapport aux souches résistantes et les remplacer en grande partie. Bien que les populations sensibles réapparaissent au détriment des souches résistantes en l'absence de sélection par la CQ, il faut cependant s'attendre à une nouvelle sélection de la population résistante si une monothérapie ou une combinaison thérapeutique à base de CQ est à nouveau utilisée (67-70)



## **I. 2. Mécanisme de la chimiorésistance aux antifolates**

Les phénotypes sulfadoxine-pyriméthamine résistants de *P. falciparum* possèdent des formes mutantes de la DHFR (Dihydrofolate réductase) et de la DHPS (Dihydropéroate synthétase). Ces enzymes mutantes n'ont aucune spécificité pour la sulfadoxine-pyriméthamine et par conséquent ne sont pas inactivés par celle-ci.

## **I. 3. La chimiorésistance multiple**

On entend par paludisme polychimiorésistant, une résistance à plusieurs antipaludiques observée chez *P. falciparum*. Cette résistance peut être soit croisée soit simultanée.

- La résistance simultanée est principalement la conséquence d'une utilisation simultanée importante de plusieurs antipaludiques induisant une forte pression sélective. C'est le cas de la CQ et de la SP en Asie du Sud-Est suite à l'usage massif de la SP devenu le médicament de première intention dans le traitement du paludisme en remplacement de la CQ devenue inefficace à cause d'une chloroquino-résistance accrue.
- La résistance croisée entre les antipaludiques est un phénomène lié à la communauté de leurs modes d'action et sans doute de leurs mécanismes de résistance. C'est le cas du cycloguanil-pyriméthamine en Afrique, CQ-AQ et MF-HF en Asie du Sud-Est. La résistance croisée CQ-AQ est dite partielle car la résistance à l'AQ suit la chloroquinorésistance en restant à une prévalence et à un niveau inférieur.

## **II. Facteurs favorisant l'apparition et l'extension des résistances**

La façon dont les gens perçoivent l'étiologie de la maladie et dont ils réagissent ensuite à la maladie, qu'il s'agisse de leur comportement de recours au traitement, du choix qu'ils font ou de leur acceptation des différentes options thérapeutiques possibles ainsi que de la façon dont ils respectent les schémas pharmaceutiques recommandés, influent énormément sur l'utilisation de tout antipaludique et pèsent

beaucoup sur l'aptitude d'une stratégie thérapeutique ( traitement associé) à prévenir efficacement la résistance.

Deux occasions s'offrent aux mutants pharmaco-résistants d'être sélectionnés après le traitement (71) :

- lorsque les parasites de la population initialement infectante survivent à l'action du/des médicaments utilisés pour le traitement.
- lorsque de nouvelles générations de parasites sont exposées à des niveaux sous optimaux pendant la phase d'élimination du produit.

On ne sait pas avec certitude laquelle a le plus d'importance du point de vue de l'installation, de la propagation et de l'intensification de la pharmaco-résistance.

## **II. 1. La pression médicamenteuse sélective**

Il est à craindre que la dépendance à l'égard du diagnostic clinique du paludisme qui, dans un avenir prévisible, risque de perdurer en Afrique subsaharienne, contribue à l'installation et à l'intensification d'une pharmaco-résistance inhérente à toute stratégie de paludothérapie, y compris le traitement associé. Le sur-diagnostic qui en résulte, et la sur-utilisation correspondante d'antipaludiques, peuvent contribuer à une pression médicamenteuse excessive. Les antipaludiques administrés à des sujets aparasitémiques risquent de contribuer à une pression médicamenteuse sélective si ces individus continuent à courir un risque élevé d'exposition ultérieure au paludisme alors que leur concentration sanguine en médicaments a diminué.

La probabilité pour un paludéen donné d'être à nouveau exposé au paludisme peu après le traitement est bien plus grande dans les régions d'intense transmission ; cela se produit lorsque ses concentrations en médicaments pourraient encore se situer dans la fourchette où s'exerce une pression sélective en faveur de la résistance (c'est-à-dire suffisamment forte pour détruire la plus part de parasites sensibles, mais très faible pour éliminer les parasites résistants). Pour la SP, la période où cette pression est la plus forte a été estimée à 15-22 jours après le traitement. La période de pression sélective pour l'artésunate est de quelques heures.

## **II. 2. Le mauvais choix de partenaire dans les CTA**

Le mécanisme d'installation d'une résistance au médicament partenaire d'un dérivé de l'artémisinine peut compromettre le succès de l'association. En effet, la résistance au médicament partenaire peut perdurer malgré l'association à un dérivé de l'artémisinine pour plusieurs raisons :

- Si les mutations nécessaires à l'accomplissement de ce phénomène se produisent plus facilement, c'est-à-dire s'il faut des mutations à un seul locus et non à plusieurs locus.
- Si le phénomène se propage plus rapidement.
- Lorsque les mutations sont génétiquement plus stables au sein de la population de parasites, c'est-à-dire il n'y a pas d'inconvénient sélectif associé au maintien de ces mutations.

### **II. 3. La mobilité humaine**

Les anophèles ayant un rayon de vol très limité, ils ne peuvent par conséquent assurer l'extension de la chimiorésistance loin de leur foyer d'émergence. La diffusion du phénomène serait donc le fait des migrations des populations par l'introduction d'anophèles et de porteurs de gamétocytes à *P. falciparum* chimiorésistant dans une région donnée, parfois indemne jusque là. La mobilité humaine permet à l'importation de parasites résistants de s'effectuer à une allure bien supérieure à 1 pour 10<sup>12</sup> (72).

Sauf si une très forte proportion de cas est exposée au traitement associé, et non à la monothérapie, il sera facile à des parasites résistants de s'introduire et de s'installer dans une population et de menacer ensuite l'efficacité du traitement associé.

### **II. 4. Le niveau d'immunité de la population**

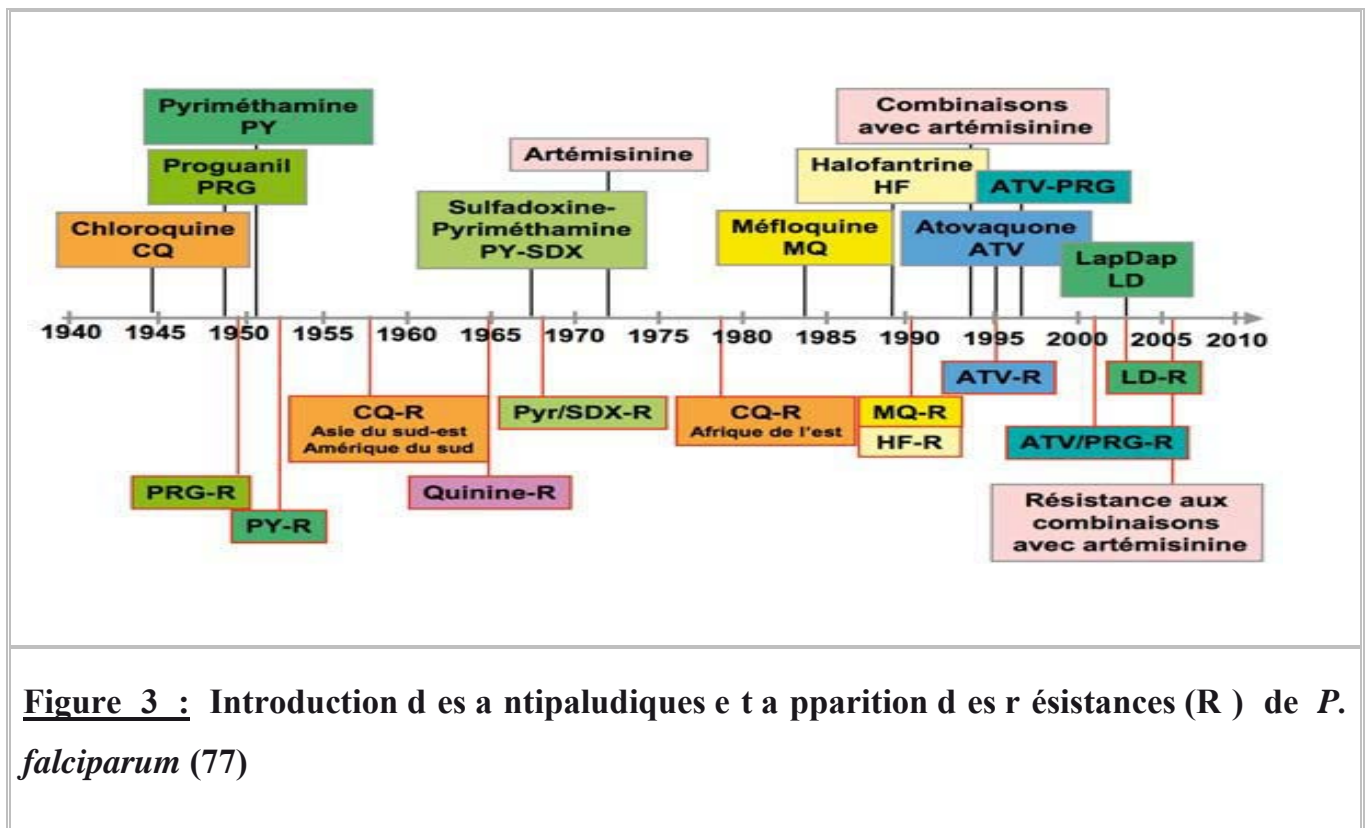
L'immunité antiparasitaire (cellulaire ou humorale) agit sans distinction sur les plasmodies sensibles et les plasmodies résistantes. Les mutants résistants qui échappent aux effets du médicament sont détruits par les facteurs de l'immunité. Par conséquent, la résistance apparaît et s'étend plus rapidement dans les populations à immunité faible ou nulle (enfants expatriés, déficients immunitaires).

## **III. Surveillance et évaluation de la chimiorésistance (73-76)**

L'évaluation de la chimiorésistance a été standardisée par l'OMS, pour l'espèce *P. falciparum* en 1973 et modifiée en 1997 puis en 2002, afin d'aider à la maîtrise de la chimiorésistance qui passe par :

- L'évaluation des stratégies médicamenteuses avec les médicaments existants ou de nouvelles molécules cliniquement actives et en prenant en compte l'incidence possible des effets de traitement pour les maladies associées.
- Un suivi adapté des niveaux de chimiorésistance des plasmodiums et donc nécessairement par une meilleure définition des outils existants et leurs standardisations.

L'apparition de la résistance à la plupart des antipaludiques est résumée dans la figure ci-dessous (77).



**Figure 3 :** Introduction des antipaludiques et apparition des résistances (R) de *P. falciparum* (77)

### III. 1. Méthodes de surveillance de la chimiorésistance.

La problématique de la chimiorésistance concerne aussi bien les anciennes molécules ayant longtemps été utilisées en monothérapie (chloroquine, Amodiaquine, Sulfadoxine-Pyriméthamine, quinine, méfloquine) que certaines des nouvelles molécules utilisées en thérapie (atovaquone, artesunate, lumefantrine) ; d'où

l'intérêt d'une surveillance minutieuse de ces résistances a fin de fournir des traitements efficaces dans les limites de tolérance de l'individu.

La surveillance de la chimiorésistance des souches locales de *P. falciparum* aux antipaludiques s'impose comme une priorité, dans la mesure où la plupart des politiques nationales de lutte contre le paludisme s'appuient sur la chimiothérapie systématique des accès fébriles. L'organisation d'une telle surveillance repose sur des enquêtes passives et des enquêtes actives.

### **III. 1. 1. La surveillance passive**

C'est celle que peut et doit réaliser tout praticien (déjà sensibilisé aux problèmes de la chimiorésistance) au sein d'une formation sanitaire, car il est tenu de signaler tout cas suspect. Cette méthode passive identifie une résistance de type clinique c'est-à-dire de niveau élevé. C'est pourquoi elle doit porter surtout sur les sujets non immuns, chez qui se révèle d'abord le plus souvent la chimiorésistance.

### **III. 1. 2. La surveillance active**

La surveillance active peut être mise en route dans trois circonstances :

- Dans le cadre de la surveillance de la dynamique d'évolution de la résistance dans les faciès épidémiologiques du pays.
- Dans le cadre d'une meilleure évaluation des cas de résistance notifiés par la surveillance passive par un centre sentinelle, dans une localité donnée.
- Dans le cadre d'une alarme suite à des échecs thérapeutiques, dans une localité donnée, par une formation sanitaire.

## **III. 2. Méthodes d'évaluation de la chimiorésistance de *P. falciparum***

### **III. 2. 1. Les tests *in vivo***

Standardisés par l'OMS, ces tests tiennent compte de la nature biologique des traitements antipaludiques. Des patients souffrant de paludisme sont sélectionnés, traités avec un antipaludique puis sont suivis sur le plan clinique et biologique pendant

28 ou 42 jours suivant le régime thérapeutique reçu. Les résultats sont définis en termes d'échec thérapeutique précoce (ETP), échec clinique tardif (ECT), échec parasitologique tardif (EPT), réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) (78).

### III. 2. 2. Les tests *in vitro*

*Plasmodium falciparum* est un parasite cultivable. Les tests *in vitro* sont basés sur la capacité de certains médicaments à inhiber la croissance de *Plasmodium* en milieu de culture. En fonction des moyens de mesure de cette inhibition on a :

- **Le microtest de l'OMS** (Organisation Mondiale de la Santé) qui permet au moyen d'un microscope de dénombrer les trophozoïtes.
- **Le microtest isotopique** qui permet la mesure de la croissance parasitaire par l'évaluation de la quantité d'hypoxanthine radioactive incorporée dans les molécules d'ADN néosynthétisées du parasite.
- **Les tests colorimétriques** sont des tests qui permettent la mesure de la croissance de *P. falciparum* grâce à la détection d'enzymes spécifiques du parasite. Ces enzymes sont détectées soit par la technique ELISA (enzymes HRP2 et pLDH respectivement par la HRP2 test et la pLDH DELI test) soit par la mesure de leurs activités (pLDH test).
- **Tests moléculaires** : Les techniques de biologie moléculaire (amplification spécifique de fragment d'ADN ou de séquençage du génome), ont permis l'élucidation des mécanismes moléculaires de la chimiorésistance et l'identification de marqueurs moléculaires de la chimiorésistance de *Plasmodium* aux antipaludiques. Ainsi certains allèles mutants sont associés dans la chimiorésistance de *P. falciparum* (79-82):
  - *Pfcr*t-K76T : est associé à la résistance à la CQ.
  - *Pfmd*r-1-N86Y : sans être la cause, il contribue à la résistance à la chloroquine.
  - *Pfdh*fr-S108N : sa présence est associée à la résistance à la pyriméthamine.
  - *Pfdh*ps-A437G: sa présence est associée à la résistance à la sulfadoxine.

- *Pfmdr-1* copy number : est présumé associé à la résistance aux artémisinines.
- *PfAtpase6* : est présumé associé à la résistance aux artémisinines

Les principaux gènes entrant dans la résistance de la plupart des antipaludiques sont résumés dans le tableau ci-dessous (77)

<b>Tableau III : Marqueurs moléculaires de résistance de <i>P. falciparum</i> selon les antipaludiques</b>		
<i>Médicaments</i>	<i>Marqueur de résistance</i>	
	<i>Gènes ou locus</i>	<i>Allèle associé à la résistance ou à la diminution de sensibilité</i>
Chloroquine	<i>Pfcr</i>	Lys76Thr
	<i>Pfmrp</i>	His191Tyr et Ser437Ala
Amodiaquine	<i>pfmdr1</i>	Asn86Tyr
	<i>Pfmrp</i>	His191Tyr et Ser437Ala
Mefloquine	<i>pfmdr1</i>	Nombre de copie > 1
Sulfadoxine-Pyriméthamine	<i>Pfdhfr</i>	Ser108Asn
	<i>Pfdhfr</i>	Triple mutation : Ser108Asn + Asn51Ile + Cys59Arg
	<i>Pfdhps</i>	Ala437Gly
	<i>Pfdhps</i>	Double mutation : Ala437Gly + Lys540Glu
	<i>Pfdhfr + pfdhps</i>	Quintuple mutation : Ser108Asn ( <i>dhfr</i> ) + Asn51Ile ( <i>dhfr</i> ) + Cys59Arg ( <i>dhfr</i> ) + Ala437Gly ( <i>dhps</i> ) + Lys540Glu ( <i>dhps</i> )
Proguanil (cycloguanil)	<i>pf dhfr</i>	Ser108Thr + Ala16Val
	<i>pf dhfr</i>	Double/triple mutation : Ser108Asn + Asn51Ile et/ou + Cys59Arg
Atovaquone	<i>pf cytb</i>	Tyr268Asn ou Tyr268Ser
Lumefantrine	<i>pfmdr1</i>	Asn86 & Nombre de copie > 1
Quinine	<i>pf nhe-1</i> (ms4760)	Nombre de motifs : DNNND > 2 ou NHNDNHNNDD < 3
	<i>pfmrp</i>	His191Tyr et Ser437Ala
Doxycycline	<i>pf tetQ</i>	Nombre de motif KYNNNN < 3
	<i>pf tetQ</i>	Nombre de copie > 1
	<i>pfmdt</i>	Nombre de copie > 1
Artemether	<i>pfserca</i>	Ser769Asn

Source : revue francophone des laboratoires - mai 2010 - n°422

## **C. Place des CTA dans la lutte contre le paludisme à *P. falciparum* au Burkina Faso**

### **I. Efficacité clinique prouvée de ces CTA**

Plusieurs essais cliniques impliquant ces combinaisons (83-85) ont montré que ces groupes thérapeutiques ont toujours une efficacité clinique acceptable dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*. En effet, outre leur activité schizonticide entraînant une diminution rapide et importante de la biomasse parasitaire en moins de 72 Heures, ces combinaisons ont un bon temps de clairance thermique avec une résolution rapide des symptômes cliniques, contribueraient à l'augmentation du taux d'hémoglobine et par une activité gamétocytocidique (14, 86), réduisent la transmission du paludisme et, par conséquent, la propagation des souches résistantes. Ces combinaisons ont aussi une bonne tolérance clinique; Plusieurs études portées sur les paramètres hématologiques et biologiques (87, 88) montrent que ces combinaisons n'altèrent gravement aucune des fonctions hématopoïétique, rénale et hépatique.

### **II. Limites à l'utilisation efficiente de ces combinaisons au Burkina Faso**

#### **II. 1. L'automédication**

La banalisation du paludisme dans la conscience populaire, le souci d'économiser le prix d'une consultation, ou de réduire le délai de prise en charge, font que la plupart des patients ont recours à une automédication avec des antipaludiques devant des symptômes tels la fièvre, les céphalées, l'asthénie... Une étude menée au Burkina Faso dans la ville de Ouagadougou sur l'Automédication dans le traitement de l'accès palustre auprès de clients d'officines pharmaceutiques privées avait noté que la chloroquine (39,3%), la sulfadoxine-pyriméthamine (24,4%) et l'artémisinine et dérivés (15,1%) étaient les trois principales molécules objet de l'automédication antipalustre (89). Cette pratique, en plus de l'utilisation dans la plupart des cas de médicaments non recommandés pour le traitement du paludisme simple au Burkina, est aggravée par la méconnaissance des posologies et des rythmes d'administration.



Cet usage irrationnel des antipaludiques est une des raisons qui justifie l'apparition et la propagation de la chimiorésistance (90, 91).

## **II. 2. Des pratiques de traitement erronées**

Au Burkina Faso, le plan stratégique de lutte contre le paludisme édicté par le PNLP (40) stipule que en dehors des situations d'épidémie, des situations d'urgence complexes, des malades chez qui l'on suspecte un paludisme grave et des autres groupes à risque et si le plateau technique nécessaire au diagnostic parasitologique n'est pas disponible ou est insuffisant pour faire face au nombre de cas, un diagnostic parasitologique est nécessaire avant de débiter tout traitement antipaludique. Or dans la pratique courante et dans la plupart de nos formations sanitaires aussi bien en ville que dans les campagnes, des prescriptions d'antipaludiques sont faites sur la base de simple fièvre. Plusieurs études (92, 93) ont démontrés que la décision de traiter un accès fébrile fondée sur un diagnostic parasitologique et non simplement clinique permettrait en plus de réduire les dépenses consenties, permettrait une meilleure prise en charge des malades dont le diagnostic parasitologique est positif ; d'identifier les sujets non impaludés chez lesquels un autre diagnostic doit être posé ; d'éviter l'administration inutile d'antipaludique, ce qui contribue à réduire la fréquence des effets indésirables, notamment chez les personnes qui n'ont pas besoin de ces médicaments, et à diminuer la pression de sélection favorable aux plasmodies résistantes.

## **II. 3. L'apparition de cas de résistance**

Plusieurs études de chimiorésistance impliquant ces combinaisons in vivo et in vitro (94-97) démontreraient l'existence de souches plasmodiales résistantes au traitement. L'apparition de ces résistances dénote d'une baisse progressive de l'efficacité de ces combinaisons. Ce scénario déjà connu avec la chloroquine tire la sonnette d'alarme quant à la révision de la politique globale d'utilisation de ces combinaisons.

## **II. 4. Le problème de contrefaçon médicamenteuse**

les efforts de la lutte contre le paludisme pourraient être réduits à néant avec l'émergence de médicaments antipaludiques, qui circulent sur le marché, censés contenir des dérivés d'artémisinine qui sont en fait des produits de mauvaise qualité, soit délibérément contrefaits par des réseaux criminels soit de mauvaise facture en raison d'erreurs d'usines. Ces deux types de non-conformité plus fréquents en Afrique et particulièrement au Burkina Faso ne sont pas seulement dangereux pour le patient mais favorisent aussi l'émergence de la pharmacorésistance du *Plasmodium sp.*

## **II. 5. Le prix de vente de ces combinaisons**

Le prix élevé de ces combinaisons contrarie leur recours et limite grandement leur déploiement chez nos populations pauvres qui préfèrent se tourner vers des traitements « traditionnels » et autres traitements prohibés pour le traitement du paludisme simple au Burkina Faso telle que la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine, vendues à des tarifs plus abordables.

## **II. 6. Le problème de disponibilité des médicaments essentiels génériques en général et des ACT en particulier.**

Le prix de vente des ACT au Burkina Faso est directement tributaire de l'investissement consenti par les donateurs internationaux tels que le Fonds Mondial pour le Sida, la Tuberculose et la Malaria (GFATM), la Banque Mondiale (Booster Programm)... Ainsi ce système de subvention nous permet d'avoir des ACT à des coûts réduits dans nos officines mais ce système d'aide se révèle très vulnérable au désengagement d'un des bailleurs de fonds et aussi du phénomène de détournement fréquent en Afrique. Ainsi le Burkina Faso connaît fréquemment des ruptures de médicaments essentiels génériques (98) dont la combinaison ASAQ disponible en générique justifiant la prescription de spécialités plus coûteuses et dans certains cas la prescription d'antipaludiques prohibés ou inadaptés pour le traitement du paludisme simple.

## D. REVUE DE LA LITTÉRATURE

Notre revue portera sur les articles traitant de l'une ou l'autre des combinaisons thérapeutiques Amodiaquine-Artesunate, Artemether-Lumefantrine ou des deux à la fois.

### ▪ Au Burkina Faso

**Sirima SB., Tiono A., Gansané A., et al. (99)** ont conduit au Burkina Faso entre 2004 et 2006, une étude de l'efficacité et l'innocuité de la combinaison à dose fixe d'ASAQ chez les enfants africains présentant un accès palustre simple. Pour ce faire, ils ont réalisé un essai clinique randomisé ouvert comparant l'efficacité et la sûreté des doses fixes d'ASAQ à des doses libres d'ASAQ dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans. Ils ont inclus au total 750 patients dont 375 par bras. Le critère principal était l'efficacité au J28. Après correction par la PCR, les taux de guérison parasitologique au J28 étaient respectivement de 93,7% contre 93,2% pour les doses libres d'ASAQ. Au J2 après le début du traitement, 97,8% des patients dans les deux groupes avaient une parasitémie nulle, 97,2% des patients ayant reçu la dose fixe étaient apyrétiques, contre 96,0% dans le deuxième groupe. Ils ont noté une augmentation du taux d'hématocrite moyen de 26,6% à 31,2% respectivement aux J0 et J28. Un cas d'hépatite asymptomatique a été observé chez un patient. Les auteurs ont conclu que la dose fixe d'ASAQ était efficace et bien tolérée. Cela soutient l'utilisation de cette nouvelle combinaison à dose fixe pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* avec une surveillance de la sécurité.

**Zongo et al en 2005 (62)** ont mené un essai clinique randomisé dans la ville de Bobo-Dioulasso au Burkina Faso. L'objectif de cette étude était de comparer les risques de recrudescences parasitaires chez les patients recevant l'AR-LM versus amodiaquine/sulfadoxine-pyriméthamine. Cette étude a enrôlé dans la ville de Bobo-Dioulasso 521 patients âgés d'au moins 6 mois, souffrant d'accès palustre non compliqué. Les patients qui ont été suivis jusqu'à J28 représentaient 92% de l'effectif. Le risque de réapparition des symptômes palustres était plus bas dans le groupe amodiaquine/sulfadoxine-pyriméthamine (1,7% versus 10,2%,  $p=0,0001$ ) a aussi bien

que le risque de réapparition parasitaire (4,7% versus 15,1%,  $p=0,0002$ ). Les auteurs ont donc conclu que la combinaison arteméthér- luméfántrine est plus efficace que l'association arteméthér- luméfántrine et pourrait de ce fait être considérée comme une alternative aux combinaisons à base d'artémisinine.

**Barro M. (87)** ont conduit une étude randomisée, ouverte sur l'efficacité et de la tolérance de l'association arteméthér+luméfántrine comparée à l'artéméthér-luméfántrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Bobo Dioulasso. Au total 239 patients âgés de 2 ans et plus ont été inclus, dont 111 dans le groupe AL et 128 dans le groupe AQ-SP. Les temps de clairance thermique à la 48<sup>ème</sup> heure ne différaient pas dans les 2 groupes  $p=0,27$ . Les clairances thermiques moyennes étaient de 2 1,56 heures et 2 0,01 heures respectivement pour le groupe AL et AQ-SP. De même, aucune différence significative n'a été retrouvée au niveau des temps de clairance parasitaire  $p=0,76$ . Le délai moyen de la clairance parasitaire était de 2 5,44 heures pour AL et 2 4,78 heures pour AQ-SP avec  $p=0,76$ . Seule la parasitémie de J0 était liée au temps de clairance parasitaire. Selon la classification O.M.S., en Per Protocol les taux de RCPA obtenus n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes de traitement.  $RR=1,27$  ; IC 95% : [ 0,61 à 2,62],  $p=0,57$ . Les deux groupes thérapeutiques ont été bien tolérés dans l'ensemble avec cependant beaucoup plus d'effets indésirables dans le groupe AQ-SP. Cette étude avait conclu que l'association AQ-SP pourrait de ce fait être recommandée comme traitement dans le paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* de l'adulte et de l'enfant au Burkina Faso

#### ▪ En Afrique

**Adjei G., Kurtzhals J. et al (83)** ont conduit une étude sur AL et ASAQ au Ghana. Au total, 227 patients de 6 mois à 14 ans ont été randomisés. Les patients étaient suivis pendant 28 jours. L'analyse des données a montré qu'il n'y avait pas d'ETP au sein des groupes. La proportion des sujets avec une RCPA non corrigée était de 94,2% et 95,3% à J28 ( $p=0,94$ ) respectivement dans les groupes AL et ASAQ.

Cette étude a montré que les deux traitements AL et ASAQ étaient efficaces et bien tolérés.

**Koram K.A., Abuaku B., Duah N et al. (100)** ont mené une étude de l'efficacité de l'association ASAQ dans le traitement du paludisme simple chez les enfants de moins de cinq ans au Ghana. Ils ont enrôlé 545 patients dans 9 districts de Septembre 2005 à Décembre 2006. Chaque patient a reçu un régime de trois jours de la combinaison ASAQ. La durée du suivi était de 28 jours et l'étude avait pour but d'évaluer la réponse clinique et parasitologique ainsi que la tolérance de cette combinaison thérapeutique. Le traitement a abouti à la guérison rapide et complète de presque tous les patients: 99,3% au J 14 et près le début du traitement et 93,0% au J 28. De plus sur le plan hématologique, ils ont noté une augmentation du taux d'hémoglobine moyen au cours du suivi (9,58g/dl au J0, 10,15g/dl au J 14 et 10,96g/dl au J 28). Ils ont conclu que l'ASAQ est une combinaison efficace et bien tolérée pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* chez les enfants et donc, le choix de cette combinaison pour le traitement du paludisme simple est bien fondé.

**Babacar Faye, Jean-Louis Ndiaye, Daouda Ndiaye, et al. (88)** ont mené un essai clinique ouvert randomisé au Sénégal dans le but d'évaluer l'efficacité clinique, biologique ainsi que la tolérance de 3 groupes de combinaisons à base d'artémisinine (CTA) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. C'étaient l'artésunate plus l'amodiaquine (AS-AQ : Arsucam®), l'artésunate plus la méfloquine (AS-MQ : Artéquin®), et l'artéméter plus la luméfántrine (AR-LM : Coartem®; 4 doses et 6 doses). La tolérance et l'efficacité de l'amodiaquine (AQ) plus sulfadoxine-pyriméthamine ont également été évaluées en comparaison avec les CTA. Un total de 955 patients ont été randomisés, recrutés dans 5 districts sanitaires dans lesquels la transmission palustre est modérée avec un pic important pendant la saison pluvieuse. A J14, le taux de RCPA était de 100% pour AS-AQ, AS-MQ et l'AQ plus sulfadoxine-pyriméthamine. Un cas d'échec clinique a été observé dans le groupe AR-LM donné au schéma thérapeutique des 4 doses. A J 14, la différence entre ces combinaisons thérapeutiques et les autres n'était pas statistiquement significative.

A J21 le taux d'échec clinique était de 1,4% pour AS-AQ, 0,7% pour AS-MQ 3,6% pour AR-LM et 0,6% pour l'AQ plus sulfadoxine-pyriméthamine. Ces différences observées entre les groupes thérapeutiques n'étaient pas significatives.

Après correction par la PCR, il n'y avait pas de différence significative des résultats observés entre l'AR-LM et les autres combinaisons. A J28, 16 cas d'échec clinique et 2 cas d'échec parasitologique soit 88,8% ont été observés dans le groupe traité avec AR-LM (4 doses) comparé avec 97,5%, 97,9%, et 98,7% respectivement pour AS-AQ, AS-MQ et AQ plus sulfadoxine-pyriméthamine. Seule une différence significative entre l'AR-LM et les 3 autres groupes ( $P < 0,0001$ ) a été notée. A J21 et à J28, aucun cas n'a été détecté dans les 4 groupes. Les principaux effets indésirables observés dans chaque groupe étaient mineurs. Ce sont : le prurit, l'asthénie, les vomissements et les douleurs abdominales. Les auteurs ont conclu que les 4 combinaisons étaient efficaces et bien tolérées dans le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum*.

## ENONCE DU PROBLEME

Le fardeau représenté par le paludisme dans le monde a suscité de multiples recherches, découvertes médicamenteuses et l'élaboration de divers programmes d'éradication à travers le monde sans qu'une solution définitive ne soit trouvée jusqu'à nos jours. Mais l'espoir renaît avec le développement et le déploiement de nouvelles classes thérapeutiques, les dérivés de l'artémisinine qui, recommandés en association avec d'autres antipaludiques, ont une efficacité clinique prouvée avec réduction rapide de la biomasse parasitaire. Ces nouveaux médicaments, handicapés dans un premier temps par leur faible disponibilité, connaissent de plus en plus une large distribution et utilisation grâce à un effort soutenu de la communauté des bailleurs de fonds (le fond mondial, le BMGF, etc...). Ainsi sous l'égide de l'OMS la quasi totalité des pays endémiques du paludisme sont encouragés à les introduire dans leur politique de traitement du paludisme dès les années 2000.

Le Burkina Faso a adhéré dès 1947 à un programme mondiale d'éradication du paludisme par une chimioprophylaxie de masse ; puis par l'introduction de la chimioprophylaxie chez les enfants de moins de 5 ans et chez les femmes enceintes pendant la période de transmission intense et enfin par l'intégration du traitement présumé avec la chloroquine à la dose de 10 mg/kg de tout accès fébrile suite aux études du Centre Muraz. Toutes ces stratégies se sont soldées par des échecs avec le constat de foyer de chimiorésistance à la chloroquine au Burkina en 1988 (40). Par la suite, le Burkina Faso entérinera les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine lors d'une réunion nationale en Février 2005 (63).

L'espoir suscité par ces combinaisons entraîne leur utilisation à grande échelle, aussi bien au Burkina Faso que dans les autres pays endémiques du paludisme, les exposants à un phénomène de pression de sélection médicamenteuse pouvant être à l'origine de la survenue de résistance. Ce scénario déjà connu avec la chloroquine recommande une surveillance régulière de l'efficacité de ces médicaments afin de prendre des mesures précoces pour pallier à la baisse du niveau de leur efficacité notamment par le développement de stratégies alternatives ou additives.

C'est dans ce contexte que cette étude vise à évaluer l'efficacité thérapeutique des combinaisons de première ligne (Amodiaquine-Artesunate et Artemether-Lumefantrine) pour le traitement du paludisme simple au Burkina Faso sur les sites sentinelles de surveillance de l'efficacité des antimalariques de 2006 à 2010.



# **OBJECTIFS**

## **I. Objectif général**

Etudier l'évolution de l'efficacité thérapeutique des combinaisons Amodiaquine-Artesunate et Artemether-Lumefantrine utilisées comme traitement de première ligne contre le paludisme simple au Burkina Faso sur les sites sentinelles de 2006 à 2010

## **II. Objectifs spécifiques**

- Comparer la réponse au traitement au jour 14 et au jour 28 de ASAQ et de AL.
- Comparer les proportions de recrudescents au jour 28 de ces combinaisons de 2006 à 2010.
- Comparer les temps de clairance thermique et parasitaire des deux régimes thérapeutiques.
- Evaluer la tolérance de ces deux combinaisons thérapeutiques.

# METHODOLOGIE

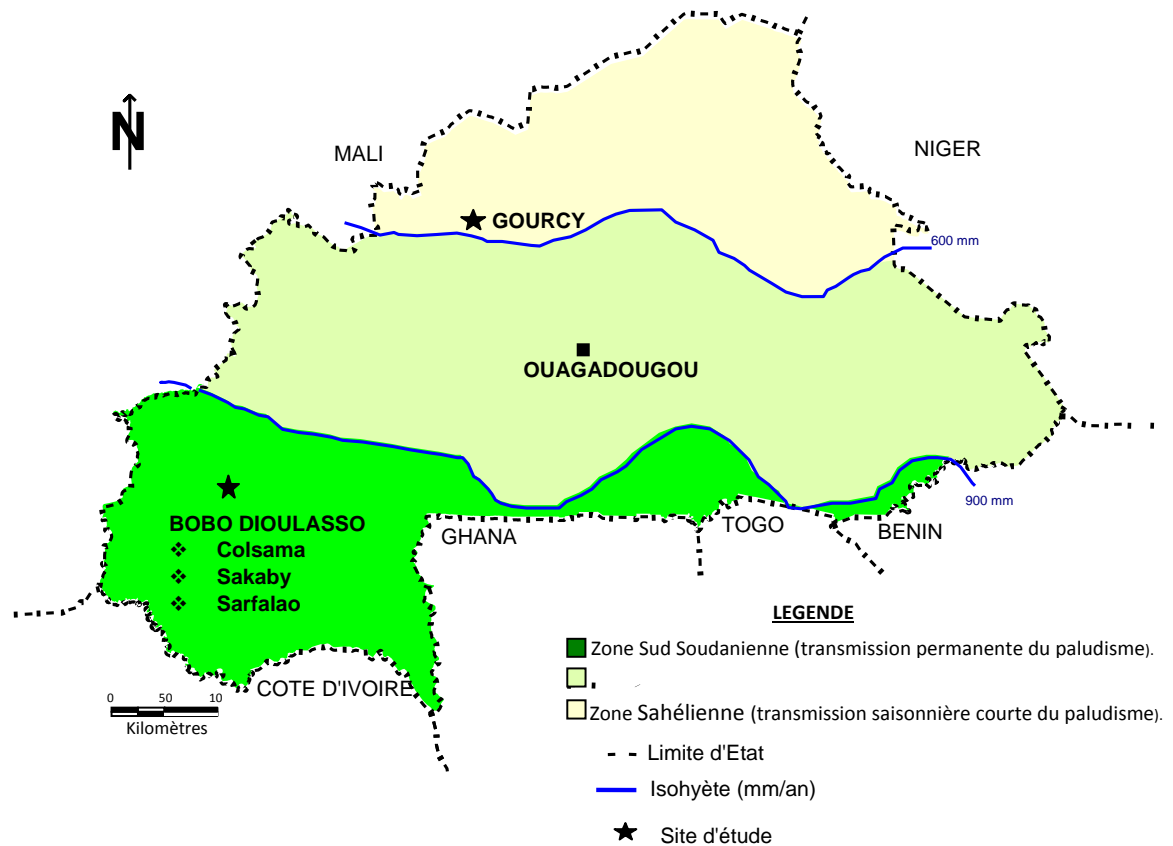
## I. Type et déroulement de l'étude

Il s'est agi d'une analyse sur des données individuelles d'essais cliniques randomisés qui ont été réalisés en 2006, 2008, 2009 et 2010 pendant les périodes de forte transmission palustre concomitantes à la saison pluvieuse au Burkina Faso c'est à dire de Juillet à Décembre.

## II. Site de l'étude

Ces études se sont déroulées dans deux faciès épidémiologiques de transmission du paludisme au Burkina . Les sites d'études, selon le faciès épidémiologique sont :

- **Gourcy** qui est une zone de paludisme à transmission saisonnière courte.
- **Bobo Dioulasso** dans les Centre de Santé et de Promotion Sociale de Colsama, de Sarfalao, de Sakaby qui sont des zones de paludisme à transmission permanente.



**Figure 4 :** Les différents faciès de transmission palustre en fonction des zones climatiques.

### **III. Critères d'inclusion**

Tous les patients qui se sont présentés dans les sites concernés qui présentaient des signes présomptifs de paludisme (température axillaire de 37°,5 et plus ou une histoire fébrile dans les 24 heures précédant la consultation), ont bénéficié d'un examen clinique, la réalisation d'une goutte épaisse et d'un frottis mince. Ont été inclus tous les patients ayant eu une goutte épaisse frottis mince positive avec une parasitémie comprise entre 2 000 et 2 000 000 parasites par microlitre de sang et répondant aux autres critères suivants :

- Age  $\geq$  6mois
- un taux d'hémoglobine supérieur ou égale à 5 gramme par décilitre
- Température axillaire de 37°,5 et plus ou une histoire fébrile dans les 24 heures précédant la consultation
- Poids  $\geq$  5 Kg
- Possibilité de participer à un suivi de 28 jours
- provision d'un consentement éclairé (du patient ou du tuteur).

### **IV. Critères de non inclusion**

- Présence de signe de paludisme grave ou de signe de danger
- Présence d'autres pathologies fébriles évidentes
- Utilisation d'autres antimalariques dans les deux semaines précédentes la sélection
- Histoire d'effets secondaires graves aux médicaments de l'étude.
- Participation antérieure à cette étude.

### **V. Allocation et administration des traitements**

#### **V. 1. Médicaments de l'étude**

Après leur inclusion, les patients étaient affectés par randomisation à l'un des groupes de traitement Artemether-Lumefantrine (AL) et Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) sur la base d'un numéro d'identification unique pour chaque patient. Les médicaments ont

été administrées selon les fiches établies par le PNLP (**Annexe 5**) et toutes les doses quotidiennes ont été administrées au niveau des structures de santé sous la supervision directe des équipes de recherche.

En cas de vomissements dans les 30 minutes, une dose entière était ré-administrée. Si les vomissements interviennent entre la 30<sup>ème</sup> minute et la première heure seule la moitié de la dose était ré-administrée. En cas de vomissement persistant, le sujet était exclu de l'étude et pris en charge par la quinine par voie intraveineuse.

## **V. 2. Traitements associés**

Selon le tableau clinique, un traitement associé pouvait être prescrit notamment un antipyrétique (Paracétamol à raison de 60 mg/kg/jour en 4 prises orales), une antibiothérapie (Amoxicilline en générale à la dose de 50 à 100mg/kg/jour en 3 prises orales) ou tout autre médicament n'ayant pas une activité antipaludique.

## **VI. Calendrier de suivi des patients**

Les patients inclus ont bénéficié chaque année d'un suivi clinique et biologique de 28 jours au cours duquel :

- Un examen physique est pratiqué aux jours 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28 et imprévus.
- Une goutte épaisse et frottis minces ont faits aux jours 0, 2, 3, 7, 14, 21, 28 et imprévus afin de déterminer la densité parasitaire et l'espèce plasmodiale en cause et ensuite évaluer les délais d'éradication des parasites.
- Un prélèvement de sang sur papier filtre pour la PCR aux jours 0, 2, 3, 7, 14, 21, 28 et imprévus afin de différencier une recrudescence d'une nouvelle infection.
- Un taux d'hémoglobine est réalisé au jour 0 et au jour 28.

Le tableau ci-dessous résume le programme de collecte des données :

**Tableau IV : Calendrier de suivi des patients et collecte des échantillons biologiques**

Jours	0	1	2	3	7	14	21	28	Autres jours
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Température axillaire	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Gouttes épaisses et Frottis minces	X		X	X	X	X	X	X	X
Confetti pour la PCR	X		X	X	X	X	X	X	X
Taux d'hémoglobine	X							X	X

## VII. Evaluation de l'efficacité

### VII. 1. Critères principaux d'évaluation de l'efficacité thérapeutique

L'efficacité thérapeutique est évaluée sur des critères cliniques et parasitologiques (78) pour chaque essai clinique et regroupe les réponses au traitement en échec thérapeutique précoce (ETP), échec clinique tardif (ECT), en échec parasitologique tardif (EPT) et en réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA).

#### VII. 1. 1. Echec thérapeutique précoce

- Apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave entre le 1er et le 3e jour en présence d'une parasitémie
- Parasitémie au 2e jour supérieure à celle du jour 0 quelle que soit la température axillaire
- Présence de parasite au 3e jour avec température axillaire  $\geq 37,5$  °C
- Parasitémie au 3e jour  $\geq 25\%$  de la parasitémie au jour 0.

#### VII. 1. 2. Echec clinique tardif

- Apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave après le 3e jour en présence d'une parasitémie, sans qu'aucun des critères de l'échec thérapeutique précoce n'ait été satisfait auparavant

- Présence d'une parasitémie et d'une température axillaire  $\geq 37,5$  °C (ou notion de fièvre) entre le 4<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour, sans qu'aucun des critères de l'échec thérapeutique précoce n'ait été satisfait auparavant.

### **VII. 1. 3. Echec parasitologique tardif**

Présence d'une parasitémie entre le 7<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour et d'une température axillaire  $< 37,5$  °C, sans qu'aucun des critères de l'échec thérapeutique précoce ou de l'échec clinique tardif n'ait été satisfait auparavant.

### **VII. 1. 4. Réponse clinique et parasitologique adéquate**

Le patient a terminé ses visites programmées, n'a pas changé de traitement en cours de suivi et est cliniquement et parasitologiquement guéri (Absence de parasitémie au 28<sup>e</sup> jour) sans qu'aucun des critères de l'échec thérapeutique précoce, de l'échec thérapeutique tardif n'ait été satisfait auparavant.

## **VII. 2. Correction des cas d'échecs thérapeutique par génotypage moléculaire**

Conformément aux recommandations de l'OMS, un génotypage moléculaire à l'aide de la PCR doit être fait pour distinguer les recrudescences des nouvelles infections. Ces études moléculaires avaient deux composantes essentielles qui étaient l'étude du polymorphisme génétique de MSP1 et MSP2 de *Plasmodium falciparum*. Ces analyses ont été réalisées en utilisant la méthode de «Polymerase Chain Reaction» (PCR) ou réaction de polymérisation en chaîne qui comporte essentiellement trois étapes :

- **Extraction de l'ADN de *Plasmodium*** à partir des papiers confettis collectés au cours du suivi grâce à une méthode utilisant du chelex-100 (méthode de PLOWE, 1995).
- **Amplification des séquences spécifiques d'ADN de *Plasmodium*** par réplication de l'ADN à partir d'amorces oligonucléotidiques spécifiques.
- **Analyse des produits de l'amplification** : après électrophorèse sur gel d'agarose 1,5 % contenant  $5 \mu l$  de bromure d'éthidium (5-éthyl-3,8-diamino-6-

phénylphénanthidine), puis illumination aux ultraviolets, les fragments d'ADN apparaissent sous forme de bandes à différentes positions sur le gel. Ainsi pour un même patient, on compare le nombre, la taille et la position des bandes de fragments d'ADN du jour d'inclusion (J0) et du jour d'échec thérapeutique.

Les cas d'échec thérapeutique après correction sont exprimés en terme de :

- **Recrudescence** : le nombre, la taille et la position des bandes retrouvées au jour d'inclusion sont identiques à celles du jour d'échec thérapeutique. Il s'agit d'une récurrence au jour d'échec thérapeutique d'une parasitémie avec les mêmes plasmodies que le jour d'inclusion. Elle résulte d'une élimination incomplète de la parasitémie par le traitement.
- **Nouvelle infection** : le nombre, la taille et la position des bandes du jour d'inclusion et du jour d'échec thérapeutique sont différents. La parasitémie retrouvée au jour d'échec thérapeutique n'est pas due aux mêmes plasmodies que ceux du jour d'inclusion.
- **Indéterminé** : la PCR est négative pour le jour d'inclusion ou pour le jour d'échec thérapeutique.

### VII. 3. Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité thérapeutique

- **Temps de clairance parasitaire**: c'est le temps écoulé entre la première administration du traitement antipalustre et la première disparition totale et continue des formes sexuées du parasite persistant au moins 24 heures supplémentaires.
- **Temps de clairance thermique**: c'est le temps écoulé entre la première dose du traitement antipalustre chez les patients ayant une température initiale axillaire supérieure ou égale à 38°C et le moment où cette température chute en dessous de 37,5°C et s'y maintient pendant au moins 24 heures supplémentaires.

### VIII. Evaluation de la tolérance clinique

Les symptômes apparaissant en cours de suivi sont considérés jusqu'à preuve du contraire comme événements indésirables et sont cotés selon leur degré de gravité en :

- **Moyen** : Symptôme à peine remarqué par le patient, sans influence sur la réalisation des activités de la vie quotidienne et dont les soulagement ne nécessite généralement pas l'administration d'un médicament mais une simple surveillance.
- **Modéré** : Symptôme d'une gravité suffisante pour avoir une répercussion sur la vie quotidienne. Un traitement est nécessaire.
- **Grave** : Symptôme entraînant une gêne importante entraînant l'arrêt du traitement en cours. Un traitement et éventuellement une hospitalisation sont nécessaires.
- **Menace vitale** : le pronostic vital du patient est engagé.

## IX. Traitement et analyse des données

Les données des patients ont été consignées dans des cahiers d'observation individuels (**Annexe 4**), puis saisies en double dans le logiciel Epi data. Elles ont été ensuite analysées à l'aide des logiciels SPSS version 18 et STATA version 11. Les tests de Student pour les variables continues (exemple comparaison des taux d'hb) et de chi carré de Pearson ont été utilisés pour comparer les variables catégorielles au seuil de signification de 5% ( $P < 0,05$ ).

Les caractéristiques générales de la population ont été évaluées sur les patients en intention de traiter afin de vérifier la validité de la randomisation. Le reste de l'analyse a été réalisé sur les patients en Per Protocole c'est-à-dire qui ont terminé leur suivi de 28 jours.

Une définition opérationnelle de l'anémie comme étant un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl a été utilisé pour répartir les patients en deux groupes en fonction de leur taux d'hémoglobine.

Une analyse de survie a permis d'exploiter l'ensemble des informations et de donner la dynamique de survenue des événements.



## RESULTATS

### I. Profil de l'étude

Au total 1076 patients ont été inclus dont 532 (49,44%) étaient sous le régime thérapeutique ASAQ contre 544 (50,56%) sous AL.

Au cours du suivi des patients inclus, le taux de rétention était de 89.8%, 96.8%, 98.6% et 95.7% respectivement en 2006, 2008, 2009 et 2010 ; les motifs de retrait du suivi étaient entre autre :

- 16 cas de retrait de consentement éclairé.
- 10 perdus de vue.
- 6 cas évènements indésirables graves (2 cas dans le groupe ASAQ avec un cas d'hypoglycémie sévère et un cas de réaction allergique intense, 4 cas dans le groupe AL dont 2 cas d'hypoglycémie sévère, un cas de céphalées intenses et un cas de douleurs abdominales intenses) qui ont bénéficié d'une mise en observation. On n'a pas noté de décès.
- 5 cas d'utilisation d'autres antipaludiques.
- 2 cas de pathologies concomitantes
- 5 cas de violation du protocole (saut de traitement J1 ou J2)

Ainsi 1031 patients ont terminé leur suivi, 516 patients soit 50,04% étaient sous le régime thérapeutique ASAQ contre 515 (49,96%) sous AL.

**Tableau V: Répartition des patients suivi par groupe de traitement et par année.**

<b>Années</b>	<b>ASAQ (%)</b>	<b>AL (%)</b>
<b>2006</b>	59 (55,66)	47 (44,34)
<b>2008</b>	163 (49,24)	168 (50,76)
<b>2009</b>	72 (49,32)	74 (50,68)
<b>2010</b>	222 (49,55)	226 (50,45)
<b>Total</b>	516 (50,10)	515 (49,90)

## **II. Répartition des patients suivis par site d'étude**

**Tableau VI: Répartition par groupe de traitement et par site d'étude (2006-2010)**

<b>Site</b>	<b>ASAQ (%)</b>	<b>AL (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>Colsama</b>	87 (16,86)	84 (16,31)	171 (16,59)
<b>Gourcy</b>	140 (27,13)	129 (25,05)	269 (26,09)
<b>Sakaby</b>	151 (29,26)	155 (30,10)	306 (29,68)
<b>Sarfalao</b>	138 (26,74)	147 (28,54)	285 (27,64)

Plus de 25% des patients suivis ont été recrutés dans une zone de transmission saisonnière courte du paludisme c'est-à-dire Gourcy.

### III. Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

#### III. 1. Caractéristiques générales de la population

**Tableau VII :** Caractéristiques générales de la population de l'étude selon le groupe thérapeutique (2006-2010)

Caractéristiques	ASAQ (%)	AL (%)	<i>p</i>
<b>Total</b>	532 (49,44)	544 (50,56)	
<b>Age moyen (ans)</b>	6,89	6,07	<b>0,039</b>
<b>[Min ; Max]</b>	[0,41 ; 65]	[0,41 ; 51]	
<b>Sexe: Masculin(%)</b>	264 (51,16)	264 (51,26)	<b>0,60</b>
<b>Poids(Kg)</b>	20,96 ±16,2	18,75 ±13,3	<b>0,06</b>
<b>[Min ; Max]</b>	[6 ; 91]	[5 ; 82]	
<b>Température moyenne (°C)</b>	38,56 ±1,1	38,42 ±1,1	<b>0,05</b>
<b>[Min ; Max]</b>	[36 ; 41,1]	[36 ; 40,8]	
<b>Parasitémie moyenne (P/µl)</b>	26294	26197.5	<b>0,66</b>
<b>[Min ; Max]/1000</b>	[2 ; 71,10]	[2 ; 80,4]	
<b>Hémoglobine g/dl</b>	10,28 ±2,3	10,2 ±2,2	<b>0,55</b>
<b>[Min ; Max]</b>	[5 ; 16,5]	[5 ; 16,4]	

Les deux groupes étaient comparables pour le sexe, le poids moyen, la température moyenne, la moyenne géométrique de la densité parasitaire et la moyenne arithmétique du taux d'hémoglobine à l'inclusion. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ces caractéristiques ( $p > 0,05$ ) sauf pour l'âge moyen où  $p = 0,039$  ( $\alpha = 0,05$ ).

### III. 1. 1. L'âge

**Tableau VIII : Répartition par classe d'âge et par année.**

Age	ASAQ (%)			AL (%)		
	<5 Ans	[5 ; 10[Ans	≥ 10 Ans	<5 Ans	[5 ; 10[Ans	≥ 10 Ans
<b>2006</b>	39 (51,32)	4 (36,36)	16 (84,21)	37 (48,68)	7 (63,64)	3 (15,79)
<b>2008</b>	71 (44,10)	63 (54,31)	29 (53,70)	90 (55,90)	53 (45,69)	25 (46,30)
<b>2009</b>	39 (52)	21 (48,84)	12 (42,86)	36 (48)	22 (51,16)	16 (57,14)
<b>2010</b>	90 (46,39)	75 (51,72)	57 (52,29)	104 (53,6)	70 (48,28)	52 (47,71)
<b>Total</b>	239 (46,32)	163 (31,59)	114 (22,09)	267 (51,84)	152 (29,51)	96 (18,64)

Les enfants de moins de 5ans étaient les plus nombreux comparées aux autres tranches d'âge quelque soit le traitement (46,32% du groupe ASAQ et 51,84% du groupe AL).

### III. 1. 2. Le sexe

**Tableau IX : Répartition selon le sexe par année.**

Sexe	ASAQ (%)		AL (%)	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
<b>2006</b>	32 (54,24)	27 (45,76)	21 (44,68)	26 (55,32)
<b>2008</b>	83 (50,92)	80 (49,08)	81 (48,21)	87 (51,79)
<b>2009</b>	41 (56,94)	31 (43,06)	42 (56,76)	32 (43,24)
<b>2010</b>	108 (48,65)	114 (51,35)	120 (53,10)	106 (46,90)
<b>Total</b>	264 (51,16)	252 (48,84)	264 (51,26)	251 (48,74)

Indépendamment du groupe thérapeutique ( $p=0,60$ ) et de l'année d'étude ( $p=0,50$ ), il n'ya pas de différence significative de genre et on notait une prédominance masculine ASAQ =51,16% ; AL=51,26%.

### III. 1. 3. Le poids

**Tableau X : Répartition par classe de poids et par année.**

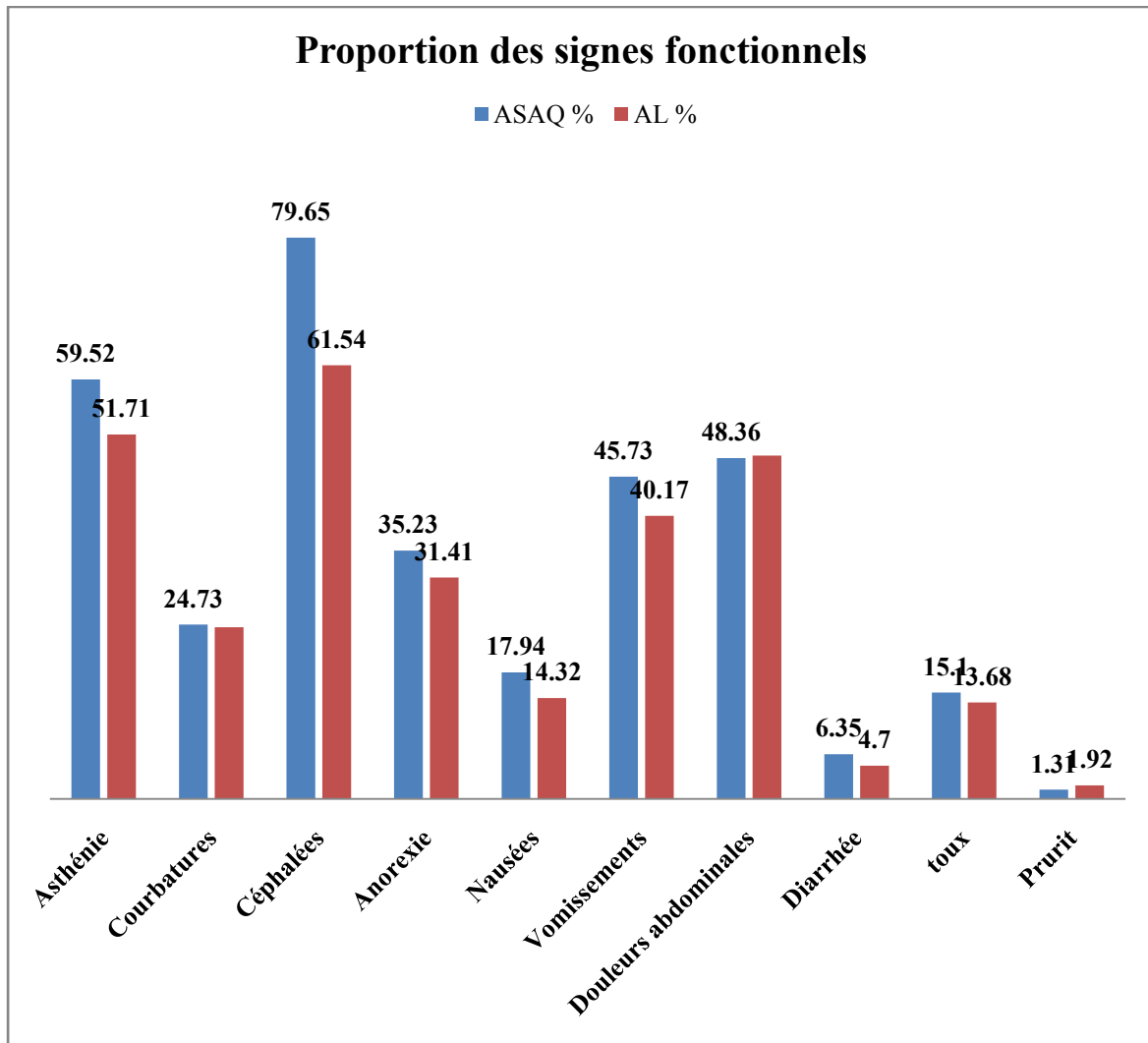
Poids (Kg)	ASAQ (%)			AL (%)		
	<9	[9 ; 36[	≥ 36	<9	[9 ; 36[	≥ 36
<b>2006</b>	12(20,34)	36(61,02)	11(18,64)	11(23,40)	34(72,34)	2(4,26)
<b>2008</b>	9(5,52)	141(86,50)	13(7,98)	5(2,98)	147(87,50)	16(9,52)
<b>2009</b>	3(4,17)	54(75,00)	15(20,83)	2(2,70)	59(79,73)	13(17,57)
<b>2010</b>	9(4,05)	179(80,63)	34(15,32)	17(7,52)	187(82,74)	22(9,73)
<b>Total</b>	33(6,40)	410(79,46)	73(14,15)	35(6,78)	427(82,75)	53(10,27)

Les patients dont le poids est compris entre 9 et 36kg étaient les plus nombreux et représentaient 79,46% dans le groupe ASAQ et 82,75% dans le groupe AL.

#### IV. Caractéristiques cliniques de la population globale d'étude

##### IV. 1. Les signes fonctionnels

Les céphalées étaient le premier motif de consultation de la population d'étude (70,48%) suivies des cas d'asthénies (55,57%), de douleurs abdominales (48,53%), de vomissements (42,92%) et d'anorexie (33,29%).



**Figure 5 :** Les signes fonctionnels à l'inclusion (2008-2010)

## IV. 2. La température

**Tableau XI :** Répartition selon la température à l'inclusion et par année.

Température (°C)	ASAQ (%)		AL (%)	
	<37,5	≥ 37,5	<37,5	≥ 37,5
<b>2006</b>	5 (8,47)	54 (91,53)	10 (21,28)	37 (78,72)
<b>2008</b>	22 (13,50)	141 (86,50)	17 (10,12)	151 (89,88)
<b>2009</b>	1 (1,39)	71 (98,61)	7 (9,46)	67 (90,54)
<b>2010</b>	52 (23,42)	170 (76,58)	61 (26,99)	165 (73,01)
<b>Total</b>	80 (15,50)	436 (84,50)	95 (18,45)	420 (81,55)

Au total moins de 20% des patients n'était pas fébrile à l'inclusion quelque soit l'année et le groupe thérapeutique.

## V. Caractéristiques paracliniques de l'échantillon

### V. 1. La parasitémie

**Tableau XII:** Répartition selon la parasitémie à l'inclusion et par année.

DP (P/uL)	ASAQ (%)		AL (%)	
	<100000	≥100000	<100000	≥100000
<b>2006</b>	55 (93,22)	4 (6,78)	46 (97,87)	1 (2,13)
<b>2008</b>	141 (86,50)	22 (13,50)	151 (89,88)	17 (10,12)
<b>2009</b>	66 (91,67)	6 (8,33)	65 (87,84)	9 (12,16)
<b>2010</b>	205 (92,34)	17 (7,66)	203 (89,82)	23 (10,18)
<b>Total</b>	467 (90,50)	49 (9,50)	465 (90,29)	50 (9,71)

Au moins 90,50% de la population d'étude avait une parasitémie inférieure à 100000P/ul dans les deux groupes. Les patients étaient uniformément distribués indépendamment du groupe thérapeutique.

## V. 2. Le taux d'hémoglobine

**Tableau XIII : Répartition selon le taux d'hémoglobine à l'inclusion et par année.**

taux d'Hb(g/dl)	ASAQ (%)		AL (%)	
	<10	≥ 10	<10	≥ 10
<b>2006</b>	38 (64,41)	21 (35,59)	26 (55,32)	21 (44,68)
<b>2008</b>	46 (28,22)	117 (71,78)	64 (38,10)	104 (61,90)
<b>2009</b>	28 (38,89)	44 (61,11)	24 (32,43)	50 (67,57)
<b>2010</b>	91 (40,99)	131 (59,01)	99 (43,81)	127 (56,19)
<b>Total</b>	203 (39,34)	313 (60,66)	213 (41,36)	302 (58,64)

A l'inclusion, la proportion de patients anémié était plus élevée en 2006 quelque soit le groupe de traitement, puis cette proportion baisse en dessous de 50% entre 2008 et 2010.



## VI. L'efficacité thérapeutique de ASAQ et de AL selon les critères cliniques et/ou parasitologiques

**Tableau XIV :** Répartition de la réponse au traitement cumulée au Jour14 et Jour28 (2006-2010)

	ASAQ (%)		AL (%)		<i>P</i>
	N=516	[IC <sub>95%</sub> ] $\times$ 100	N=515	[IC <sub>95%</sub> ] $\times$ 100	
<b>Jour14:</b>					
<b>RCPA</b>	510 (98,84)	[97,8 ; 99,1]	508 (98,64)	[96,8 ; 99,7]	<b>0,770</b>
<b>ETP</b>	3 (0,58)	[0,09 ; 0,72]	2 (0,39)	[0,01 ; 0,50]	<b>0,873</b>
<b>ECT</b>	0 (0)		1 (0,19)	[0,001 ; 0,54]	
<b>EPT</b>	3 (0,58)	[0,08 ; 0,73]	4 (0,78)	[0,12 ; 0,95]	<b>0,923</b>
<b>ET total</b>	6 (1,16)	[0,90 ; 2,20]	7 (1,36)	[0,3 ; 3,20]	<b>0,770</b>
<b>Jour28:</b>					
<b>RCPA</b>	448 (86,82)	[83,8 ; 89,4]	387 (75,15)	[70,1 ; 78,1]	<b>0,001</b>
<b>ETP</b>	3 (0,58)	[0,07 ; 1,23]	2 (0,39)	[0,15 ; 0,92]	<b>0,655</b>
<b>ECT</b>	23 (4,46)	[2,68 ; 6,25]	37 (7,18)	[5,05 ; 9,43]	<b>0,061</b>
<b>EPT</b>	42 (8,14)	[5,78 ; 10,6]	89 (17,28)	[14,1 ; 20,5]	<b>0,001</b>
<b>ET total</b>	68 (13,17)	[10,6 ; 17,2]	128 (24,85)	[21,9 ; 29,9]	<b>0,001</b>

La réponse aux traitements était comparable dans les deux groupes à l'évaluation au jour 14. En effet, les proportions de RCPA non corrigés par la PCR étaient de 98,84% IC<sub>95%</sub>[0,97 ; 0,99] et de 98,64% IC<sub>95%</sub>[0,96 ; 0,99] respectivement pour l'ASAQ et AL. Neuf patients dans le groupe ASAQ ont présenté un échec thérapeutique reparti selon la classification OMS en 3 ETP (0,58%), 1 ECT (0,19%) et 5 EPT (0,97%) tandis qu'on notait 4 cas d'échec thérapeutique dans le groupe AL : 2 ETP (0,39%) et 2 EPT (0,39%).

Lorsque l'évaluation s'étend jusqu'au jour 28, on note une baisse de l'efficacité avec une augmentation de 12.2% des cas d'échecs thérapeutiques dans le groupe ASAQ et de 23.8% dans le groupe AL ; cette augmentation concerne surtout les échecs tardifs et notamment la récurrence de la parasitémie chez les patients non fébriles. Les taux de

guérison étaient significativement plus élevés dans le groupe ASAQ comparée au groupe AL avec 86,82% IC<sub>95%</sub>[0,83 ; 0,89] de RCPA dans le premier groupe contre 75,15% IC<sub>95%</sub>[0,70 ; 0,78] dans le second ( $p < 0,05$ ). La proportion des patients ayant présenté un ECT ou un EPT était plus faible dans le groupe ASAQ comparée au groupe AL. La même tendance s'inverse avec les ETP avec 0,58% dans le groupe ASAQ contre 0,39% dans le groupe AL.

## VII. L'efficacité thérapeutique après correction à la PCR

Les génotypes des souches de *P. falciparum* ont été déterminés entre le jour 0 et le jour de l'échec pour chaque patient inclus en cas de réapparition de signes cliniques et/ou d'une parasitémie afin de différencier les recrudescences des nouvelles infections. Dans le groupe ASAQ, parmi les 68 cas d'échecs, 11 (2,14%) étaient des recrudescences, 55 (10,66%) des nouvelles infections et 2 (0,39%) n'ont pu être déterminés. Dans le groupe AL, sur les 128 cas d'échecs, 22 (4,27%) étaient des recrudescences et 100 (19,41%) des nouvelles infections et 6 (1,17%) cas indéterminés.

Après correction par la PCR, les recrudescences ne représentaient plus que 3.2% de la population totale (33/1031) contre 16,84% de l'ensemble des échecs thérapeutiques (33/196). On note également une proportion de recrudescents deux fois plus élevée dans le groupe AL par rapport au groupe ASAQ respectivement 2,14% vs 4,27% ( $p = 0,025$ ).

Le tableau ci-dessous présente la classification des cas de recrudescences, de nouvelles infections et de RCPA en fonction du traitement au jour 28.

**Tableau XV: Répartition de la réponse au traitement corrigée au Jour28 (2006-2010)**

<b>JOUR 28</b>	<b>ASAQ N(%) N=516</b>	<b>AL N(%) N=515</b>	<b><i>p</i></b>
<b>RCPA</b>	448 (86,82)	387 (75,15)	<b><i>0,001</i></b>
<b>Echec Thérapeutique :</b>			
- recrudescence	3 (0,58)	2 (0,39)	<b><i>0,655</i></b>
<b>ETP</b> - Nouvelle infection	0 (0)	0 (0)	-
- recrudescence	4 (0,78)	6 (1,17)	<b><i>0,759</i></b>
<b>ECT</b> - Nouvelle infection	19 (3,68)	30 (5,82)	<b><i>0,538</i></b>
- recrudescence	4 (0,78)	14 (2,72)	<b><i>0,010</i></b>
<b>EPT</b> - Nouvelle infection	36 (6,98)	70 (13,59)	<b><i>0,027</i></b>
- recrudescence	11 (2,14)	22 (4,27)	<b><i>0,025</i></b>
<b>ET total</b> - Nouvelle infection	55 (10,66)	100 (19,41)	<b><i>0,017</i></b>

### **VIII.L'efficacité thérapeutique après correction à la PCR par site d'étude**

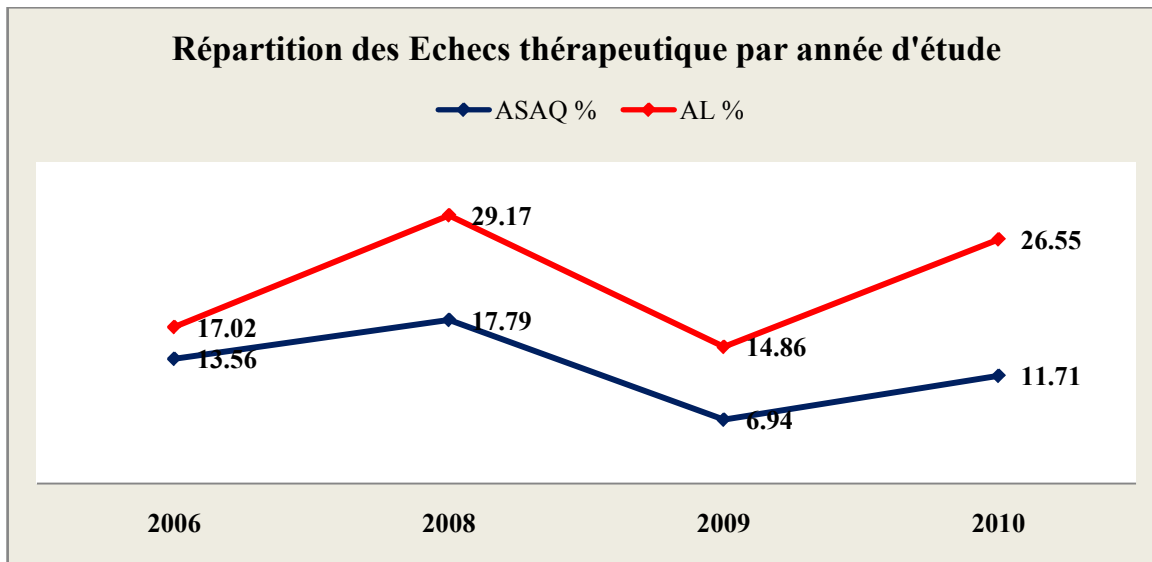
Le site de Gourcy représentait 35% des cas d'échecs thérapeutiques total et 70% des recrudescents ( $p < 0,05$ ). La proportion des échecs thérapeutiques était comparable sur les autres sites de l'étude.

Le tableau ci-dessous présente l'efficacité thérapeutique corrigée en fonction du traitement au jour 28 et par site d'étude :

**Tableau XVI : Répartition de la réponse au traitement au Jour28 après correction à la PCR par site d'étude (2006-2010).**

Site d'étude	JOUR 28	ASAQ (%) N=516	AL (%) N=515	<i>p</i>	
<b>Colsama</b>	<b>RCPA</b>	79 (90,80)	70 (83,33)	<b>0,559</b>	
	<b>ET Total</b>	- Nouvelle infection	8 (9,20)	10 (11,90)	<b>0,830</b>
		- recrudescence	0 (0)	4 (4,76)	-
<b>Gourcy</b>	<b>RCPA</b>	115 (83,33)	83 (65,87)	<b>0,012</b>	
	<b>ET Total</b>	- Nouvelle infection	14 (10,14)	29 (23,02)	<b>0,042</b>
		- recrudescence	9 (6,52)	14 (11,11)	<b>0,188</b>
<b>Sakaby</b>	<b>RCPA</b>	136 (90,07)	82 (80,92)	<b>0,038</b>	
	<b>ET Total</b>	- Nouvelle infection	13 (8,61)	28 (18,42)	<b>0,024</b>
		- recrudescence	2 (1,32)	1 (0,66)	<b>0,559</b>
<b>Sarfalao</b>	<b>RCPA</b>	118 (85,51)	111 (75,51)	<b>0,028</b>	
	<b>ET Total</b>	- Nouvelle infection	20 (14,49)	33 (22,45)	<b>0,044</b>
		- recrudescence	0 (0)	3 (2,04)	-

## IX. L'efficacité thérapeutique selon le groupe thérapeutique par année d'étude.



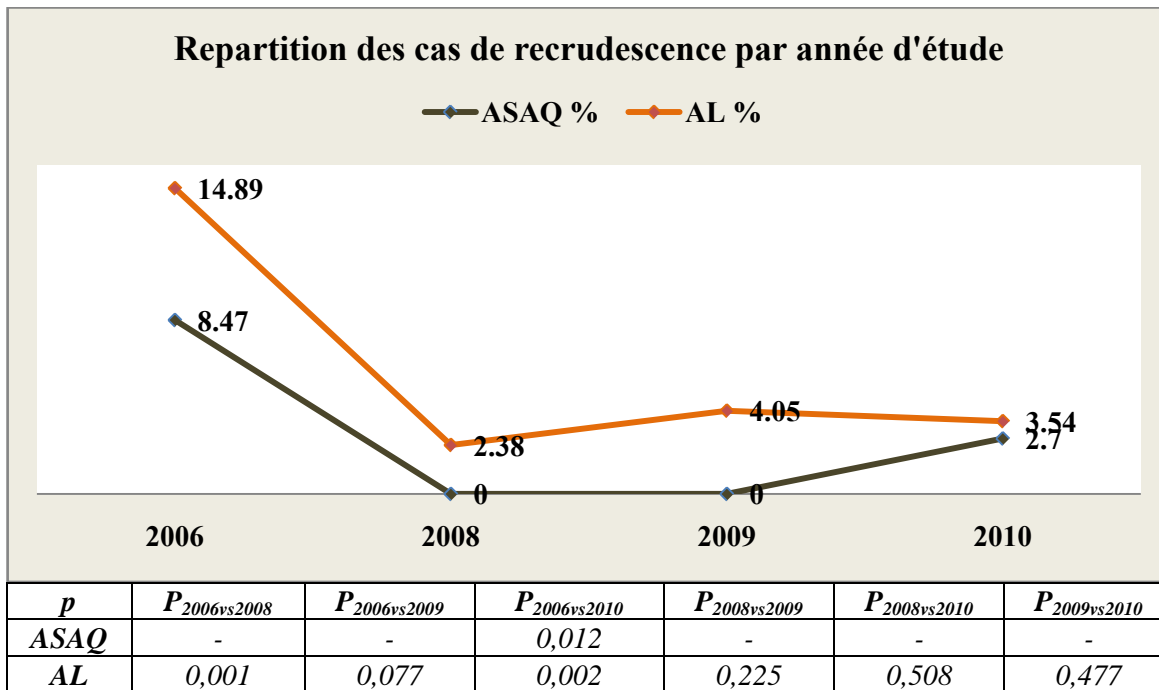
<i>p</i>	<i>P</i> <sub>2006vs2008</sub>	<i>P</i> <sub>2006vs2009</sub>	<i>P</i> <sub>2006vs2010</sub>	<i>P</i> <sub>2008vs2009</sub>	<i>P</i> <sub>2008vs2010</sub>	<i>P</i> <sub>2009vs2010</sub>
<i>ASAQ</i>	0,519	0,012	0,528	0,018	0,063	0,217
<i>AL</i>	0,095	0,938	0,152	0,057	0,634	0,103

NB :  $P_{2006vs2008} = p\text{-value}$  du test statistique entre les proportions de 2006 et 2008 avec un seuil de 5%

**Figure 6 : Répartition des échecs thérapeutiques par année d'étude**

La répartition des cas d'échecs thérapeutiques non corrigée ne montre pas de tendance particulière dans l'un ou l'autre des deux groupes de traitement. On notait plutôt une fluctuation au cours des quatre années de l'étude avec une proportion d'échec thérapeutique en 2006 statistiquement plus élevée que les autres années et inférieure à 90% dans les deux groupes de traitement. La proportion des échecs thérapeutiques était significativement plus basse dans le groupe ASAQ par rapport au groupe AL à partir de 2008.

Après correction des cas d'échecs thérapeutiques par génotypage moléculaire, l'analyse des cas de recrudescence montre une proportion des cas de recrudescence en 2006 statistiquement plus élevée que les autres années de l'étude et supérieure à 5% dans les deux groupes de traitement ( $p < 0,05$ ). Les cas de recrudescence étaient comparables en 2008, 2009 et 2010 dans le groupe AL. On notait une efficacité statistiquement plus élevée dans le groupe ASAQ par rapport au groupe AL en 2008, 2009 et 2010.



NB :  $P_{2006vs2008} = p\text{-value}$  du test statistique entre les proportions de 2006 et 2008 avec un seuil de 5%

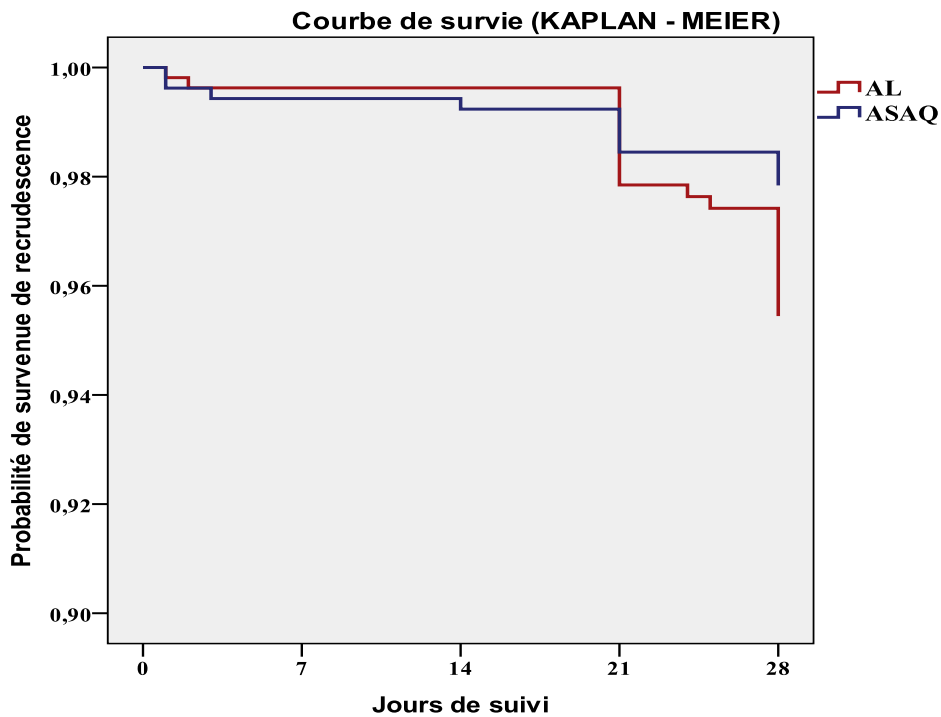
**Figure 7 :** Evolution des cas recrudescents selon le groupe thérapeutique de 2006 à 2010.

### X. Evaluation du risque d'échec thérapeutique par régime thérapeutique et par année d'étude

**Tableau XVII :** Analyse de survie du risque de survenue d'échec par année.

	2006		2008		2009		2010	
	ASAQ	AL	ASAQ	AL	ASAQ	AL	ASAQ	AL
<b>Jour 7</b>	1,7%	1,7%	0	0	0	0	0,9%	0,4%
<b>Jour 14</b>	3,4%	1,7%	0	0	0	0	0,9%	0,4%
<b>Jour 21</b>	6,9%	8%	0	1,2%	0	1,4%	1,8%	1,8%
<b>Jour 28</b>	8,6%	14,6%	0	2,6%	0	4,2%	2,7%	3,8%

L'estimation du risque d'échec cumulé par une analyse de survie confirme l'analyse par les proportions notamment un risque d'échec thérapeutique au jour 28 plus élevé dans le groupe AL que dans le groupe ASAQ. Cependant on notait que avant le 21<sup>ème</sup> jour de suivi la probabilité de survenue de cas de recrudescence était plus élevée dans le groupe ASAQ. Ceci est matérialisé dans la courbe de survie qui suit :



**Figure 8 :** Risque d'échec thérapeutique cumulé par jour de suivi

## XI. Proportion des recrudescentes en fonction des caractéristiques générales de la population

### XI. 1. Les recrudescentes en fonction de l'âge

**Tableau XVIII :** Les recrudescentes en fonction de l'âge (2006-2010)

Classe d'âge	<5 Ans	[5 ; 10[ Ans	≥ 10 Ans
ASAQ	8 (3,35)	3 (1,86)	0 (0)
AL	14 (5,30)	4 (2,65)	4 (4,21)

La classe d'âge des moins de 5 ans était plus sujette aux échecs thérapeutiques, indépendamment du groupe thérapeutique mais cette différence n'est pas statistiquement significative entre les moins de 5 ans et la classe des 5 à 10 ans ( $p=0,1$ ). Mais on notait une efficacité statistiquement plus élevée des plus de 10 ans par rapport aux autres classes d'âge ( $p<0,05$ ).

## XI. 2. Les recrudescences en fonction du taux d'hémoglobine à l'inclusion

**Tableau XIX :** Les recrudescences en fonction du taux d'hémoglobine à l'inclusion (2006-2010)

Taux d'hémoglobine au Jour 0	<10 g/dl	≥ 10 g/dl	<i>p</i>
ASAQ	7 (3,45)	4 (1,28)	<i>0,051</i>
AL	11 (5,16)	11 (3,64)	<i>0,520</i>

Les cas recrudescents étaient comparables dans les deux classes de taux d'hémoglobine.

## XI. 3. Les recrudescences en fonction de la parasitémie à l'inclusion

**Tableau XX :** Les recrudescences en fonction de la parasitémie à l'inclusion (2006-2010)

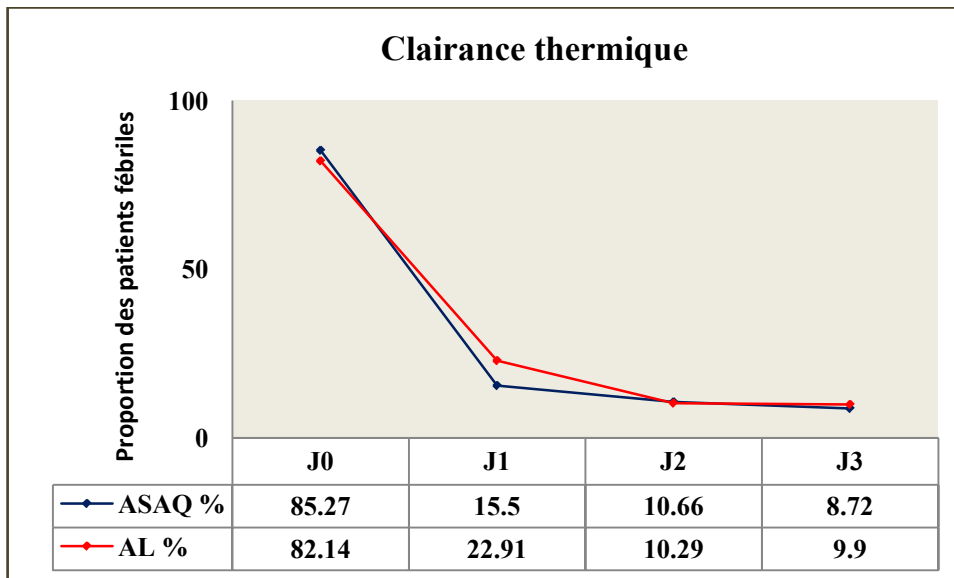
Densité parasitaire au Jour 0	<100000 P/uL	≥100000 P/uL	<i>p</i>
ASAQ	10 (2,14)	1 (2,04)	<i>0,889</i>
AL	21 (4,52)	1 (2)	<i>0,375</i>

La densité parasitaire à l'inclusion n'avait apparemment pas d'incidence sur l'efficacité thérapeutique des deux groupes également.

## XII. La clairance thermique

L'évolution de la température était comparable dans les deux groupes thérapeutiques après deux jours de traitement. La majorité des patients avait un temps de clairance thermique inférieur ou égal à 48 heures indépendamment du groupe thérapeutique.

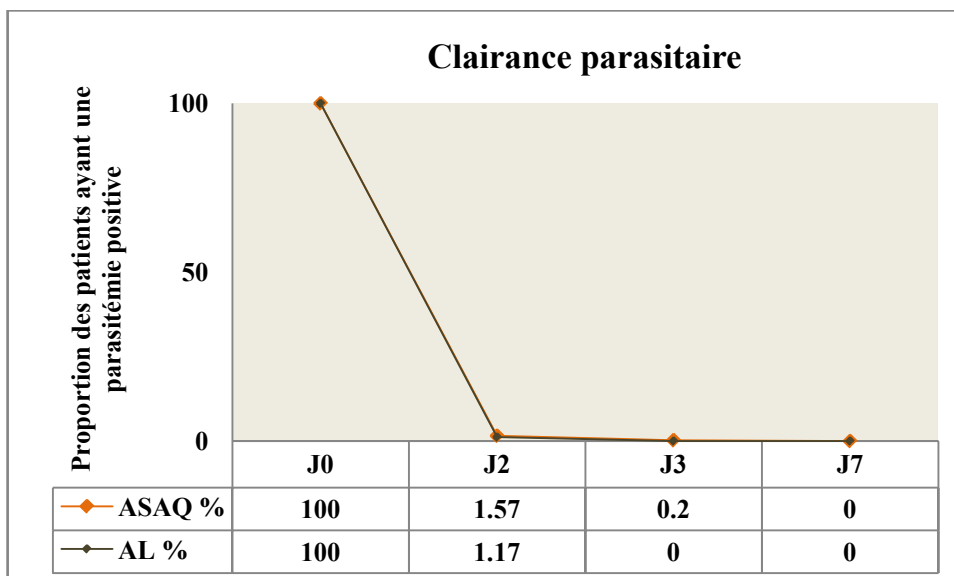




**Figure 9:** Proportion des patients fébriles en fonction du Jour de suivi des quatre années de l'étude cumulées

### XIII. La clairance parasitaire

Moins de 5% de la population avait une parasitémie positive au prélèvement du jour 2 et cette parasitémie s'annule après le 3<sup>ème</sup> Jour de suivi. Les temps de clairance parasitaire étaient superposables dans les deux groupes thérapeutiques indépendamment de l'année d'étude.

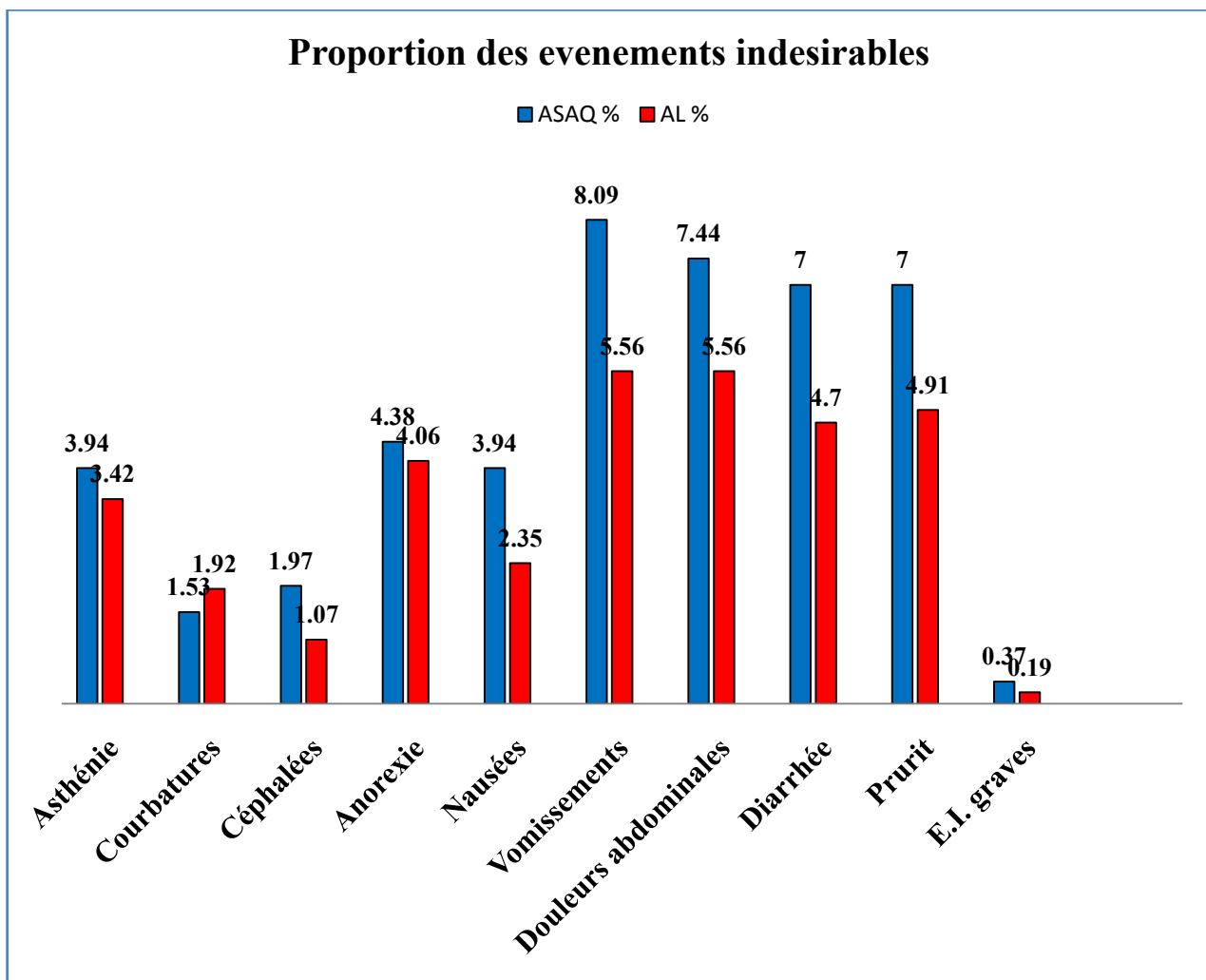


**Figure 10 :** Proportion des patients ayant une parasitémie positive du J0 au J7 des quatre années de l'étude cumulées.

## XIV. La tolérance

### XIV. 1. La tolérance clinique

Globalement les médicaments thérapeutiques ont été bien tolérés, les événements indésirables les plus fréquents étaient les signes digestifs (vomissements, douleur abdominale et nausées) suivi des cas de prurit, d'anorexie, de nausées, d'asthénie, des céphalées et des courbatures. Tous ces événements indésirables étaient relativement plus présents dans le groupe ASAQ comme l'indique la figure ci-dessous. 0,56 % de cas d'effets secondaires graves ont été observé (0,19% dans le groupe ASAQ, 0,37% dans le groupe AL) qui ont bénéficié d'une mise en observation. On n'a pas noté de décès.



**Figure 11 :** Proportion des événements indésirables à l'inclusion (2008-2010)

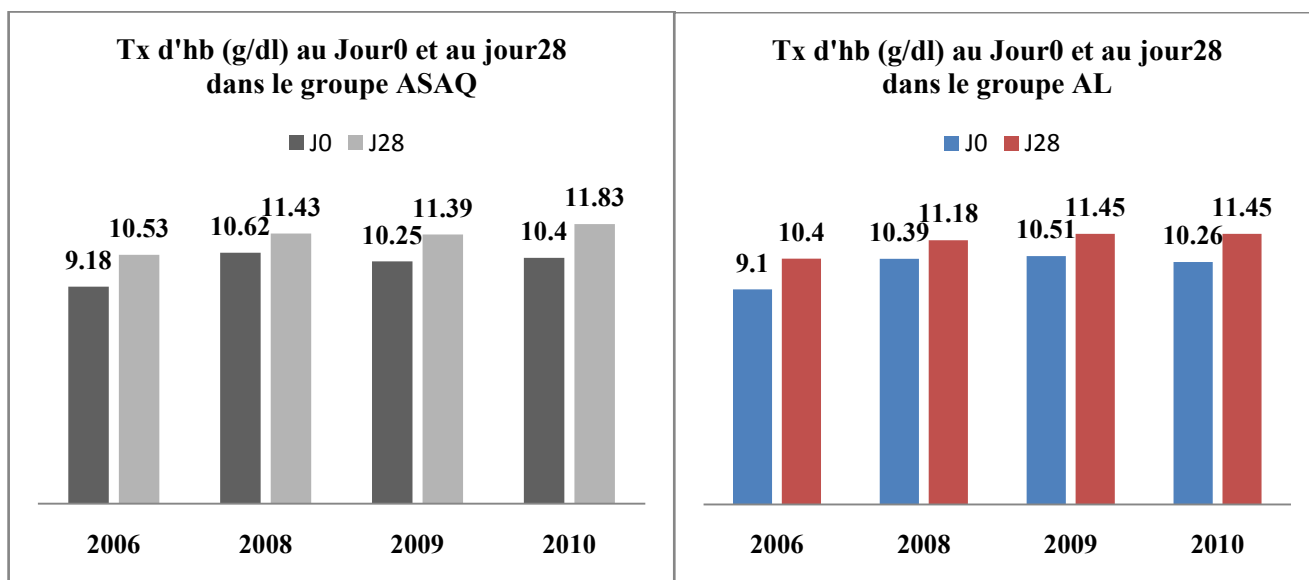
## XIV. 2. Tolérance hématologique

D'une part on note une réduction de la proportion de patients anémiés du jour d'inclusion au jour 28.

**Tableau XXI : Proportion de patient anémiés (tx d'Hb <10g/dl) au Jour 0 et au Jour 28**

Années	Proportion de patient anémiés au Jour 0 et au Jour 28			
	ASAQ (%)		AL (%)	
	J0	J28	J0	J28
2006	38 (64,41)	25 (42,37)	26 (55,32)	13 (27,66)
2008	46 (28,22)	23 (14,11)	64 (38,10)	31 (18,45)
2009	28 (38,89)	12 (16,67)	24 (32,43)	10 (13,51)
2010	91 (40,99)	22 (9,91)	99 (43,81)	29 (12,83)

D'autre part on observe une augmentation des valeurs moyennes des taux d'hémoglobine entre le jour 0 et le jour 28 dans les deux groupes thérapeutiques et la moyenne des différences des valeurs individuelles entre les deux périodes ne montre pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes thérapeutiques indépendamment de l'année d'étude ( $p\text{-value} > 0,05$ ).



**Figure 12 : évolution du taux d'hémoglobine au jour0 et au jour28**

**Tableau XXII : Moyenne des taux d'hémoglobine au Jour0 et au Jour28**

Années	ASAQ (g/dl)				AL (g/dl)		
	J0	J28	gain	p	gain	J0	J28
2006	9,18±2,8	10,53±2,3	1,35	<b>0,894</b>	1,30	9,10±2,2	10,4±1,7
2008	10,62±2,1	11,43±1,3	0,81	<b>0,875</b>	0,79	10,39±2,1	11,18±1,6
2009	10,25±2	11,39±1,5	1,14	<b>0,319</b>	0,94	10,51±2	11,45±1,4
2010	10,40±2,1	11,83±1,6	1,43	<b>0,126</b>	1,19	10,26±2,1	11,45±1,5

## **DISCUSSION**

### **I. Des motifs de consultations**

Les motifs de consultations les plus fréquents étaient respectivement: les céphalées, l'asthénie, les douleurs abdominales, les vomissements, l'anorexie, les courbatures. Ces signes constamment rapportés par plusieurs études (**87, 101, 102**) font partie de l'expression clinique classique du paludisme en plus de la fièvre mais les fréquences s'expliquent par la proportion élevée des enfants de moins de 5 ans dans notre étude qui s'expriment difficilement quant à la notification de leurs symptomatologies.

### **II. De l'efficacité thérapeutique**

#### **II. 1. Selon les critères cliniques et/ou parasitologiques**

Au jour 14, nous avons noté un taux de guérison non corrigé par la PCR comparables dans les deux groupes de traitement. Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par B. Faye au Sénégal (**88**) qui rapportait 100% de guérison dans les deux groupes. Ces résultats prouvent que les deux combinaisons thérapeutiques sont efficaces à ce stade de suivi mais ce temps de suivi assez court ne nous permet pas de conclure selon les nouvelles recommandations de l'OMS.

Au jour 28, l'analyse des résultats non corrigés par la PCR montre une meilleure efficacité dans le groupe ASAQ par rapport au groupe AL avec un taux de guérison respectivement de 86,82% contre 75,15%. Ces faibles taux de guérison s'expliquent par la fréquence élevée des réinfections durant le suivi témoignant du non respect ou de l'insuffisance des moyens de prévention. La différence d'efficacité des deux groupes de traitement 4 semaines après l'initiation du traitement s'explique en grande partie par la différence de la durée de demi-vie des médicaments partenaires. En effet l'amodiaquine a une demi-vie plus longue que la lumefantrine résultant ainsi en une protection plus importante des sujets quand l'effet rapide des dérivés de l'artémisinine s'estompe.

Dans le même ordre R. Kobbe au Ghana (**85**) a noté 84,4% dans le groupe ASAQ contre 77,7% dans le groupe AL.

## II. 2. Après correction des cas d'échecs thérapeutique par PCR

L'administration de la combinaison AL en deux doses journalières et à des heures bien précises rend sa manipulation plus difficile au sein de la population générale et pose un problème d'observance du traitement, favorisant dans les cas échéants l'émergence d'une tolérance puis d'une résistance face à cette combinaison. Ce phénomène pourrait expliquer d'une part l'apparition rapide de recrudescences face à AL, dès son introduction en 2006 dans la lutte contre le paludisme simple au Burkina Faso et d'autre part son infériorité à prévenir la survenue de ces recrudescences face à la combinaison ASAQ, qui s'administre en une dose journalière.

La proportion des cas de recrudescence inférieurs à 5% dans l'ensemble, et inférieur à celle retrouvée par de B. Faye au Sénégal (88) qui trouvait 0% de recrudescence dans les deux groupes thérapeutiques, nous permet de conclure que ces combinaisons sont efficaces pour le traitement du paludisme simple selon les nouvelles recommandations de l'OMS (35).

Par ailleurs on remarque un nombre élevé de nouvelles infections posant le problème d'une part du non respect ou de l'insuffisance des mesures de prévention et d'autre part du choix de l'antipaludéen et de son effet protecteur sur la survenue de nouvelles infections. Zongo et al (62) pose le même problème lors d'une étude comparant trois combinaisons thérapeutiques tenant compte de l'effet protecteur de certaines combinaisons autre que ASAQ et AL sur la survenue des nouvelles infections.

## II. 3. En fonction du site d'étude

Le site de Gourcy, situé au nord-ouest du Burkina Faso, est une zone sahélienne où la transmission du paludisme s'étale sur une période courte de 3 mois environ de Juillet à Septembre (40). Pendant cette période, la transmission y est ainsi augmentée avec réduction du cycle parasitaire chez le moustique. Cette situation épidémiologique en plus de favoriser le développement de formes cliniques graves du paludisme favorise également les réarrangements génétiques du *Plasmodium* pendant sa phase sexuelle dans le moustique entraînant ainsi une augmentation du nombre de mutations indépendamment de la pression exercée par les médicaments (103). Ce phénomène associé à une élévation probable du niveau de pharmacorésistance dans cette zone pourrait expliquer la forte proportion des cas

de recrudescence retrouvé à Gourcy par rapport aux autres sites dans notre étude. Une étude complémentaire de chimiorésistance *in vitro* nous permettrait de vérifier ces résultats. La lutte contre le paludisme sur un territoire à épidémiologie nécessite une surveillance épidémiologique particulière et un renforcement des mesures de prévention.

#### **II. 4. En fonction de l'âge**

La fréquence plus élevée des échecs dans le groupe d'âge de moins de 5 ans pourraient être due à la faiblesse de leur immunité qui se construit progressivement et qui est moins solides. Par ailleurs, les nourrissons sont plus enclins à vomir ou à régurgiter l'antipaludique que les enfants plus âgés ou les adultes. Le goût, le volume, la consistance et la tolérabilité gastro-intestinale sont des déterminants importants du fait que l'enfant arrive à garder ou non le traitement.

#### **II. 5. En fonction du taux d'hémoglobine et la parasitémie à l'inclusion**

Nous n'avons pas trouvé de relation entre le taux d'hémoglobine, la parasitémie à l'inclusion et l'efficacité thérapeutique. Ces résultats rapportés par plusieurs auteurs (87, 104) permettent de confirmer la définition opérationnel du paludisme simple par rapport à ces deux critères biologiques notamment un taux d'hémoglobine supérieur à 5 g/dl et une parasitémie inférieure à 200000 *pf/ul*.

#### **II. 6. De l'évolution de l'efficacité thérapeutique de 2006 à 2010**

L'analyse de l'efficacité au cours de ces quatre années montre un taux d'échec statistiquement plus élevé en 2006 que les autres années. L'efficacité était comparable dans chaque groupe de traitement sur les périodes de 2008, 2009 et 2010.

Après génotypage moléculaire, on note également une proportion des cas de recrudescence significativement plus élevée en 2006 que les autres années. Ces résultats pourraient s'expliquer premièrement par la faible taille de l'échantillon en 2006 et l'utilisation de formes dissociées de ces combinaisons en 2006 puis secondairement par la technique de PCR notamment la nature des amorces oligonucléotidiques utilisées moins spécifiques en 2006. Dans le groupe ASAQ, cette proportion s'annule en 2008 et 2009 pour remonter significativement en 2010. Cette évolution témoigne d'une baisse de l'efficacité de l'ASAQ

qui reste néanmoins dans les normes de l'OMS (35) dans le cadre du traitement du paludisme simple car inférieur à 5% et pourraient s'expliquer par l'utilisation de plus en plus répandue de ces molécules existant maintenant en formulation générique, accessible, et utilisé dans la plupart du temps en automédication exposant ainsi les parasites à des doses sub-optimales et les rendant résistantes. Dans le groupe AL la proportion de recruescents était comparable pour les années 2008, 2009, 2010.

Ces résultats comparables à ceux de O. Grace au Nigeria (84) nous montrent que ces combinaisons sont toujours efficaces dans le traitement du paludisme simple.

Cependant des facteurs nutritionnels et pathologiques notamment la diarrhée influenceraient la biodisponibilité de ces combinaisons en générale (14). Dans notre étude, le respect strict des critères d'inclusions et l'administration d'une dose de remplacement en cas de vomissements a probablement limité ces facteurs mais l'absence de mesure des concentrations sanguines ou plasmatiques de l'antipaludique, ne nous a pas permis de distinguer une pharmacorésistance d'un échec thérapeutique dû à des causes d'ordre pharmacocinétique (35).

## **II. 7. De la clairance thermique**

Globalement on notait un temps de clairance thermique comparable dans les deux groupes. Cela témoigne de l'efficacité des deux combinaisons quant à la réduction des signes fonctionnels dès la 4<sup>8<sup>ème</sup></sup> heure. Cette efficacité serait due d'une part à l'adjonction de traitements concomitants à base d'antipyrétiques et d'autre part à l'activité schizonticide entraînant une diminution efficace et rapide de la parasitémie et ainsi des signes fonctionnels

## **II. 8. De la clairance parasitaire**

La moyenne géométrique de la parasitémie dans les deux groupes était similaire à l'inclusion. Le temps de clairance parasitaire était dans les deux cas inférieur à 3 jours et les deux groupes étaient comparables d'un point de vue statistique quant à l'élimination rapide des formes asexuées de *plasmodium falciparum* dans le sang. La réduction de la parasitémie, satisfaisante dès l'instauration du traitement dans les deux groupes, nous



montre que ces combinaisons contribueraient à réduire efficacement la charge parasitaire responsable en partie de l'évolution du paludisme vers les formes graves.

### **III. De la tolérance**

#### **III. 1. De la tolérance clinique**

Les événements indésirables étaient relativement plus fréquents dans le groupe ASAQ par rapport au groupe AL et se compose essentiellement de vomissements et de prurit et de douleurs abdominales. Ces événements indésirables sont rapportés dans la plupart des études impliquant l'amodiaquine et seraient en grande partie dus au mécanisme d'action du médicament et à son goût amer (104). On notait 0,56 % de cas d'événements indésirables graves dont 0,19% dans le groupe ASAQ contre 0,37% dans le groupe AL. Ces proportions d'événements indésirables quoique infimes, nous interpellent sur certaines précautions à prendre lors de l'utilisation de ces combinaisons notamment un suivi rigoureux des patients sous traitement pour détecter et pallier à ces éventuels événements indésirables (104).

#### **III. 2. De la tolérance hématologique**

La conception de notre étude ne nous a permis de réaliser des hémogrammes complets et des bilans biochimiques au cours du suivi. Cela limite grandement l'évaluation de la tolérance du point de vue hématologique. Nous avons donc étudié l'effet de ces combinaisons sur le taux d'hémoglobine mesuré à l'inclusion et au dernier jour de suivi.

D'une part on a constaté une diminution significative de la proportion de patients anémiés en fin de traitement. Bien que cette interprétation n'illustre pas réellement l'évolution du taux d'hémoglobine au cours du traitement elle nous montre qu'en plus du mieux clinique apporté par ces combinaisons, elles contribueraient à une amélioration des paramètres biologiques.

D'autre part l'analyse comparative de la moyenne des différences des valeurs individuelles des taux d'hémoglobine à l'inclusion et en fin de suivi montre un gain positif en hémoglobine entre ces deux moments. Ainsi on pourrait conclure que ces combinaisons contribueraient à l'augmentation du taux d'hémoglobine.

## CONCLUSION

Cette étude réalisée sur les sites sentinelles de surveillance de l'efficacité des antimalariques au Burkina Faso a vait pour but d'étudier l'évolution de l'efficacité du traitement de première ligne dans la lutte contre le paludisme simple. Il s'agissait d'un essai clinique randomisé qui a enrôlé 1076 patients en 5 ans.

Il ressort de cette étude que les deux combinaisons de première ligne demeuraient toujours efficace dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* au Burkina Faso, étaient globalement bien tolérées. Cependant on notait une meilleure efficacité de la combinaison ASAQ par rapport à AL et une baisse de l'efficacité du groupe ASAQ.

Cette baisse d'efficacité renforcée par de multiples problèmes de déploiement de ces combinaisons sur le terrain nous interpelle sur un éventuel changement de la stratégie globale de lutte contre le paludisme au Burkina Faso.

# RECOMMANDATIONS

## **Au ministère de la santé**

- Renforcer la formation du personnel de santé au diagnostic, au traitement et à l'utilisation du protocole national de prise en charge du paludisme au Burkina Faso
- Recadrer la stratégie de lutte contre le paludisme en concentrant les interventions sur les mesures de protection et de prévention
- Mettre en place des moyens efficaces de lutte contre les contrefaçons médicamenteuses et les médicaments de la rue
- Disponibiliser les moyens de diagnostic parasitologique du paludisme dans les centres de santé notamment les TDRs

## **Aux chercheurs**

- Poursuivre l'évaluation et la recherche de vaccins contre le paludisme

## **Aux prescripteurs**

- Respecter les protocoles de prise en charge du paludisme
- Affiner le diagnostic de paludisme avant toute prescription d'antipaludique

## **A la population**

- Eviter l'automédication
- Fréquenter les formations sanitaires

## REFERENCES

1. **Camus D., Slomianny C., Savel J.** Biologie de *Plasmodium*. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses*. 1997;8-507-A-I0:7.
2. **Dobson MJ.** The malariology centenary. *Parassitologia*. 1999;41(1-3):21-32.
3. World malaria report. Geneva: **World Health Organization (2011)**.
4. Le Rapport sur le Paludisme en Afrique: **World Health Organization (2011)**.
5. Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS. "Pratiques de la chimiothérapie du paludisme". Genève: **Organisation Mondiale de la Santé (1990)**.
6. **PNLP.** Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2006-2010, version révisée. *Burkina Faso: Ministère de la Santé (2007)*.
7. World malaria report. Geneva: **World Health Organization (2008)**.
8. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Anophèle> consulté le 13/01/12
9. **Barber B., William T., Jikal M., Jilip J., Dhararaj P.** Plasmodium knowlesi Malaria in Children. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(5). Doi:10.3201/eid1705.1014-89
10. **Cox-Singh J.** Knowlesi malaria in Vietnam. *Malaria Journal*. 2009;8(269):doi:10.1186/475-2875-8-269.
11. **Sabbatani S., Fiorino S., Manfredi R.** Malaria due to Plasmodium knowlesi in South-Eastern Asia and America. May imported cases represent a health care alert? Plasmodium knowlesi as the fifth malaria parasite. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2009.
12. [medecinetropicale.free.fr/cours/letinfo15.htm](http://medecinetropicale.free.fr/cours/letinfo15.htm). consulté le 22/08/2011
13. **ANOFEL MAJ** : 31/ 08/2006 TICEM – UMVF *Campus National de Parasitologie et de Mycologie*
14. **Sanner A.** L'artémisinine et ses dérivés : apports de la médecine traditionnelle chinoise dans la lutte contre le paludisme chimiorésistant et perspectives contemporaines [Thèse de Doctorat en Médecine]: *Université de Nancy*; 2008.
15. **Chitnis CE., Chaudhuri A., Horuk R., Pogo AO., Miller LH.** The domain on the Duffy blood group antigen for binding *Plasmodium vivax* and *P. knowlesi* malarial parasites to erythrocytes. *J Exp Med* 1996, 184(4):1531-1536.
16. **Gouagna LC., Bancone G., Yao F., Yameogo B., Dabiré KR., Costantini C., Simporé J., Ouedraogo JB., Modiano D.** Genetic variation in human HBB is associated with Plasmodium falciparum transmission. *Nat Genet*. 2010 Apr;42(4):328-31.
17. **Roth EF., Friedman M., Ueda Y., Tellez I., Trager W., Nagel RL.** Sickling rates of human AS red cells infected in vitro with Plasmodium falciparum malaria. *Science*. 1978 ; 202 : 650-2.

18. **Luzzatto L., Nwachuku-Jarrett ES., Reddy S.** Increased sickling of parasitized erythrocytes as mechanisms of resistance against malaria in sickle cell trait. *Lancet*. 1970 ; 1 : 319-21.
19. **Friedman MJ.** Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978 ; 75 : 1994-7.
20. **Pasvol G., Weatherall DJ., Wilson RJ.** Cellular mechanism for the protective effect of haemoglobin S against *P. falciparum* malaria. *Nature*. 1978 ; 274 : 701-3.
21. **Pasvol G.** The interaction between sickle haemoglobin and the malarial parasite *Plasmodium falciparum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1980 ; 74 : 701-5.
22. **Olson JA., Nagel RL.** Synchronized cultures of *P. falciparum* in abnormal red cells: The mechanism of the inhibition of growth in HbCC cells. *Blood*. 1986 ; 67 : 997-1000.
23. **Cot M., Garcia A.** Résistance constitutionnelle au paludisme : synthèse des hypothèses physiopathologiques. *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris, Nouvelle Série* 1995 ; 7 (1-2) : 3-19. doi : 10.3406/bmsap.1995.2404
24. **Serjeantson S., Bryson K., Amato D., Babona D.** Malaria and hereditary ovalocytosis. *Hum Genet* 1977; 37 : 5829-5832.
25. **Cattani JA., Gibson FD., Alpers MP., Crane GG.** Hereditary ovalocytosis and reduced susceptibility to malaria in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81 :705-709.
26. **Lecomte MC., Dhermy D., Solis G, Ester A., Feo G., Gautero H., Bournier O., Boivin P.** A new abnormal variant of spectrin in black patients with hereditary elliptocytosis. *Blood* 1985, 65: 1208-1217.
27. <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx1> consulté le 13/01/2012
28. **Gentillini M.** Médecine Tropicale. 5è ed. Paris: *Médecine-Sciences Flammarion*; 1993. p. 99 - 100.
29. **Metselaar D., Van Thiel PH.** Classification of malaria. *Trop Geogr Med* 1959;11(1):57-61.
30. **Somé AF.** Relations entre les mutations p fmdr1 et les recrudescences dans le traitement à l'amodiaquine du paludisme simple au Burkina Faso [DEA en biologie et écologie animales]: *Université de Ouagadougou*; 2009.
31. **Somé AF., Séré YY., Dokomajilar C., Zongo I., Rouamba N., Greenhouse B., Ouédraogo JB., Rosenthal P J.** Selection of known *Plasmodium falciparum* resistance-mediating polymorphisms by artemether-lumefantrine and amodiaquine-sulfadoxine-pyrimethamine but not dihydroartemisinin-piperaquine in Burkina Faso. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 May;54(5):1949-54.
32. **Campino S., Auburn S., Kivinen K., Zongo I., Ouédraogo JB., Mangano V., et al.** Population Genetic Analysis of *Plasmodium falciparum* Parasites Using a Customized Illumina

GoldenGate Genotyping Assay. *PLoS One*. 2011; 6(6): e20251. Published online 2011 June 6. doi: 10.1371/journal.pone.0020251

33. **Meshnick S.** Artemisinin: mechanisms of action, resistance and toxicity. *Int J Parasitol*. 2002;32:1655-60.
34. **Pandey A V., Tekwani BL., Singh R L., Chauhan VS.** Artemisinin an endoperoxyde antimalarial disrupts the hemozoin catabolism and hemozoin detoxification systems in malaria parasite. *J Biol Chem*. 2002;274:383-8.
35. Directives OMS pour le traitement du paludisme: **Organisation Mondiale de la Santé (2006)**.
36. **Baudon D., Gazin P., Galaup B. et al.** Fiabilité de l'examen clinique dans le diagnostic des fièvres palustres en zone d'endémie ouest-africaine. *Med Trop*. 1988;48:123-6.
37. **Bojang KA., Obaro S., Morison LA.** A prospective evaluation of a clinical algorithm for the diagnosis of malaria in Gambian children. *Tropical Medicine and International Health*. 2000;5:231-6.
38. **Olaleye B.** predictors of malaria in Gambian children with fever or a history of fever. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1998;93:300-4.
39. Plan stratégique mondial 2005-2015: **Roll Back Malaria partnership**.
40. Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2006-2010, version révisée. **PNLP Burkina Faso** : Ministère de la Santé 2007.
41. [www.pourlascience.fr/ewb\\_pages/f/fiche-article-les-moustiquaires-impregnees-18328.php](http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/f/fiche-article-les-moustiquaires-impregnees-18328.php) consulté le 21/02/12
42. Stratégie mondiale de lutte antipaludique. Conférence ministérielle sur le paludisme. Amsterdam: **Organisation Mondiale de la Santé** (26-27 octobre 1992).
43. **Nevill C G., Some E., Mung'ala et al.** Insecticide treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children of Kenya. *Trop Med Int Health*. 1996;1:139-49.
44. **Zaim M., Aito A., Nakashima N. et al.** Safety use of pyrethroid treated nets. *Med Vet Entomol*. 2000;14:1-5.
45. **Fillinger U., Lindsay S.** Suppression of exposure to malaria vectors by an order of magnitude using microbial larvicides in rural Kenya. *Trop Med Int Health* 2006;11:1-14.
46. **Killen G., Fillinger U., Knolls B.** Advantages of larval control for African malaria vectors: low mobility and behavioral responsiveness of immature mosquitoes allow high effective coverage. *Malaria Journal*. 2002;1:8.
47. **Stephen C., Uday B., Joshi, Mark G. et al.** Evaluation of Bednets After 38 Months of Household Use in Northwest Ghana. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;77(6):243-8.

48. <http://www.ird.fr/la-recherche/projets-de-recherche/traitement-preventif-intermittent-du-paludisme-un-nouvel-espoir-pour-les-enfants> consulté le 21/02/12
49. Snounou G., Grüner A, Müller-Graf C. et al. The Plasmodium sporozoites survives RTS,S vaccination. *TRENDS parasitolo.* 2005;21(10):456-61.
50. Doumbo OK., Djemdé AA., Théra MA. Le développement de vaccins antipaludiques et la nécessité des essais cliniques conformes aux normes internationales en Afrique. *Bull Soc Pathol Exot.* 2008;101(3):249-53.
51. Guiguemdé TR., Sturchler D., Ouédraogo JB., et al. Vaccination against malaria: initial trial with an ant-sporozoite vaccine, (NANP)3-TT (RO40-2361) in Africa (Bobo-Dioulasso, Burkina Faso). *Bull Soc Pathol Exot.* 1990;83(2):217-27.
52. The RTS,S Clinicals Trials Partnerships. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med.* 2011;365:1863-75.
53. Directives OMS pour le traitement du paludisme - Deuxième édition: **Organisation Mondiale de la Santé (2006).**
54. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Artémisinine> consulté le 29/02/12
55. Golenser J., Waknine J., Krugliak M., Hunt N., Grau G. Current perspective on the mechanism of action of artemisinins. *Int J Parasitol.* 2006;36:1427-41.
56. Mercereau-Puijalon O. Fander T. Antimalarial activity of artemisinins: identification of a novel target? *Lancet.* 2003;362:2035-6.
57. Olliaro P., Haynes R., Meunier B., Yuthavong Y. Possible mode of action of the artemisinin-type compounds. *Trends Parasitol.* 2001;17:122-6 corrigé dans 17,268.
58. Colin W., David C., Warhurst. The mode of action of artemisinin. Londres: *ed Taylor and Francis.* 2001:272-6.
59. Gordi T., Huong D., Hai T., Nieu N., Ashton M. Artemisinin pharmacokinetics and efficacy in un complicated-malaria patients treated with two different dosage regimens. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2002;246:1026-31.
60. White N. A assessment of the pharmacodynamic properties of the antimalarial drugs in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1997;41:1413 - 22.
61. Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Rapport d'une consultation technique de l'OMS. Genève **World Health Organization (2001).**
62. Zongo I., Dorsey G., Rouamba N., Tinto H., et al. Randomized Comparison of Amodiaquine plus Sulfadoxine-Pyrimethamine, Artemether-Lumefantrine, and Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Treatment of Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Burkina Faso. *Cse theme article CID.* (1 December) 2007;1453:45.

63. PNLP. Directives Nationales pour la prise en charge du paludisme au Burkina Faso: *Ministère de la santé* 2010.
64. [http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires\\_desc/2005-octobre/DESC-octobre-2005-danis.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2005-octobre/DESC-octobre-2005-danis.pdf) consulté le 13/01/12
65. Fidock DA., Nomura T., Talley AK., Cooper RA., Dzekunov SM., Ferdig MT., Ursos LM., Sidhu AB., Naude B., Deitsch KW. et al: Mutations in the *P. falciparum* digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. *Mol Cell* 2000, 6(4):861-871.
66. Millet J. et al. Polymorphism in Plasmodium falciparum drug transporter proteins and reversal of in vitro chloroquine resistance by a 9,10-dihydroethanoanthracene derivative. *Antimicrobial Agents and chemotherapy* 2004, 48 (12): 4869-4872.
67. Molyneux DH et al. Transmission control and drug resistance in malaria: a crucial interaction. *Parasitology Today*, 1999, 15:238–240.
68. Mharakurwa S et al. Association of house spraying with suppressed levels of drug resistance in Zimbabwe. *Malaria Journal*, 2004, 3:35.).
69. De Roode JC et al. Host heterogeneity is a determinant of competitive exclusion or coexistence in genetically diverse malaria infections. *Proceedings of the Royal Society of London B, Biological Sciences*, 2004, 271:1073–1080.
70. De Roode JC et al. Competitive release of drug resistance following drug treatment of mixed *Plasmodium chabaudi* infections. *Malaria Journal*, 2004, 3:33–42.
71. Basco LK., Eldin De Pécoulas P., Wilson C., Le Bras J., Mazabraud A. Point mutation in the DHFR gene as the molecular basis for Pyrimethamine and cycloguanil resistance in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1995, 69: 135-138. De Roode JC et al. Host heterogeneity is a determinant of competitive exclusion or coexistence in genetically diverse malaria infections. *Proceedings of the Royal Society of London B, Biological Sciences*, 2004, 271:1073–1080.
72. Bloland PB., Ettlting M., Meek S. Traitements antipaludiques associés en Afrique: faut-il y croire? *Bulletin de l’OMS* 2001 ; 4 : 134-144.
73. Organisation Mondiale de la Santé. Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. WHO/MAL/96.1077.
74. Guiguemdé TR. Evaluation de la chimiorésistance. Paludisme AUPELF-UREF. 1991, éditions Marketing/Ellipses.



75. **Guiguemdé TR., Gbary AR., Coulibaly SO., Ouédraogo JB.** Comment réaliser et interpréter les résultats d'une épreuve de chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* chez les sujets malades en zone tropicale. *Cahier Santé* 1996, 6 : 187-191.
76. **World Health Organisation.** Procedures for assessing the response of malaria parasites to drugs in vivo. WHO Technical Report Series ( chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials) 1973, 529: 32-37.
77. **Pradinesa B., Dormoia J., Briolanta S. et al.** La résistance aux antipaludiques. *Revue francophone des laboratoires* mai 2010 n°422.
78. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. Geneva: **World Health Organization (2003)**.
79. **Ouédraogo JB. et al .** Diagnostic et contrôle des formes pharmacorésistantes de paludisme. 2<sup>ème</sup> partie : Analyse des marqueurs moléculaires de la résistance. Rapport Technique Final. *Institut de recherche en Sciences de la Santé/ Direction régionale de l'Ouest*, 2005 : 13.
80. **Le Bras J. and Durand R., 2003 .** The mechanisms of resistance to antimalarial drugs in *Plasmodium falciparum*. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 17 (2) 147–153.
81. **Ouédraogo JB., D utheil Y., T into H., T raoré B., Zampa H., Tall F., Coulibaly S.O. et Guiguemdé TR.** In vitro sensitivity of *Plasmodium falciparum* to Halofantrine compared with Chloroquine, Quinine and Mefloquine in the region of Bobo-Dioulasso, Burkina Faso ( West Africa). *Tropical Medicine and International Health* may 1998; 3 (5): 381-384.
82. **Ouédraogo JB., T into H., Zongo I., Zampan O., Guiguemdé TR.** Détection des formes résistantes de *Plasmodium Falciparum* aux antipaludiques au Burkina Faso : Rapport Intermédiaire 2004 : 35.
83. **Adjei GO., Kurtzhals JA., Rodrigues OP. et al. .** Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. *Malar J.* 2008 Jul 11;7:127.
84. **Gbotosho O G., Sowunmi A., H appi C T., Okuboyejo T M.** Therapeutic E fficacies of Artemisinin-Based Combination Therapies in Nigerian Children with Uncomplicated *Falciparum* Malaria during Five Years of Adoption as First-Line Treatments. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:936-94.
85. **Kobbe R., Klein P., Adjei S., Amemisor S., Thompson WN., Heidemann H. et al .** A randomized trial on effectiveness of artemether-lumefantrine versus artesunate plus amodiaquine for unsupervised treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian children. *Malar J.* 2008 Dec 19;7:261.

- 86. Mutabingwa TK., Anthony D., Heller A., Hallett R., Ahmed J., Drakeley C., Greenwood BM., Whitty C J.** Amodiaquine alone, amodiaquine + sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine + artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomized effectiveness trial. *Lancet*. 2005;365:1474-80.
- 87. Barro M .** Etude randomisée, ouverte de l'efficacité et de la tolérance de l'association amodiaquine+sulfalène-pyriméthamine comparée à l'artemether-lumefantrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Bobo Dioulasso [Thèse de Doctorat en Médecine]: *Université de Ouagadougou*; 2007.
- 88. 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. *Malar J*. 2007 Jun 14;6:80.
- 89. Ouédraogo L T., Somo IT, Diarra M., Guissou IP.** Automédication dans le traitement de l'accès palustre: étude auprès de clients d'officines pharmaceutiques privées de la ville de Ouagadougou, Burkina Faso. *Bull Soc Pathol Exot*. 2008;101(2):124-7.
- 90. Charmot G., Coulaud JP.** Actualités sur l'extension de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum*. *Med Mal Infect*. 1988;11:655-62.
- 91. Dao F.** Évaluation du coût de la lutte antipaludique à l'échelon familial dans la ville de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) [Thèse de Doctorat en Pharmacie]: Université de Ouagadougou; 1992.
- 92. Agnamey P., Brasseur P., Cisse M., et al. .** Economic evaluation of a policy change from single-agent treatment for suspected malaria to artesunate-amodiaquine for microscopically confirmed uncomplicated *falciparum* malaria in the Ouassouye District of south-western Senegal. *Tropical Medicine and International Health*. 2005;10(9):926-33.
- 93. Wiseman V., Kim M., Mutabingwa TK., Whitty CJ. .** Cost-Effectiveness Study of Three Antimalarial Drug Combinations in Tanzania. . *PLoS Med*. 2006;3(10):e373.
- 94. Basco L K., Bickii J., Ringwald P.** *In Vitro* Activity of Lumefantrine (Benflumetol) against Clinical Isolates of *Plasmodium falciparum* in Yaoundé, Cameroon. *American Society for Microbiology*. 1998;2347R2351.
- 95. Dondorp A., Nosten F., Yi P. et al. .** Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2009;361:455-67.
- 96. Noedl H., Se Y., Schaefer K., et al. .** Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med*. 2008;359:2619-20.

97. **Jambou R., LeGrand E., Niang M., Khim N., Lim P., Volney B. et al.** Resistance of *Plasmodium falciparum* field isolates to in vitro artemether and point mutations of the SERCA-type PfATPase6. *Lancet*. 2005;366(9501):1960-3.
98. Cadre stratégique de lutte contre la pauvreté. Burkina Faso: **Ministère de l'économie et des finances (Burkina Faso)**.
99. **Sirima SB. TA, Gansané A., Diarra A., Ouédraogo A., et al.** . The efficacy and safety of a new fixed-dose combination of a modiaquine and artesunate in young African children with acute uncomplicated *Plasmodium falciparum*. *Malar J*. 2009 Mar16;8:48.
100. **Koram K., Quaye L., Abuaku B.** Efficacy of amodiaquine/artesunate combination therapy for uncomplicated malaria in children under five years in Ghana. *Ghana Med J*. 2008 Jun;42(2):55-60.
101. **Gasasira FA., Dorsey G., Nzarubara B., Staedke GS., Nassali A., Rosenthal JP. et al.** Comparative efficacy of a minoquinoline-antifolate combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68(2):127-32.
102. **Guiguemdé TR., Ouedraogo I., Ouédraogo JB., Coulibaly SO., Gbary AR.** Morbidité palustre notamment chez l'adulte en milieu urbain au Burkina Faso. *Med Trop* 1997;57:165-8.
103. **Rosenthal P.** Antimalarial chemotherapy: mechanisms of resistance, action and new direction in drug discovery. Totowa, New Jersey : *Editions Humana Press*. 2001:400.
104. **Brasseur P., Agnamey P., Gaye O., Vaillant M., Taylor WJ., Olliaro P.** . Efficacy and safety of artesunate plus amodiaquine in routine use for the treatment of uncomplicated malaria in Casamance, southern Senegal. . *Malaria Journal* 2007;6:150.

## RESUME

Le Burkina Faso, en 2005, a adopté les CTA comme traitement de première ligne contre le paludisme simple. Nonobstant l'espoir suscité par ces CTA, le paludisme demeure jusqu'à nos jours la première cause de morbidité et de mortalité dans notre pays. Face à ce constat une évaluation annuelle de l'efficacité de ce nouveau protocole s'avère nécessaire dans le but d'étudier l'évolution de l'efficacité de ces CTA et aussi de déterminer la place détenue par ces CTA dans la lutte contre le paludisme au Burkina Faso.

Nous avons randomisé 1076 patients, de 2006 à 2010, qui ont reçu soit de l'ASAQ ou de l'AL selon les fiches posologiques établies par le PNLP. Chaque patient a bénéficié d'un suivi clinique et biologique de 28 jours et a été évalué au dernier jour du suivi selon le protocole OMS 2003; les cas d'échecs thérapeutiques ont été corrigés par PCR.

Au total 1031 patients dont 516 patients sous ASAQ et 515 sous AL ont terminé leur suivi. Les résultats ont montré une meilleure efficacité de ASAQ par rapport à AL : la proportion de recrudescents était deux fois moins élevée dans le groupe ASAQ (2,14% vs 4,27%,  $p=0,025$ ). Cependant cette efficacité de l'ASAQ est en baisse de 2008 à 2010. Dans l'ensemble les deux combinaisons étaient bien tolérées.

Malgré cette efficacité clinique prouvée, ces CTA souffrent de multiples maux (automédication, l'inadéquation des résultats parasitologiques et prescription médicamenteuses par le personnel soignant, contrefaçon médicamenteuse...) qui limitent leur utilisation de façon efficace. Pour pallier à cette situation, une utilisation plus rationnelle de ces CTA s'impose, jumelée nécessairement à des stratégies complémentaires notamment la prévention.

Mots clés: *Plasmodium falciparum*, *artésunate-amodiaquine*, *artéméther-luméfántrine*, *PCR*, *Burkina Faso*.

## ABSTRACT

Since 2005, Burkina Faso has adopted ACT as first-line treatment for uncomplicated malaria. Despite the promising results of ACT, malaria until today the first cause of morbidity and mortality in this country. With this observation, it's required to evaluate annually the effectiveness of these ACT to study their evolution and determining their place in the fight against malaria in Burkina Faso.

We randomized 1076 patients from 2006 to 2010 assigned to two treatment group namely ASAQ or AL. Treatment dosages were determined according the recommendations of the PNLP. Patients have benefited from a clinical and biological 28-day follow-up and were evaluated at day 28 with the WHO 2003 protocol for assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. Treatment failures have been corrected by molecular genotyping by PCR.

Total 1031 patients have completed their follow-up including 516 under ASAQ and 515 under AL. Per protocol analysis according to the WHO criteria reported a greater efficacy of ASAQ than AL : the proportion of treatment failure PCR corrected is twice less high in ASAQ group (2,14% vs 4,27%,  $p=0,025$ ). However the effectiveness of ASAQ is down from 2008 to 2010. Overall the two combinations were well tolerated.

Despite the clinical efficacy proven, these ACT suffer from multiple problems (auto medication, inadequate parasitological result and antimalarial prescription by medical personnel, drug counterfeiting...) that limit their efficient use as treatment for uncomplicated malaria. To remedy this situation, a rational use of these ACT is required, necessarily associated with complementary strategies including prevention.

**Key words:** *Plasmodium falciparum*, artesunate-amodiaquine, artemether-lumefantrine, PCR, Burkina Faso.

# ANNEXES

## **Annexe 1 : Formulaire d'information et de consentement**

**Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'Artemether lumefantrine et de l'Amodiaquine Artesunate dans le traitement du paludisme simple à Plasmodium falciparum au Burkina Faso**

**Fiche de consentement pour l'utilisation future des produits biologiques (sang)**

(Fiche additive à la fiche de consentement éclairée du patient pour le volet clinique)

**A. INTRODUCTION.** Le Professeur Ouédraogo Jean Bosco de l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS), le Professeur Philip Rosenthal de l'Université de Californie San Francisco, et d'autres collaborateurs du Nord (Angleterre, Italie) veulent mener une étude pour mieux comprendre la réponse du paludisme aux médicaments et le parasite lui-même. Ils veulent évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Artemether lumefantrine et l'Amodiaquine Artesunate chez l'enfant souffrant de paludisme simple. Pendant la participation du sujet à l'étude, les prélèvements sanguins qu'il fournira pourront être utiles pour des recherches dans le futur. Ces échantillons de sang seront conservés à l'IRSS et être utilisés par des investigateurs de l'IRSS et des collaborateurs.

**B. UTILISATION DES ECHANTILLONS.** L'échantillon de sang du patient contenant le parasite du paludisme sera utilisé pour étudier le paludisme et sa réponse au traitement en utilisant des marqueurs génétiques. Ces résultats n'affecteront pas le patient participant à l'étude.

1. Ces échantillons pourront être utilisés pour les recherches futures pour connaître mieux le paludisme et d'autres maladies.
2. L'échantillon de sang du patient sera utilisé uniquement pour la recherche et ne sera pas vendu ou utilisé pour la fabrication de produits commerciaux.
3. Des recherches génétiques pourront être menées sur l'échantillon pour étudier la nature du paludisme chez l'homme. Toutefois, aucune information génétique issue de cette étude ne sera enregistrée dans le dossier médical du patient, les échantillons seront identifiés par des codes ne permettant pas une identification directe.

**C. NIVEAU DE L'IDENTIFICATION.**

1. L'échantillon de sang du patient sera codé ne permettant pas son identification immédiate. Les rapports de recherche rédigés à l'issue des recherches avec l'échantillon du patient ne comporteront pas son nom et ne seront pas enregistrés dans son dossier médical ; ils seront gardés confidentiels au mieux de nos possibilités selon la loi au Burkina et d'ailleurs.
2. Dans le futur, les investigateurs travaillant sur les échantillons et ou les cultures de prélèvements des patients peuvent avoir besoin d'informations complémentaires sur un patient comme par exemple l'âge, le sexe, ou la race (noire, blanche, jaune ou rouge). Si ces informations sont disponibles du fait de la participation du patient à l'étude ces informations seront fournies aux investigateurs mais ni le nom du patient ni autre chose permettant l'identification du patient ne sera fournie.

**D RISQUES BENEFICES**

Le risque potentiel lié à l'utilisation future des échantillons du patient est la perte de la confidentialité des échantillons de sang prélevés et/ou de cultures de ceux-ci. Les rapports et autres données sur l'état de santé du patient résultant des échantillons et ou cultures de prélèvements seront gardés confidentiel aussi longtemps que possible.

#### E. RESULTATS DE LA RECHERCHE ET DONNEES MEDICALES

Les résultats des futures recherche issues de l'échantillon et ou de la culture de prélèvements du patients pourront être publiés ou présentés à des réunions et conférences scientifiques, mais le nom du patient n'apparaîtra pas et le patient ne pourra pas être identifié.

#### F. LIBERTE D'ACCEPTER OU DE REFUSER

Le patient peut à tout retirer son autorisation pour l'utilisation future de ses échantillons et ou cultures de prélèvement pour les recherches dans le futur. Dans ce cas, il suffit de le notifier au Pr Ouédraogo à l'IRSS (téléphone : 20 98 188 0) et ses échantillons et ou cultures de prélèvements ne seront plus utilisés pour la recherche, et ils seront alors détruits.

La décision du patient sera respectée et n'affectera pas sa participation à cette étude et à d'autres à venir.

#### H. CONSENTEMENT

Une copie de cette fiche sera remise au patient s'il en exprime le besoin. Si le patient accepte que son échantillon de sang et ou culture de prélèvement soit utilisé pour les futures recherches, il est prié d'apposer sa signature au bas de cette fiche.

Nom & Prénom du patient de plus de 18 ans

date et heure

Signature ou empreinte digitale

Nom & Prénom de l'adolescent entre 12 et 18 ans

date et heure

signature ou empreinte digitale

Nom & Prénom du tuteur ou du gardien

date et heure

Signature ou empreinte digitale

si enfant de moins de 12 ans

Nom et & Prénom de l'investigateur

Signature

date et heure

## **Annexe 2 : Formulaire de consentement éclairé**

*Numéro d'Identification:* \_\_\_\_\_

**Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'Artemether lumefantrine et de l'Amodiaquine Artesunate dans le traitement du paludisme simple à Plasmodium falciparum au Burkina Faso**

### **Fiche de consentement éclairé du patient**

Investigateur : .....

Site : .....

Nom et prénom du volontaire : .....

Numéro d'identification : ..... Age : ..... années..... mois.....

Nom et prénoms de l'adulte consentant : .....

Relation avec l'enfant :

Nous vous invitons à prendre part à une étude de recherche exécutée par l'INSTITUT DE RECHERCHE EN SCIENCES DE LA SANTE (IRSS). Il est extrêmement important que vous compreniez certains principes généraux qui s'appliquent à tous ceux qui prennent part à cette étude.

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Toutes les informations recueillies sur vous resteront strictement confidentielles et ne seront connues que par les membres de l'équipe et vous-même. Les dossiers individuels complets seront mis dans une cantine fermée à clé.

Les prélèvements biologiques porteront un numéro individuel. L'analyse des données sera faite à partir de ce numéro d'identification.

Après des explications si vous refusez, votre décision sera respectée par l'équipe et vous serez exclu de l'étude. Des bénéfices personnels peuvent ne pas résulter immédiatement. Vous pouvez décider de mettre fin à votre participation à l'étude à tout moment. Mais les connaissances obtenues pourraient être bénéfiques pour vous et d'autres à l'avenir.

Le paludisme est une maladie causée par de très petits parasites qui peuvent être dans le corps quand les moustiques vous piquent. Il peut causer de la fièvre, des maux de tête, des douleurs du corps et de la faiblesse. Non traité avec des médicaments appropriés, il peut évoluer vers des formes sévères ou mortelles notamment chez les enfants. Traité avec des médicaments appropriés, il peut guérir complètement.

Mais certains parasites apprennent à devenir résistants à ces médicaments. Si vous acceptez de participer à cette étude, nous allons vous examiner et nous vous ferons des analyses de sang. Vous serez suivi durant 28 jours et nous vous enverrons d'aller immédiatement voir les médecins au dispensaire chaque fois que vous serez malade. Si vous souffrez d'un paludisme simple, vous serez traité à l'Artemether lumefantrine ou à l'Amodiaquine Artesunate et nous ferons des contrôles cliniques et parasitologiques à 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14 et 21, 28 jours après le traitement. Aux jours 0, nous vous ferons un prélèvement veineux de 5 ml dans un tube EDTA. Au jour 7 nous prélèverons 5 ml de sang veineux ainsi que tout autre jour de récurrence de la parasitémie. Nous nous attendons à ce que le médicament guérisse complètement tous les malades inclus à cette étude. Cependant, au cas où ce médicament ne guérirait pas votre paludisme, nous utiliserons un autre médicament contre le paludisme, la Quinine.



Chaque fois que nous vous prélèverons du sang pour rechercher la présence du paludisme, nous mettrons quelques gouttes sur un morceau de papier buvard qui sera utilisé pour mieux comprendre les caractéristiques des parasites qui causent cette maladie. Ces analyses s'inscrivent exclusivement dans le cadre de la compréhension du paludisme et d'autres maladies.

Les risques associés aux médicaments (AL, AQAS et quinine) de cette étude sont minimes : nausée, vomissement, diarrhée ou légère fatigue chez certaines personnes sensibles. Nous surveillerons la survenue de ces effets secondaires et nous les traiterons.

Il est très rare d'observer des problèmes médicaux plus sévères. Dans ces cas vous serez référés à une structure appropriée pour vous soigner.

Ces sont des médicaments antipaludiques approuvés par le Ministère de la Santé et recommandés par le Programme National de Lutte contre le Paludisme. Ils sont utilisés couramment dans le traitement du paludisme au BURKINA FASO et dans la sous-région.

Nous nettoierons le doigt avec des antiseptiques avant de faire le prélèvement de sang et utiliserons du matériel stérile. Nous vous offrons un traitement complet et gratuit du paludisme pendant la durée de votre suivi de 28 jours.

Les résultats de cette étude pourront être présentés au cours des réunions nationales et internationales ou publiés dans des revues médicales. Mais les informations sur vous ne seront rendues disponibles à personne d'autre en dehors des investigateurs de l'étude.

Si vous avez des questions complémentaires ou d'autres préoccupations vous pouvez de mander à discuter avec les membres de notre équipe. Les médecins du centre de santé peuvent vous aider à contacter rapidement le Pr. Jean Bosco OUEDRAOGO au 20 98 18 80.

Si vous êtes d'accord pour participer/que votre enfant participe à cette étude, veuillez mettre votre empreinte digitale ou votre signature au bas de cette page.

Nom & Prénom du patient de plus de 18 ans                      date et heure                      Signature ou empreinte digitale

Nom & Prénom de l'adolescent entre 12 et 18 ans                      date et heure                      signature ou empreinte digitale

Nom & Prénom du tuteur ou du gardien                      date et heure                      Signature ou empreinte digitale  
si enfant de moins de 12 ans

Nom et & Prénom de l'investigateur                      date et heure  
Signature

### Annexe 3 : Fiche de sélection

CODE DU SITE D'ETUDE: \_\_\_\_\_

Numero d'identification: \_\_\_\_\_

#### FICHE DE SELECTION

Nom et prénoms:	1. Date: /___/___/___/	2. Poids (kg):
3. Age*: _____ années _____ mois	4. Sexe: M _____ F _____	Ethnie: _____

\*Inclure les mois si âge < 5 ans, si âge > 5 ans, noter "X"

CRITERES DE SELECTION		
<i>Patients âgés d'au moins 6 mois avec une goutte épaisse positive.</i>		
CRITERE D'INCLUSION	OUI	NON
5. Confirmer age $\geq$ 6 mois	☐	☐
6. Fièvre ( $\geq$ 37.5°C axillaire) ou histoire fébrile dans les 24 h précédents	☐	☐
7. Poids $\geq$ 5 kg	☐	☐
8. Possibilité de participer à un suivi de 28 jours.	☐	☐
CRITERES D'EXCLUSION	NON	OUI
9. Participation antérieure à cette étude?	☐	☐
10. Histoire d'effets secondaires grave aux médicaments à l'étude <i>Si présent, indiquer le médicament et l'effet secondaire:</i> ☐ Artemether-lumefantrine: _____ ☐ Artesunate : _____ ☐ Amodiaquine: _____	☐	☐
11. Présence de signes de paludisme grave / signes de danger <i>Si "OUI" indiquer le signe. Si "NON" laisser la case vide.</i> <input type="checkbox"/> Coma évident ( <i>si après convulsion, &gt; 30 min</i> ) <input type="checkbox"/> Convulsions répétées ( <i>&gt; 2 dans les 24 h</i> ) <input type="checkbox"/> Convulsions récentes ( <i>1-2 dans les 24 h</i> ) <input type="checkbox"/> Altération de la conscience ( <i>confusion, delirium, psychoses, coma</i> ) <input type="checkbox"/> Léthargie <input type="checkbox"/> Incapable de boire ou de manger <input type="checkbox"/> Vomissements répétés ( <i>incoercibles</i> ) <input type="checkbox"/> Incapable de se tenir debout / de s'asseoir du fait de sa fatigue <input type="checkbox"/> Anémie sévère ( <i>Hb &lt; 5.0 g/dL</i> ) <input type="checkbox"/> Détresse respiratoire ( <i>respiration difficile</i> ) <input type="checkbox"/> Ictère ( <i>coloration jaune des yeux</i> )	☐	☐
12. Evidence de maladies fébriles concomitantes <i>Si "OUI", indiquer critère. Si "NON", laisser blanc.</i> ☐ Infection respiratoire      ☐ Rougeole ☐ Otites moyennes      ☐ Infection urinaire ☐ Gastroentérites      ☐ Autres: _____	☐	☐
1. Utilisation d'un antimalarique si oui (Préciser) _____	☐	☐
CRITERES D'INCLUSION	OUI	NON
14. Provision d'un consentement éclairé	☐	☐
15. Absence de vomissement du médicament au jour 0	☐	☐
<i>Compléter avant la visite du jour 1</i>		
16. <i>P. falciparum</i> mono-infection	☐	☐
17. Densité parasitaire $\geq$ 2,000/ul	☐	☐
18. Densité parasitaire $\leq$ 200,000/ul	☐	☐

Si une réponse positive est retrouvée dans la zone d'ombre, exclure le patient de l'étude

## **Annexe 4 : Cahier de collecte des données des patients randomisés**

<b>FICHE D'INCLUSION (CONFIDENTIELLE)</b>		
<b>1. Numéro de l'étude:</b>	<b>2. Numéro du traitement:</b>	<b>3. Date de début: /__/__/__/</b>
4. Nom du patient:		
5. Nom du père:		
6. Nom de la mère:		
7. Nom du tuteur et relation avec le patient (non applicable si mère ou père):		
8. Secteur de résidence.		
9. Adresse des parents:		
10. a) Numero de telephone: Oui ___ Non ___		
Si oui: b) Numero (s) et propritaire(s):		

<b>Initiales du patient :</b>		<b>1. Numero d'Identification:</b>									
<b>4. Age:</b> _____ <b>années</b> _____ <b>mois</b> <i>(inclure mois si âge &lt; 5ans, si &gt; 5 ans écrire "X")</i>		<b>5. Sexe:</b> M _____ F _____				<b>6. Poids (kg):</b>					
		<b>5. (bis) Ethnie :</b>									
<b>Médicament</b> <i>(si nom inconnu ,lister par des lettres – "Inconnu medic A")</i> <b>(a)</b>					<b>Date de la dernière dose</b> <b>(c)</b>						
8.											
9.											
	<b>JOUR 0</b>	<b>JOUR 1</b>	<b>JOUR 2</b>	<b>JOUR 3</b>	<b>JOUR 7</b>	<b>JOUR 14</b>	<b>JOUR 21</b>	<b>JOUR 28</b>	<b>JOUR</b>	<b>JOUR_</b>	<b>JOUR_</b>
<b>DATE</b>											
12. Histoire febrile (O/N)											
13. Vomissement < 30 mns											
14. Faiblesse											
15. Myalgie/Dleur art.*											
16. Céphalées*											
17. Anorexie											
18. Nausée*											
19. Vomissement											
20. Dleur abdominale*											
21. Diarrhée											
22. Toux											
23. Prurit											
24. Accouphene*											
25. Changement de comportement											
26. "Rhume"											
27. Autres _____											
29. Effets secondaires† (O/N)											
Initiales											

\*Noter seulement pour patients ≥ 3ans. Pour enfants < 3 ans incapable de répondre, noter N/A.

† Effet secondaire: si nouvellement apparu ou aggravant et si cotation ≥ 2. Notifier à l'IRSS tout effet secondaire grave.

**FICHE CLINIQUE (2):**

<b>Initiales du patient :</b>	1. Numéro d'Identification: <input type="text"/>	2. Jour 0 Date: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <i>                  Jour          mois          années</i>	3. Numéro de Traitement: <input type="text"/>
-------------------------------	--	---	---

	JOUR 0	JOUR 1	JOUR 2	JOUR 3	JOUR 7	JOUR 14	JOUR 21	JOUR 28	JOUR _	JOUR _	JOUR _
<b>DATE</b>											
30. Temperature (°C)											
31. Deshydratation											
32. Ictere											
33. Thorax											
34. Abdomen											
35. Peau											
36. Test de coordination											
37. Autres _____											
38. Autres _____											
39. Effets secondaires† (O/N)											
En cas d'anomalie rencontrés à l'examen physique les décrire											
<b>Initiales</b>											

*\* Test de coordination - ≥ 9 mois; Heel-toe - ≥ 2 ans; Romberg - ≥ 4 ans. \* Suivre les guides d'évaluation et de cotation. Noter N/A pour les jeunes enfants et les patients non adhérents. † Enregistrer l'effet second si nouveau ou aggravation avec cote ≥ 2. . Notifier à IRSS-DRO immédiatement tout effet secondaire grave.*





FICHE DES EFFETS SECONDAIRES									
Initiales du patient:		1. Numero d'identification: □□□□□□□□		2. Jour 0 Date: □□□□/□□□□/□□□□ <i>Jour mois années</i>			3. Numero de traitement: □□□□		
		<i>Compléter au premier jour de la notification du signe</i>			<i>Compléter et mettre à jour si nécessaire</i>			<i>Compléter au dernier jour</i>	
Description du signe (a)	Date de debut (b)	Date de event notification (c)	Initiales de celui qui notifie	Maximum severite* (d)	Maximum relation† (e)	Serieux? ‡ (Y/N) (f)	Episodique? (Y/N) (g)	Resultat †† (h)	Date de resolution‡‡ (i)
80.									
81.									
82.									
83.									
84.									
85.									
86.									
87.									
88.									
89.									
90.									
91.									

\* **Sévérité:** cotation 1-4: moyen = 1; modéré = 2; sévère = 3, menace vitale = 4

† **Relation:** cotation 0-4: aucune = 0; peu probable= 1; possible = 2; probable = 3; certaine = 4

‡ **Importance:** Critères d'évaluation des effets secondaires: fatal, menace vitale, risque d'une hospitalisation prolongée, risque d'un gène ou d'une incapacité importante ou persistante nécessitant une intervention médicale / chirurgicale pour éviter des fâcheuses issues.

†† **Résultats:** cotation 1-5 :guérison sans séquelle = 1; guérison avec séquelle = 2; Effets secondaires persistant jusqu'à la fin de l'étude / intermittents, mais avec amélioration = 3; sujet décédé = 4; inconnu = 5. **Notifier à l'IRSS qui va assister avec la prise en charge des effets secondaires graves**

‡‡ **Date de guérison:** Complète à J 28 – Si les ES continuent d'évoluer jusqu'à la fin du suivi, coter "5=inconnu».



**Annexe 5 : Posologie et Schéma d'administration des médicaments de l'étude.**

	<b>Artemether-Lumefantrine 20/120mg</b>		
	J0	J1	J2
5 – 14 kg	Matin: 1 cp Soir : 1 cp	Matin : 1 cp Soir : 1 cp	Matin : 1 cp Soir : 1 cp
15 – 24 kg	Matin: 2 cp Soir : 2 cp	Matin : 2 cp Soir : 2 cp	Matin : 2 cp Soir : 2 cp
25 – 34 kg	Matin: 3 cp Soir : 3 cp	Matin : 3 cp Soir : 3 cp	Matin : 3 cp Soir : 3 cp
Poids $\geq$ 35 kg	Matin: 4 cp Soir : 4 cp	Matin : 4 cp Soir : 4 cp	Matin : 4 cp Soir : 4 cp

**NB :** Les deuxièmes doses journalières doivent être administrées dans les 8 à 12 heures après la première. Les premières doses de chaque jour sont espacées de 24 heures.

<b>Artesunate-Amodiaquine 50/135mg, 100/270</b>				
Poids	Formulation	J0	J1	J2
<9 Kg	25 mg/67,5 mg	01	01	01
9-17 Kg	50 mg/135 mg	01	01	01
18-36 Kg	100 mg/ 270mg	01	01	01
>36 Kg	100 mg/270mg	02	02	02

## **RESUME :**

Le Burkina Faso, en 2005, a adopté les CTA comme traitement de première ligne contre le paludisme simple. Nonobstant l'espoir suscité par ces CTA, le paludisme demeure jusqu'à nos jours la première cause de morbidité et de mortalité dans notre pays. Face à ce constat une évaluation annuelle de l'efficacité de ce nouveau protocole s'avère nécessaire dans le but d'étudier l'évolution de l'efficacité de ces CTA et aussi de déterminer la place détenue par ces CTA dans la lutte contre le paludisme au Burkina Faso.

Nous avons randomisé 1076 patients, de 2006 à 2010, qui ont reçu soit de l'ASAQ ou de l'AL selon les fiches posologiques établies par le PNLP. Chaque patient a bénéficié d'un suivi clinique et biologique de 28 jours et a été évalué au dernier jour du suivi selon le protocole OMS 2003; les cas d'échecs thérapeutiques ont été corrigés par PCR.

Au total 1031 patients dont 516 patients sous ASAQ et 515 sous AL ont terminé leur suivi. Les résultats ont montré une meilleure efficacité de ASAQ par rapport à AL : la proportion de recruescents était deux fois moins élevée dans le groupe ASAQ (2,14% vs 4,27%,  $p=0,025$ ). Cependant cette efficacité de l'ASAQ est en baisse de 2008 à 2010. Dans l'ensemble les deux combinaisons étaient bien tolérées.

Malgré cette efficacité clinique prouvée, ces CTA souffrent de multiples maux (automédication, l'inadéquation résultat parasitologique et prescription médicamenteuses par le personnel soignant, contrefaçon médicamenteuse...) qui limitent leur utilisation de façon efficiente. Pour pallier à cette situation, une utilisation plus rationnelle de ces CTA s'impose, jumelée nécessairement à des stratégies complémentaires notamment la prévention.

**Mots clés:** *paludisme, Plasmodium falciparum, CTA, artésunate-amodiaquine, artéméther-luméfantine, PCR, Burkina Faso.*

## **ABSTRACT :**

Since 2005, Burkina Faso has adopted ACT as first-line treatment for uncomplicated malaria. Despite the promising results of ACT, malaria until today remains the first cause of morbidity and mortality in this country. With this observation, it's required to evaluate annually the effectiveness of these CTA to study their evolution and determining their place in the fight against malaria in Burkina Faso.

We randomized 1076 patients from 2006 to 2010 assigned to two treatment group namely ASAQ or AL. Treatment dosages were determined according the recommendations of the PNLP. Patients have benefited from a clinical and biological 28-day follow-up and were evaluated at day 28 with the WHO 2003 protocol for assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. Treatment failures have been corrected by molecular genotyping by PCR.

Total 1031 patients have completed their follow-up including 516 under ASAQ and 515 under AL. Per protocol analysis according to the WHO criteria reported a greater efficacy of ASAQ than AL : the proportion of treatment failure PCR corrected is twice less high in ASAQ group (2,14% vs 4,27%,  $p=0,025$ ). However the effectiveness of ASAQ is down from 2008 to 2010. Overall the two combinations were well tolerated.

Despite the clinical efficacy proven, these ACT suffer from multiple problems (auto medication, inadequate parasitological result and antimalarial prescription by medical personnel, drug counterfeiting...) that limit their efficient use as treatment for uncomplicated malaria. To remedy this situation, a rational use of these ACT is required, necessarily associated with complementary strategies including prevention.

**Key words:** *malaria, Plasmodium falciparum, ACT, artesunate-amodiaquine, artemether-lumefantrine, PCR, Burkina Faso.*