

UNIVERSITE DE
OUAGADOUGOU

UNITE DE FORMATION
ET DE RECHERCHE
EN SCIENCES DE LA SANTE

SECTION MEDECINE



BURKINA FASO

UNITE - PROGRES - JUSTICE

Année Universitaire 2004-2005

Thèse N° 070

**ETUDE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE
D'UN « ACT »: ARTEQUIN®-600/750 DANS LE
TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE A PLASMODIUM
FALCIPARUM CHEZ L'ADULTE A BOBO-DIOULASSO.**

THESE :

Présentée et soutenue publiquement le 14 Février 2005
Pour l'obtention du grade de DOCTEUR en MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

PAR :

KI Kélan Bertille

Née le 21 septembre 1975 à BOBO-DIOULASSO (BURKINA FASO)

JURY

Directeur de Thèse :

Pr Tinga Robert GUIGUEMDE

Co-Directeur

Dr Abdoulaye Hama DIALLO

Président

Pr Ag. Ludovic KAM

Membres

Pr Tinga Robert GUIGUEMDE

Pr Jean Bosco OUEDRAOGO

Pr Ag. Diarra YE / OUATTARA

Ce travail a été réalisé sous les auspices du
Laboratoire Mepha SA, avec la collaboration de :

- Docteur Aliou ADAMON, Directeur Zone Afrique
Francophone Noire, Mepha SA
 - Professeur Achille MASSOUGBODJI, Faculté des
Sciences de la Santé de Cotonou
 - Docteur Yssoufou Tchabi, Faculté des Sciences de
la Santé de Cotonou
-

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

**Unité de formation et de Recherche
des Sciences de la Santé
(UFR/SDS)**

Année Universitaire 2004/2005

LISTE DES RESPONSABLES DE L'ADMINISTRATION CENTRALE

Directeur	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Directeur Adjoint	Pr. Ag. Arouna OUEDRAOGO
Coordonnateur de la section Médecine	Pr. Ag. Arouna OUEDRAOGO
Coordonnateur de la section Pharmacie	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Directeur des stages de l'UFR/SDS (Bobo-Dioulasso)	Pr Ag. Blami DAO
Directeur des stages de la section Médecine	Pr Ag. Alain BOUGOUMA
Directeur des stages de la section Pharmacie	Pr Ag. Jean Baptiste NIKIEMA
Secrétaire Principal	Mr. Fakouo TRAORE
Service Administratif, Financier et Comptable	Mr. Lazare DOUAMBA
Scolarité	Mme Kadi ZERBO
Bibliothèque	Mme Mariam TRAORE
Secrétaire du Directeur	Mme Juliette DIARI
Secrétaire du Directeur Adjoint	Mme Hakiéta KABRE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS
AU TITRE DE L'ANNEE 2004 / 2005

ENSEIGNANTS PERMANENTS

Professeurs titulaires

GUIGUEMDE Tinga Robert	Parasitologie
SOUDRE Bobilwindé Robert	Anatomie Pathologique
SANOU Amadou	Chirurgie Générale et Digestive
GUISSOU Innocent Pierre	Pharmacologie et Toxicologie
KONE Bibiane	Gynécologie-Obstétrique
SAWADOGO Alphonse	Pédiatrie
SONDO Blaise	Santé Publique
DRABO Y. Joseph	Médecine Interne/Endocrinologie
LANKOANDE Jean	Gynécologie-Obstétrique

Maîtres de Conférences Agrégés

OUEDRAOGO Kongoré Raphaël	Chirurgie Traumatologique
TALL François René	Pédiatrie
KABORE Jean	Neurologie
ILBOUDO Piga Daniel	Gastro-entérologie
KAM Ludovic	Pédiatrie
OUOBA Kampadilemba	Oto Rhino Laryngologie
SANOU Issa *	Pédiatrie
WANDAOGO Albert	Chirurgie Pédiatrique
LENGANI Adama	Néphrologie
TRAORE Adama	Dermatologie - Vénérologie

OUEDRAOGO Arouna	Psychiatrie
SANOU Joachim	Anesthésie-Réanimation
TAPSOBA Théophile L.	Biophysique - Médecine Nucléaire
SAWADOGO Mamadou	Biochimie
AKOTIONGA Michel	Gynécologie-Obstétrique
BOUGOUMA Alain	Gastro-Entérologie
CISSE Rabiou	Radiologie
DAO Blami	Gynécologie-Obstétrique
KI-ZERBO Georges *	Maladies Infectieuses
OUANGO Jean Gabriel	Psychiatrie
OUEDRAOGO/TRAORE Rasmata	Bactériologie-Virologie
SANO Daman	Chirurgie Viscérale
ZABSONRE Patrice	Cardiologie
TRAORE Si Simon	Chirurgie Viscérale
NIAKARA Ali	Cardiologie
KABRE Abel	Neuro-Chirurgie
MILLOGO Athanase	Neurologie
NIKIEMA Jean Baptiste	Pharmacognosie
YE Diarra / OUATTARA	Pédiatrie
OUEDRAOGO Nazinigouba	Réanimation/Physiologie
SANGARE Lassana	Bactériologie-Virologie

Maîtres-Assistants

TRAORE Abdoulaye	Santé Publique
TRAORE Lady Kadidiatou	Parasitologie
TOURE Boubakar	Gynécologie-Obstétrique
NACRO Boubacar	Pédiatrie
KARFO Kapouné	Psychiatrie
BONKOUNGOU Pingwendé	Pédiatrie
TRAORE Antoinette / BELEM	Pédiatrie
DAO Maimouna / OUATTARA	ORL
KAMBOU Timothée	Chirurgie Urologique
BAMOUNI Y. Abel	Radiologie
ZOUBGA Alain	Pneumo-Phtisiologie
KYELEM Nicole Marie / ZABRE	Maladies Infectieuses
OUEDRAOGO Laurent	Santé Publique
SAMANDOULOUGOU André K.	Cardiologie
LOUGUE Claudine Léonie / SORGHO	Radiologie
BANDRE Emile	Chirurgie générale et digestive
OUEDRAOGO Martial	Pneumo-Phtisiologie
NIAMBA Pascal Antoine	Dermatologie-Vénérologie
MEDA Nonfounikoun Dieudonné	Ophtalmologie
SAWADOGO Appolinaire	Gastro-Entérologie
SOME Issa Touriddomon	Chimie Analytique
NEBIE Lucie Valerie Adélaïde	Cardiologie

SEMDE Rasmané	Pharmacie Galénique
DABOUE Arsène M. D.	Ophthalmologie
BAMBARA Moussa	Gynécologie-Obstétrique
BARRO Fatou	Dermatologie-Vénérologie
MILLOGO Françoise Danielle /TRAORE	Gynécologie-Obstétrique
GOUMBRI Olga / LOMPO	Anatomie Pathologique
OUEDRAOGO Théodore	Anatomie Humaine
SERME Abdel Karim	Gastro-Entérologie
THIEBA Blandine	Gynécologie-Obstétrique
ZOUNGRANA Robert O.	Physiologie Humaine
SANOUE Idrissa	Bactériologie-Virologie
OUEDRAOGO Vincent	Santé Publique

Assistants

DA S. Christophe	Chirurgie Traumatologique
KABRE Elie	Biochimie
KAFANDO Eléonore	Hématologie
KERE Moussa	Santé Publique
NACOULMA Eric	Hématologie
NACOULMA Innocent	Orthopédie-Traumatologie
OUEDRAOGO Dieudonné	Chirurgie maxilo-faciale
OUEDRAOGO Z. Théodore	Santé Publique
SAKANDE Jean	Biochimie
SANON Aurélien Jean	Chirurgie Digestive
SEKOULE Syranyan	Psychiatrie

Enseignants à temps plein

OUEDRAOGO Hamadé	Anesthésie-Réanimation physiologie
OUEDRAOGO Moussa	Pharmacologie
THIOMBIANO Rigobert	Maladies Infectieuses

Enseignants Vacataires

OUEDRAOGO Jean-Bosco	Parasitologie
SOURABIE Seydou	Biochimie
BANGAGNE Lansandé	Gestion
BLOT Isa	Hématologie
CONSEIBO André	Mathématiques
GUIRA Idrissa	Statistiques
KARANTAO Mahamadou	Bibliographie
KINI Félix	Chimie
LOMPO Marius	Galénique
OUATTARA Badioré	Galénique
OUEDRAOGO M. Abdoulaye	Pharmacie Vétérinaire
OUEDRAOGO Sylvain	Pharmaco-Toxicologie
RAME W. Norbert	Médecine Légale
TRAORE Aristide	Pharmaco-Toxicologie
TRAORE Sidiki	Galénique

* (en détachement)

DEDICACE

Ce travail est dédié à:

A mon père (in memoriam)

Papa, j'aurai tellement aimé que tu sois encore de ce monde. Tu as été pour nous un père exceptionnel qui demeurera toujours vivant dans nos cœurs. Puisse le Dieu vivant t'accorder la paix et le repos éternels.

A ma mère

Merci pour la mère très aimante et attentionnée que tu es pour nous. Puisse Dieu, toi, te garder encore de longues années parmi nous et t'accorder beaucoup de joie.

A mes frères et sœurs chéris : Béatrice, Gaétan, Jean-Baptiste et Rosine. J'ai beaucoup de chance de vous avoir. Puisse Dieu vous bénir et vous protéger.

Au frère Désiré Sanou (in memoriam)

Plus qu'un enseignant, tu as été pour moi et ma famille un véritable ami. Que le Dieu Tout Puissant à qui tu as consacré ta vie ici bas, t'accorde la paix et le repos éternels.

A mon cousin, l'abbé Eric Traoré

« Padré », merci pour tes prières et tes conseils.

A Edgar Toé

Que te dire, sinon grand merci pour tout. J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes attentes.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, en particulier tonton Jean Bélo, tantie Rosine Toé et tantie Denise Toé, pour leur affection, leur soutien et leurs conseils.

A Eva Sanou et au Dr Arlette Sanou

Avoir choisi de faire la médecine est en partie grâce à vous. Recevez là l'expression de ma profonde gratitude.

A Mr Antoine AZAR, pour son soutien.

A mes camarades et amis internes du CHUSS : Adama, Assita, Gaston, Karim, Mariam, Pélagie, Romaric et Souleymane. Je vous suis sincèrement reconnaissante pour tous ces moments partagés, pour vos conseils et encouragements. Plein succès à tous et puissions nous rester aussi solidaires.

A tous mes autres promotionnaires de l'UFR/SDS, plus particulièrement : Adama, Aimé, Arouna, Aminata, Claudine Laetitia, Emilie, Issouf, Laetitia, Lysa, Rigobert, Simon, Soufiane, Sylvestre et Youssouf.

A mes aînés : Adama, Arsène Somé, Arsène Héma, Balla, Damien, Euloges, Ouhouiré, Paulin, Tatiana et Thomas pour leurs conseils et soutien.

A mes cadets

Beaucoup de courage.

A mes enseignants du primaire, du collège Sainte Marie de Tounouma, du collège Saint Jean-Baptiste de la Salle et de l'Université de Ouagadougou pour tout l'enseignement dont j'ai bénéficié. Puisse le tout Puissant vous combler de ses bienfaits.

REMERCIEMENTS

Nous adressons nos sincères remerciements :

Au personnel de l'unité de Parasitologie-Entomologie du Centre Muraz en particulier El-Hadj Tamboula.

Au personnel du CSPS d'Hamdallaye pour sa collaboration.

Aux patients inclus, pour leur participation et leur collaboration.

Au personnel du laboratoire d'analyses médicales EXALAB et à celui de la clinique Marie-Yvonne.

A Augustin Zéba, Drissa Sia, Halidou Tinto, Hermann Sorgho, Innocent Valéa, Jérémie Rouamba et Oumarou Traoré pour leurs conseils et soutien.

A Aristide Thiombiano, Blaise Dahourou, Hervé Somda, Juste Nacanabo et Phillippe Sanou pour leur patience, leur disponibilité et leur précieuse aide.

A Mr Robert Coulibaly pour son aide.

A nos maîtres du CHUSS : merci pour votre encadrement, vos conseils et pour l'ambiance chaleureuse dans laquelle vous nous avez fait travailler.

A Mme Dao pour les recherches bibliographiques effectuées.

Au personnel paramédical du CHUSS.

A nos maitres et juges

A nos maîtres et juges

A notre co-directeur,

Le Docteur Abdoulaye Hama DIALLO

Médecin-chercheur à l'Unité de Parasitologie-Entomologie du Centre Muraz

Vous nous avez guidé pas à pas tout au long de ce travail. Nous espérons qu'il fera votre fierté. Nous vous souhaitons beaucoup de succès dans votre carrière professionnelle et soyez assuré de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge,

Le Professeur Diarra YE/OUATTARA

Professeur Agrégé de Pédiatrie à l'UFR/SDS

Chef de l'Unité de Néonatalogie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo

C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi nos jurés. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements aussi bien théoriques que pratiques. Votre simplicité, votre patience, votre sens de l'écoute et votre dévouement dans l'encadrement de vos étudiants nous ont particulièrement touché. Veuillez trouver ici cher maître, le témoignage de notre grand respect et de notre profonde admiration.

A notre maître et juge,

Le Professeur Jean-Bosco OUEDRAOGO

Directeur de Recherche à l'IRSS/CNRST

Directeur Régional de l'Ouest de l'IRSS

Malgré vos multiples charges professionnelles, vous avez accepté de juger ce modeste travail et nous en sommes honoré. Votre simplicité et votre disponibilité nous ont fortement impressionné. Permettez-nous alors en ce jour de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

A notre maître et président de jury,

Le Professeur Ludovic KAM

Professeur Agrégé de Pédiatrie à l'UFR/SDS

Chef du Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury et de contribuer à l'amélioration de ce modeste travail. Ayant bénéficié de vos enseignements théoriques et de votre encadrement sur le terrain de stage, nous gardons de vous l'image d'un guide exemplaire, aux grandes qualités humaines et scientifiques, soucieux de la réussite de ses étudiants. Permettez-nous donc à cette occasion exceptionnelle de vous exprimer notre profond respect, notre grande admiration et notre profonde gratitude.

A notre directeur de thèse,

Le Professeur Tinga Robert GUIGUEMDE

Professeur Titulaire de Parasitologie à l'UFR/SDS

Médecin-chef de l'Unité de Parasitologie-Entomologie du Centre Muraz

Expert de l'OMS

Docteur *honoris causa* de l'Université de Bordeaux II

Général de Brigade

Nous sommes honoré que vous ayez bien voulu nous confier ce travail. Ayant bénéficié de votre enseignement en parasitologie en 3^{ème} année, nous étions déjà impressionné par vos immenses connaissances scientifiques. Et tout au long de ce travail, nous avons pu apprécier en vous beaucoup d'autres qualités aussi bien scientifiques qu'humaines qui font que vous resterez pour nous un exemple à suivre.

En ce jour solennel, permettez-nous de vous dire tout simplement merci. Nous sommes très fier d'avoir été votre élève. Puisse le Dieu d'Amour vous combler vous et toute votre famille d'abondantes grâces.

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.

SOMMAIRE

I	INTRODUCTION	2
II	ENONCE DU PROBLEME	4
III	GENERALITES SUR LE PALUDISME	7
III.1	DEFINITION -----	7
III.2	HISTORIQUE -----	7
III.3	EPIDEMIOLOGIE -----	8
III.3.1	Agents pathogènes -----	8
III.3.2	Transmission du paludisme -----	11
III.3.3	Evaluation épidémiologique du paludisme-----	11
III.3.4	Faciès épidémiologiques-----	12
III.3.5	Répartition géographique -----	13
III.4	PHYSIOPATHOLOGIE -----	15
III.4.1	Paludisme simple -----	15
III.4.2	Paludisme grave-----	15
III.5	MANIFESTATIONS CLINIQUES DU PALUDISME -----	18
III.5.1	Schéma évolutif du paludisme -----	18
III.5.2	Formes cliniques -----	19
III.6	DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME -----	24
III.6.1	Arguments directs -----	24
III.6.2	Arguments indirects -----	25
III.7	PALUDISME ET IMMUNITE -----	26
III.7.1	Résistance innée-----	26
III.7.2	Résistance acquise non spécifique -----	27
III.7.3	Résistance immune acquise -----	27
III.8	TRAITEMENT -----	27
III.8.1	Traitement curatif-----	27
III.8.2	Prophylaxie antipalustre -----	45
III.9	CHIMIORESISTANCE -----	46
III.9.1	Définition -----	46
III.9.2	Origine et mécanisme de propagation de la chimiorésistance-----	48

III.9.3 Méthodes d'étude	48
III.10 PERSPECTIVES DANS LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME	51
IV REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES ACT.	55
IV.1 EN ASIE	55
IV.2 EN AFRIQUE	56
IV.2.1 En Côte d'Ivoire	56
IV.2.2 Au Burkina Faso	56
IV.2.3 Au Gabon, au Kenya et au Sénégal	57
IV.2.4 En Tanzanie	57
IV.3 EN AMERIQUE LATINE	57
IV.3.1 Au Pérou	57
IV.3.2 Au Brésil	58
V OBJECTIFS DE L'ETUDE	60
V.1 OBJECTIF GENERAL	60
V.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES	60
VI METHODOLOGIE	62
VI.1 CADRE DE L'ETUDE	62
VI.1.1 Le Burkina Faso	62
VI.1.2 La ville de Bobo Dioulasso	64
VI.1.3 Le Centre de Santé et de Promotion Sociale (CSPS) d'Hamdallaye	65
VI.2 TYPE ET DUREE DE L'ETUDE	65
VI.3 PATIENTS ET METHODE	66
VI.3.1 Echantillonnage	66
VI.3.2 Population d'étude	66
VI.3.3 Sélection des patients	66
VI.3.4 Traitement	67
VI.3.5 Suivi des patients	68
VI.3.6 Evaluations	71
VI.3.7 Méthodes de laboratoire et ECG	73
VI.3.8 Clauses éthiques	74
VI.3.9 Analyse des données	74

VII	RESULTATS	76
VII.1	RESULTATS GLOBAUX -----	76
VII.2	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INCLUS -----	76
VII.2.1	Caractéristiques démographiques -----	77
VII.2.2	Caractéristiques épidémiologiques -----	79
VII.2.3	Données cliniques -----	82
VII.3	REPONSES AU TRAITEMENT ANTIPARASITAIRE -----	91
VII.3.1	Efficacité clinique -----	91
VII.3.2	Efficacité parasitologique-----	92
VII.3.3	Tolérance clinique -----	94
VII.3.4	Tolérance électrocardiographique à J3 -----	95
VII.3.5	Tolérance biologique à J3 -----	95
VIII	DISCUSSION	99
VIII.1	DE LA METHODOLOGIE -----	99
VIII.1.1	Du cadre de l'étude -----	99
VIII.1.2	Du protocole -----	99
VIII.1.3	Du choix des patients-----	100
VIII.2	DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON -----	100
VIII.3	DES RESULTATS -----	100
VIII.3.1	Des caractéristiques des patients à l'inclusion-----	100
VIII.3.2	Des aspects thérapeutiques -----	104
VIII.3.3	De l'efficacité thérapeutique -----	104
IX	CONCLUSION	110
	RECOMMANDATIONS -----	112
	REFERNCES BIBLIOGRAPHIQUES -----	115
	RESUME -----	132
	ANNEXES -----	135

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I</i> : Niveaux d'endémicité du paludisme en fonction des indices splénique et plasmodique -----	12
<i>Tableau II</i> : Critères cliniques de paludisme grave de l'OMS en 2000 -----	20
<i>Tableau III</i> : Critères biologiques de paludisme grave de l'OMS en 2000 -----	21
<i>Tableau IV</i> : Principaux antipaludiques -----	29
<i>Tableau V</i> : Répartition des zones de résistance de <i>P. falciparum</i> -----	47
<i>Tableau VI</i> : Classification des réponses au traitement -----	50
<i>Tableau VII</i> : Récapitulatif du suivi des patients -----	70
<i>Tableau VIII</i> : Evaluation du degré de gravité d'un effet indésirable -----	73
<i>Tableau IX</i> : Répartition des sujets exclus selon le motif d'exclusion -----	76
<i>Tableau X</i> : Répartition du nombre de patients aux différents contrôles -----	77
<i>Tableau XI</i> : Répartition des patients selon la profession -----	78
<i>Tableau XII</i> : Répartition des patients selon le lieu de résidence -----	79
<i>Tableau XIII</i> : Médicaments concomitants administrés à J0 -----	89
<i>Tableau XIV</i> : Médicaments concomitants administrés à J1 -----	90
<i>Tableau XV</i> : Médicaments concomitants reçus par les patients à J2 -----	90
<i>Tableau XVI</i> : Evolution du nombre de patients fébriles de J3 à J28 -----	92
<i>Tableau XVII</i> : Distribution des effets indésirables observés chez 27 patients -----	94
<i>Tableau XVIII</i> : Distribution de la survenue des effets indésirables en fonction du poids-----	95

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1</i> : Cycle des plasmodiums	10
<i>Figure 2</i> : Répartition mondiale du paludisme	14
<i>Figure 3</i> : Production et rôle du TNF- α (tumor necrosis factor) au cours du paludisme	17
<i>Figure 4</i> : Schéma du traitement du paludisme au Burkina Faso	44
<i>Figure 5</i> : Zones de transmission du paludisme au Burkina Faso	63
<i>Figure 6</i> : Répartition des patients selon l'âge	77
<i>Figure 7</i> : Distribution du nombre d'accès palustres simples présomptifs antérieurs à la consultation	80
<i>Figure 8</i> : Distribution des différents traitements antipaludiques antérieurs	80
<i>Figure 9</i> : Distribution des traitements non antipaludiques antérieurs à la consultation.....	81
<i>Figure 10</i> : Répartition des différents motifs de consultation chez 53 patients présentant un paludisme simple	82
<i>Figure 11</i> : Distribution de la durée d'évolution des signes chez 53 patients souffrant d'un paludisme simple	83
<i>Figure 12</i> : Distribution de la température à l'admission des 53 patients	84
<i>Figure 13</i> : Répartition des 53 patients selon leur poids	85
<i>Figure 14</i> : Distribution de la DP à l'admission chez 53 patients adultes souffrant d'un paludisme simple	86
<i>Figure 15</i> : Evolution du nombre de patients fébriles au cours des 3 premiers jours de suivi	91
<i>Figure 16</i> : Evolution des pressions artérielles moyennes chez des sujets souffrant d'un paludisme simple	92
<i>Figure 17</i> : Evolution de la proportion de patients avec une parasitémie nulle au cours des 72 premières heures	93
<i>Figure 18</i> : Evolution de la DP moyenne au cours des 72 premières heures	93

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ACT :	Artemisinin-based Combination treatment (Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine)
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ALAT :	Alanine aminotransférase
AQ :	Amodiaquine
AS :	Artésunate
ASAT :	Aspartate aminotransférase
CHUSS :	Centre Hospitalier Universitaire Souro Sanou
COLL :	Collaborateurs
CQ :	Chloroquine
CSPS :	Centre de Santé et de Promotion sociale
DDT :	Dichlorodiphényl-trichlorétane
DHA :	Dihydroartémisinine
DP :	Densité parasitaire
ECG :	Electrocardiogramme
ETT :	Echec thérapeutique tardif
ETP :	Echec thérapeutique précoce
g/dl :	Gramme par décilitre
G6PD :	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GB :	Globule blanc
GE/FS :	Goutte épaisse/Frottis sanguin
GR :	Globule rouge
GRP :	Globule rouge parasité
H :	Heure
HP :	Hématies parasitées
HLA :	Histocompatibility Leucocyte Antigen (Antigène leucocytaire d'histocompatibilité)
Ig M :	Immunoglobuline M
IL1 :	Interleukine 1
IL2 :	Interleukine 2
INF :	Interféron
J1 :	Jour 1

Jr :	Jour
km² :	Kilomètre carré
l :	Litre
mg :	Milligramme
mg/l :	Milligramme par litre
ml :	Millilitre
mm³ :	Millimètre cube
mmol/l :	Millimole par litre
mn :	Minute
MQ :	Méfloquine
NFS :	Numération formule sanguine
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
P. :	Plasmodium
PCR :	Protein chain reaction
pH :	Potentiel hydrogène
PNB :	Produit National Brut
PNLP :	Programme National de Lutte contre le Paludisme
RCPA :	Réponse clinique et parasitologique adéquate
SDW :	Séro-diagnostic de Widal
SIDA :	Syndrome d'Immunodéficience acquise
S-P :	Sulfadoxine-pyriméthamine
TAD :	Tension artérielle diastolique
TAS :	Tension artérielle systolique
TIG :	Test immunologique de grossesse
TNF :	Tumor necrosis factor
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

I INTRODUCTION

Le paludisme, une des plus vieilles pathologies infectieuses décrites depuis des milliers d'années, continue de sévir gravement dans le monde. En effet, endémique dans plus de 100 pays dont les PNB sont parmi les plus bas, la malaria reste une menace pour 20% de la population mondiale [79, 180]. Son incidence annuelle dans le monde est de 300 à 500 millions de cas cliniques avec au moins 1 million de décès. Plus de 90% de ces décès surviennent en Afrique, essentiellement chez les enfants de moins de 5 ans. Chez ces derniers, et toujours en Afrique, le paludisme représente la première cause de décès devant les affections respiratoires, les diarrhées et le SIDA. Outre sa morbidité et sa mortalité, la malaria a un important impact socio-économique. Ses conséquences économiques sont particulièrement visibles dans les zones rurales car elle est recrudescence en saison hivernale, période pendant laquelle l'agriculture a le plus grand besoin de main-d'œuvre. Elle est cause d'absentéisme scolaire qui peut atteindre 28%. En outre, on estime que les coûts direct et indirect du paludisme pour la seule Afrique dépassent 2 milliards \$ US [180].

Le paludisme demeure donc un problème majeur de santé et de développement économique, nonobstant les multiples engagements nationaux et internationaux pris jusque là pour le contrôler. Et, l'objectif affiché à Abuja par l'initiative «Faire Reculer le Paludisme», à savoir, diviser par deux la mortalité due au paludisme d'ici l'an 2010, reste un véritable défi [79]. En effet, suite à l'apparition et à la propagation rapide d'une résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques d'usage courant, l'efficacité de la prise en charge sans délai du paludisme se trouve compromise, alors qu'elle est l'axe prioritaire dans la lutte contre cette maladie [18, 94]. La recherche de nouveaux traitements antipaludiques devient donc une nécessité pour faire face au désastre persistant que constitue l'endémie palustre dans le monde, notamment en Afrique [129, 138]. Une des stratégies antipaludiques actuelles consiste à identifier des associations de molécules connues, anciennes parfois, d'activité synergique ou additive, comprenant le plus souvent un dérivé de l'artémisinine. L'association devra être rapidement efficace, bien tolérée, administrable en cure brève, et accessible [34]. C'est dans ce cadre de recours aux combinaisons thérapeutiques que l'association artésunate-méfloquine (AS-MQ) commercialisée sous le nom ARTEQUIN®-600/750 par le laboratoire pharmaceutique Mepha SA trouve sa justification. Cette combinaison thérapeutique est actuellement l'objet d'études, particulièrement en Afrique. La présente étude se propose d'évaluer son efficacité et sa tolérance dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* chez l'adulte à Bobo-Dioulasso.

ENONCE DU PROBLEME

II ENONCE DU PROBLEME

Aujourd'hui, l'état du paludisme dans le monde (300 à 500 millions de nouvelles infections chaque année; 1,5 à 2,7 millions de décès annuels) n'est pas très différent de celui rapporté par l'OMS à la fin des années 40 (300 millions de malades et 3 millions de décès) [123]. Et l'Afrique paie le plus lourd tribut avec environ 1 million de décès et 200 millions de cas cliniques liés au paludisme chaque année [175]. Les taux de transmission du *P. falciparum* y sont élevés : 85-95% des cas [17], le taux d'inoculation parasitaire moyen est de 100 piqûres /année/personne, dans la plupart des villages de l'Afrique sub-saharienne [145].

Ce constat met en exergue les limites des différentes stratégies engagées depuis 1940, que sont :

- la lutte antivectorielle par l'utilisation de moustiquaires, l'assèchement des marais et l'usage massif d'insecticide tel le dichlorodiphényl-trichlorétane (DDT);
- l'institution d'une prophylaxie antipalustre notamment chez la femme enceinte et d'une chimiothérapie systématique devant tout accès fébrile chez l'enfant en zone d'endémie.

Si cette situation peut être partiellement expliquée par les aménagements hydro-agricoles, la pauvreté, la pression démographique, les mouvements de population dus aux guerres et l'urbanisation anarchique notamment en Afrique, il faut souligner que les efforts déployés pour combattre le paludisme sont surtout contrariés par l'apparition et la propagation de la résistance à la chloroquine (CQ). En effet, observée pour la première fois dans les années 1960 en Amérique Latine (Young et Moore-Colombie 1960) puis en Asie du Sud-Est (Harinasuta-frontière thaïlanno-cambodgienne-1962), la chloroquino-résistance n'a cessé de s'étendre à l'échelle mondiale. Les premières souches chloroquino-résistantes ont été isolées en Afrique de l'Est en 1979 et depuis 1985 se sont propagées dans presque tous les pays endémiques du continent africain [183]. A cela, vient s'ajouter la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine (S-P) qui se développe rapidement même dans les conditions actuelles de son utilisation [110, 151], ce qui réduit la durée de vie thérapeutique de cette molécule. Au Burkina Faso, une étude réalisée en 2003, faisait observer une inefficacité de la CQ dans 45,4% des cas, de même qu'un taux d'échec thérapeutique de 10% avec la S-P, médicament de 2^{ème} ligne [113]. En outre, l'extension possible de la polychimiorésistance déjà observée en Asie (OMS 2002) suscite de sérieuses inquiétudes. Afin de limiter sa propagation et de protéger les molécules encore actives, l'OMS a donc recommandé

l'utilisation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) dans la prise en charge du paludisme.

En effet, des études menées en Asie du Sud-Est [118, 165, 167], il ressort que les ACT ont une bonne efficacité thérapeutique et qu'ils permettent aussi de contenir la progression de la chimiorésistance. A titre d'exemple, l'association AS-MQ, expérimentée en 1993 en Thaïlande a permis de sortir de l'impasse thérapeutique due à la progression des chimiorésistances jadis observées dans la région [109]. L'utilisation des ACT pourrait également être en Afrique une méthode alternative et prometteuse dans la prise en charge du paludisme. Cependant, peu d'études ont été conduites dans notre région sur leur efficacité et leur tolérance. Notre travail veut donc participer à leur évaluation. En effet, il porte sur l'étude de l'efficacité et de la tolérance de l'association AS-MQ dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* chez l'adulte à Bobo-Dioulasso.

GENERALITES SUR LE PALUDISME

III GENERALITES SUR LE PALUDISME

III.1 DEFINITION

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie provoquée par des hématozoaires du genre plasmodium ; il est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle [56, 92].

III.2 HISTORIQUE

Le paludisme est connu pour ses manifestations cliniques depuis la plus haute antiquité. En effet, les médecins de l'Inde védique et brahmanique distinguaient déjà 1 000 ans avant Jésus Christ, des fièvres intermittentes caractéristiques dont la description se retrouve dans le Deutéronome des Hébreux et dans les hiéroglyphes. Hippocrate décrivait longuement des fièvres tierce et quarte également [3, 56, 92].

En 1630, Don Francisco Lopez reconnaît les vertus curatives de la poudre d'écorce de quinquina sur certaines fièvres.

En 1820, Pelletier et Caventou isolent deux des alcaloïdes actifs du quinquina : la quinine et la cinchonine.

En 1880, l'hématozoaire du paludisme est découvert par Laveran.

Grassi, en 1898, démontre que l'anophèle est le vecteur du paludisme humain.

En 1948, Short et Garnham mettent en évidence l'existence de formes tissulaires intrahépatocytaires des hématozoaires du paludisme et permettent ainsi de compléter la connaissance du cycle du parasite et d'expliquer les rechutes de la maladie observées avec certaines formes plasmodiales.

La lutte contre le vecteur devenait possible grâce à la découverte en 1939 des insecticides à action rémanente qui permirent l'éradication de l'affection dans les régions d'Europe encore atteintes et dans certaines îles. Cependant, une résistance à ceux-ci apparut rapidement, ruinant ainsi l'espoir d'éradiquer le paludisme et ouvrant la voie à une multiplicité de stratégies [3, 56, 92].

En 1934, la CQ est découverte. Mais avec la 2nde guerre mondiale qui empêchait l'accès aux plantations indonésiennes de quinquina, le recours au développement et à l'utilisation des antipaludiques de synthèse s'est imposé.

Si aujourd'hui, le paludisme a disparu dans les pays tempérés hormis quelques cas dus à des contaminations exotiques, il demeure une affection majeure entre les 30^{èmes} parallèles Nord et Sud. La situation se complique davantage par la progression non seulement de

la chloroquino-résistance apparue dès 1961 en Colombie et presque simultanément en Thaïlande, mais aussi par l'émergence des polychimiorésistances. Cependant, l'espoir reste permis grâce à la découverte de nouvelles molécules actives provenant de substances naturelles telles les dérivés d'*Artemisia annua* ou de la synthèse chimique et à l'utilisation des combinaisons thérapeutiques.

III.3 EPIDEMIOLOGIE

III.3.1 Agents pathogènes

III.3.1.1 Espèces plasmodiales

Les quatre espèces plasmodiales parasites de l'Homme sont: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

P. falciparum est présent en Afrique chez 85 à 95% des sujets impaludés. C'est l'espèce qui tue et peut résister aux antipaludiques. *P. malariae*, *P. vivax* et *P. ovale* sont beaucoup plus rares et ne posent pas de problème majeur de santé publique [17]. Il faut cependant noter que plusieurs espèces simiennes peuvent rarement infester l'homme, ce sont: *P. knowlesi*, *P. simium*, *P. cynomolgi*, *P. schwetzi* et *P. inui*.

III.3.1.2 Cycle évolutif des plasmodiums

Le cycle du plasmodium comprend deux phases: une phase asexuée ou schizogonique qui se déroule chez l'homme et une phase sexuée qui a lieu chez l'anophèle femelle [3, 56, 92].

III.3.1.2.1 Cycle asexué

Au cours de la piqûre, l'anophèle femelle infecté injecte avec sa salive et dans un vaisseau sanguin des centaines de parasites sous forme de sporozoïtes. Ceux-ci se répartissent rapidement dans tout l'organisme, pénétrant activement et indifféremment différents types cellulaires. Cependant, seuls ceux qui vont atteindre les hépatocytes pourront poursuivre leur développement.

Les sporozoïtes ayant donc pénétré les hépatocytes (alors appelés cryptozoïtes) s'y développent pour donner un schizonte mature ou corps bleu qui contient quelques milliers de noyaux. L'éclatement de ce dernier libère de nombreux mérozoïtes qui passent dans la circulation sanguine amorçant les premières schizogonies sanguines. Cependant, pour *P. vivax* et *P. ovale*, certains cryptozoïtes peuvent rester quiescents pendant un temps variable (quelques mois à plusieurs années); ils sont alors appelés hypnozoïtes et peuvent

ultérieurement entrer en division, effectuant un cycle exoérythrocytaire retardé à l'origine des rechutes.

Dans le sang, chaque mérozoïte pénètre une hématie par endocytose et s'y transforme en trophozoïte. Le trophozoïte par la suite grossit, son noyau se divise; il devient alors un schizonte dont le développement aboutit à la formation d'un corps en rosace. Parallèlement, l'hémoglobine se dégrade et, dans l'hématie parasitée, apparaissent des granulations de schüffner pour *P. vivax* et *P. ovale*, des tâches de Maurer pour *P. falciparum* ou rien pour *P. malariae*.

Le corps en rosace dilaté et mûr éclate. Cet éclatement, contemporain de l'accès fébrile, libère des mérozoïtes qui vont parasiter de nouvelles hématies et effectuer de nouveaux cycles schizogoniques érythrocytaires. Chaque cycle érythrocytaire dure quarante huit heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*; soixante douze heures pour *P. malariae*.

Après plusieurs cycles schizogoniques, apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexuel : les gamétocytes mâles et femelles qui vont initier le stade sexué.

III.3.1.2.2 Cycle sexué

En prenant son repas sanguin sur un sujet porteur de l'hématozoaire, l'anophèle femelle absorbe des trophozoïtes, des schizontes, des corps en rosace et des gamétocytes. Les éléments asexués sont digérés et seuls les gamétocytes ingérés assureront la poursuite du cycle.

Les gamétocytes se transforment en gamètes mâles et en gamètes femelles dont la fécondation donne l'ookinète puis l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. Les sporozoïtes libérés par la suite, gagnent avec prédilection les glandes salivaires de l'anophèle femelle d'où ils seront injectés à l'Homme au cours d'une piqûre.

La *figure 1* illustre le cycle des plasmodiums.

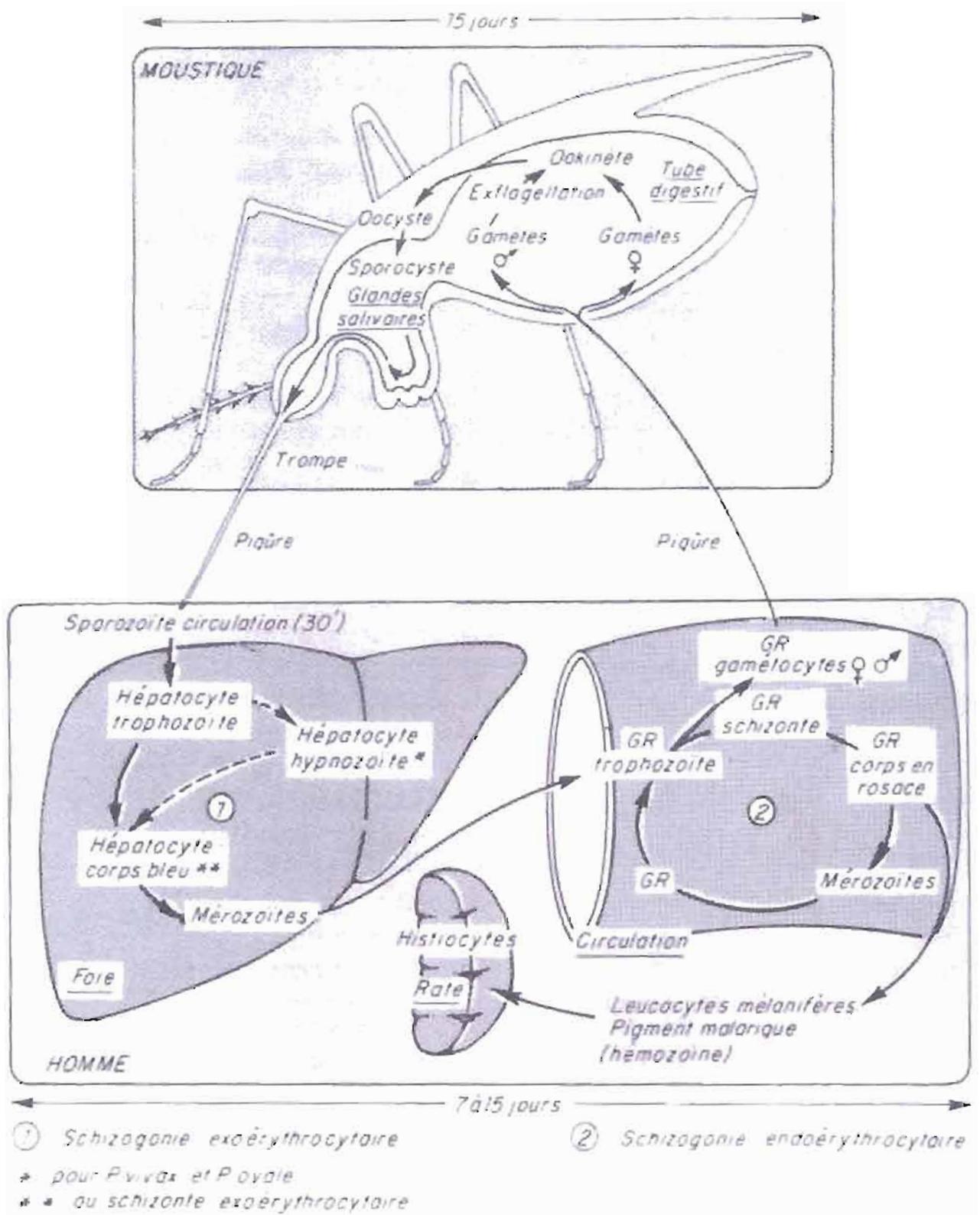


Figure 1 : Cycle des plasmodiums [22]

III.3.2 Transmission du paludisme

III.3.2.1 Vecteur

L'agent vecteur du paludisme est l'anophèle femelle, moustique diptère de la famille des Culicidae, du genre *Anopheles*. On en décrit plus de 400 espèces dont seulement une vingtaine peut jouer un rôle dans la transmission du paludisme. Parmi celles-ci, *Anopheles gambiae*, *Anopheles funestus*, *Anopheles maculatus*, *Anopheles arabiensis*, *Anopheles nili* et *Anopheles moucheti* restent les vecteurs majeurs. Le sang, l'eau et la chaleur (plus de 16°C de température) sont indispensables à la reproduction des anophèles.

III.3.2.2 Modes de transmission

La piqûre de l'anophèle femelle reste le principal mode de transmission du paludisme. Toutefois, le paludisme transfusionnel et le paludisme congénital ou transplacentaire existent, mais dans une faible proportion.

III.3.3 Evaluation épidémiologique du paludisme

Elle a recours à des indices retenus dans les populations humaine et anophélienne [3, 56].

III.3.3.1 Dans la population humaine

- L'indice splénique (IS) est le pourcentage de porteurs de splénomégalie chez les enfants de 2 à 9 ans non soumis à une chimiothérapie.
- L'indice plasmodique (IP) correspond au pourcentage de sujets examinés ayant des hématozoaires dans le sang périphérique.
- L'indice gamétocytaire (IG) représente la proportion de porteurs de gamétocytes et indique le potentiel infestant de la collectivité humaine vis à vis des anophèles.
- L'indice séro-épidémiologique est déterminé par la moyenne géométrique des titres d'anticorps spécifiques obtenus chez des sujets donnés.

Selon l'intensité de l'impaludation, on distingue des zones holoendémiques, hyperendémiques, mésoendémiques et hypoendémiques. Les critères de définition de ces zones sont rapportés dans le *tableau I*.

Tableau I: Niveau d'endémicité du paludisme en fonction des indices splénique et plasmodique [56]

Zones d'endémie	Valeur de l'indice	
Zone hypoendémique	IS 0 – 10%	IP < 25%
Zone mésoendémique	IS 11 – 50%	25% < IP < 50%
Zone hyperendémique	IS 51 – 75%	50% < IP < 75%
Zone holoendémique	IS > 75%	IP > 75%

III.3.3.2 Dans la population anophélienne

On y distingue deux paramètres : l'indice sporozoïtique qui est le taux d'infection des vecteurs par des sporozoïtes et l'indice oocystique qui correspond au pourcentage d'anophèles femelles d'une espèce donnée, dont la dissection dans les vingt quatre heures suivant la capture, révèle la présence d'oocystes dans l'estomac.

III.3.4 Facès épidémiologiques

Le faciès épidémiologique se définit comme une zone ou un ensemble de zones où le paludisme dans ses manifestations pathologiques (incidence, gravité et saisonnalité), présente des caractères communs en rapport avec les modalités de transmission (intensité et saisonnalité) et le statut des différentes classes d'âge [3, 104].

On distingue :

- Le faciès équatorial et tropical caractérisé par un paludisme stable (annuel ou saisonnier), la prémunition est acquise très tôt (9-10 ans) et la mortalité infanto-juvénile y est élevée.
- Le faciès sahélien est caractérisé par un paludisme à stabilité intermédiaire.
- Le faciès désertique et montagnard : le paludisme y est instable, la prémunition quasi nulle, se traduisant par des épisodes épidémiques au cours des années de fortes pluviométries.

Ces différents faciès peuvent être localement modifiés par des particularités géographiques (cours d'eau, reliefs et sols) et par les interventions de l'homme (aménagement hydro-agricoles et urbanisation).

III.3.5 Répartition géographique

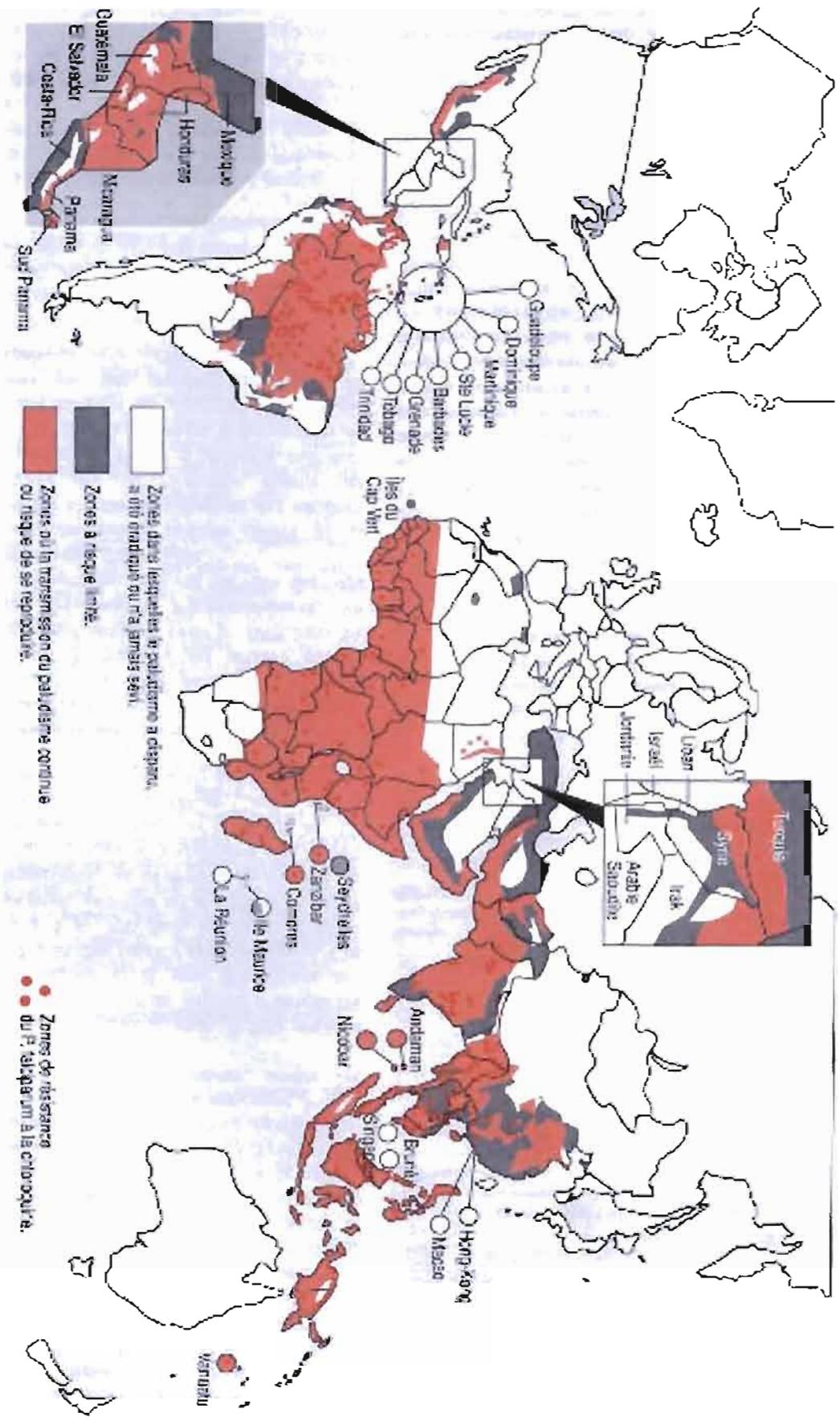
Les exigences bio-écologiques du cycle chez le moustique expliquent en grande partie la répartition du paludisme dans le monde. En zone tropicale chaude et humide, le paludisme sévit sur le mode endémique avec parfois des poussées épidémiques du fait de l'abondante pluviométrie et *P. falciparum* y domine. En zone subtropicale ou tempérée chaude, le paludisme, le plus souvent à *P. vivax*, est saisonnier.

C'est en Afrique intertropicale où vivent 400 millions d'habitants que la situation est tout à la fois la plus préoccupante et la plus difficile à apprécier. En dehors de l'Afrique, 70% des cas mondiaux sont observés dans six pays : l'Inde, le Brésil, l'Afghanistan, le Vietnam, la Colombie et les Iles Salomon [4].

Le nombre de cas de paludisme d'importation en France augmente régulièrement depuis 1996 alors qu'il semble stable ou diminue dans d'autres pays comparables de l'Union Européenne [172]. Les cas estimés en France étaient au nombre de 5 940, 7 127, 8 056 et 7 233 respectivement pour les années 1998, 1999, 2000 et 2001. Les pays où a lieu la contamination sont situés pour 95% des cas en Afrique tropicale, 2,2% en Asie et 2,7% en Amérique latine. Cependant, treize cas «autochtones» sont survenus en France de 1998 à 2000 en l'absence de tout voyage dans une zone d'endémie [35].

Au Canada, alors qu'on en comptait 432 en 1994, les cas de paludisme sont passés à 744 en 1996 [78]. Aux Etats-Unis, l'incidence de la malaria serait de 1 000 cas par an [44], mais on estime que dans ces deux pays, 40% à 70% des cas ne seraient pas déclarés [27]. La figure 2 montre la répartition du paludisme dans le monde.

Figure 2 : Répartition mondiale du paludisme [56]



III.4 PHYSIOPATHOLOGIE

Seule la schizogonie érythrocytaire a un effet pathogène sur l'hôte, l'hépatique elle, reste asymptomatique.

La gravité des manifestations du paludisme dépend surtout de l'espèce plasmodiale, de la densité parasitaire et de l'immunité de l'hôte.

III.4.1 Paludisme simple

La fièvre est due d'une part à l'hémozoïne libérée dans le torrent circulatoire après éclatement des rosaces et qui agit sur les centres bulbaires de la thermorégulation, et d'autre part aux endotoxines plasmodiales qui stimulent la production du tumor necrosis factor (TNF- α) par les macrophages. La fièvre est intermittente (tierce ou quarte) ou continue selon que l'éclatement des rosaces est synchrone ou non [3, 56, 92].

L'anémie résulte de la lyse des hématies parasitées suite à l'éclatement des rosaces ou suite à leur phagocytose par les macrophages. L'adjonction d'une hémolyse immunitaire a été envisagée mais non confirmée. On note également une séquestration du fer dans les macrophages et une dysérythropoïèse.

L'hépatomégalie et la splénomégalie témoignent de l'hyperactivité et de la congestion de ces organes.

L'hémozoïne peut inhiber la fonction phagocytaire et la reconnaissance des macrophages, et contribuer ainsi à l'immunosuppression observée au cours du paludisme.

III.4.2 Paludisme grave

La physiopathologie du paludisme grave se ramène pour l'essentiel à celle de l'accès pernicieux. Si les mécanismes précis aboutissant à l'apparition des signes neurologiques restent peu connus, il n'en demeure pas moins que la séquestration parasitaire au niveau cérébral, les perturbations métaboliques et la réponse immunitaire de l'hôte ont été clairement incriminées dans cette pathogenèse [15]. Plusieurs théories ont été proposées. Ce sont : la théorie mécanique, la théorie immunologique et la théorie de l'augmentation de la perméabilité capillaire. Cette dernière, longtemps défendue par Maigraith et Fletcher, a finalement été infirmée suite à des études dynamiques à l'albumine marquée qui ont montré la rareté de l'œdème cérébral au cours du paludisme et les échecs des tentatives de traitement par les corticoïdes désormais proscrit [161].

Les modèles expérimentaux du neuropaludisme, plus particulièrement le modèle murin d'infection à *P. berghei* ANKA (PbA), ont permis des avancées significatives dans

la connaissance des mécanismes pathogéniques du paludisme grave et compliqué. Ainsi, le TNF- α qui, à de faibles concentrations a des effets bénéfiques en détruisant le parasite, s'est révélé être, à de fortes concentrations, le facteur clé dans le développement de l'accès pernicieux [60, 134, 140]. Il intervient également en association avec d'autres cytokines ayant des propriétés communes ou exerçant une activité potentialisatrice, comme l'IL1, l'IL2 et l'INF- γ [106].

Certaines cellules de l'hôte que sont les monocytes et les plaquettes sont également impliquées dans la genèse de l'accès pernicieux [162]. En effet, différentes études ont prouvé la corrélation entre l'adhérence monocytaire à l'endothélium cérébral et l'accès pernicieux fatal murin [75, 119]; cette séquestration est induite par le TNF- α . Le rôle potentiel des plaquettes a été mis en évidence par des analyses immunohistochimiques sur des échantillons post-mortem de cerveaux de patients du Malawi, qui ont noté une accumulation significativement plus élevée des plaquettes dans les micro vaisseaux cérébraux de patients décédés d'accès pernicieux, que de ceux décédés d'anémie sévère ou de coma d'autre origine [61]. Par ailleurs, une étude menée chez l'enfant africain impaludé montre que la thrombocytopenie s'avère liée à la sévérité de l'infection [57].

La cytoadhérence intervient comme facteur pathogénique des formes graves du paludisme [32, 33, 73, 105, 160]. La séquestration des hématies parasitées (HP) est caractéristique de cette gravité. Quelques fois associée à des hémorragies périvasculaires en anneau au niveau de la substance blanche, la séquestration des HP se fait au sein des veinules et capillaires cérébraux. Il s'en suit une baisse du flux sanguin cérébral qui crée un environnement hypoxique favorable au développement du parasite et lui permet d'éviter le filtre splénique où il serait détruit. Les étiologies de la cytoadhérence sont multiples :

- une rigidité augmentée des HP ;
- une modification de leur surface ;
- la présence de thrombi et de certains antigènes parasitaires ;
- la production de cytokine, de radicaux libres oxygénés et de prolactine [42, 72, 73, 120] ;
- une amplification de l'expression des récepteurs endothéliaux de cytoadhérence [29, 96].

Le rôle de la formation des rosettes dans le déterminisme de la cytoadhérence est controversé [2, 26].

La *figure 3* résume la production et le rôle du TNF- α dans la pathogenèse du paludisme.

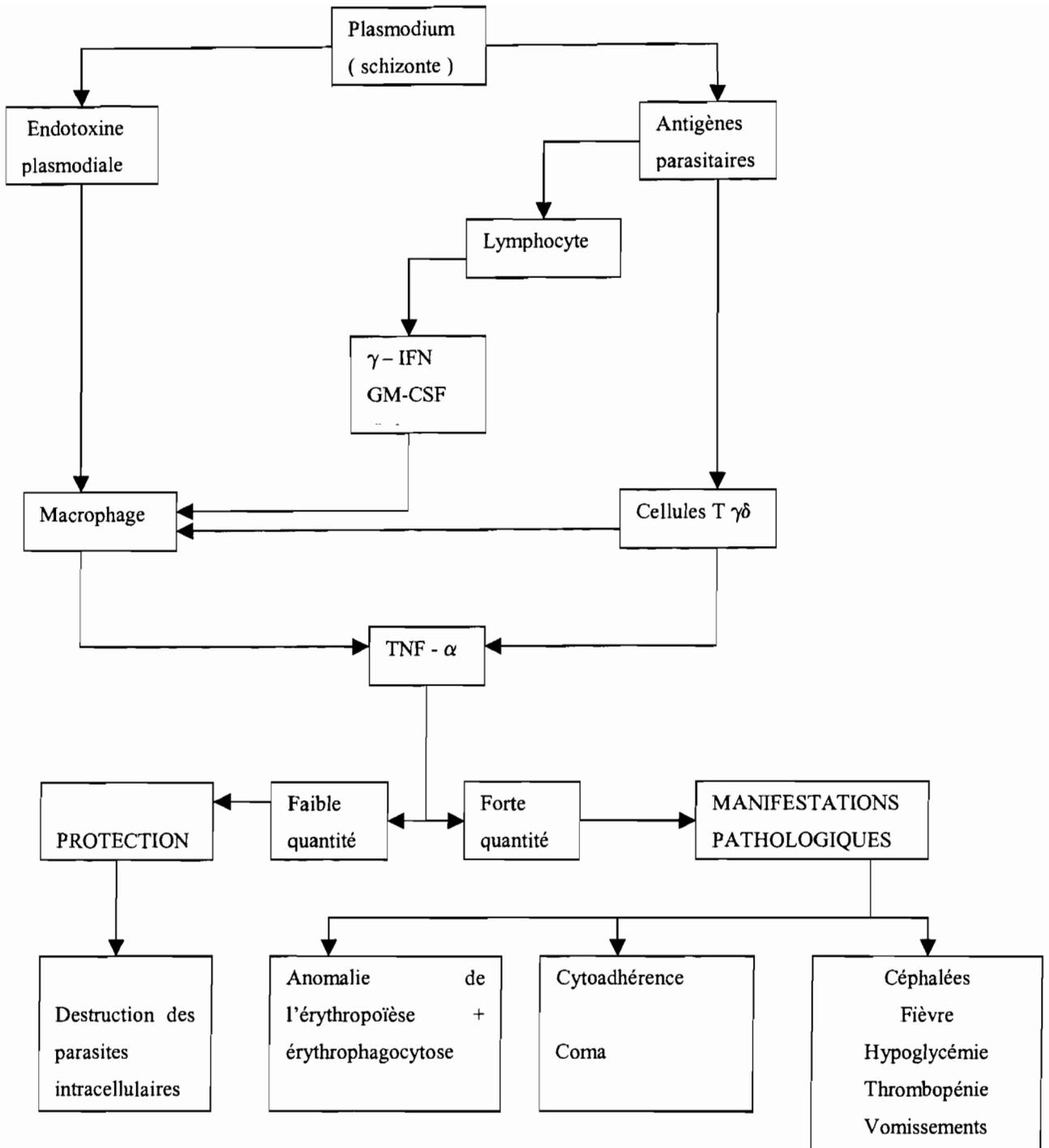


Figure 3 : Production et rôle du TNF- α (tumor necrosis factor) au cours du paludisme [73].

III.5 MANIFESTATIONS CLINIQUES DU PALUDISME

III.5.1 Schéma évolutif du paludisme

Suite à une piqûre infectante, l'évolution du paludisme chez un sujet non immun va comporter une période d'incubation, un accès de primo-invasion et une phase d'accès intermittents. Les séquences de cette évolution sont stéréotypées chez le sujet semi-immun.

III.5.1.1 Incubation

Cliniquement muette, elle est de durée variable selon l'intensité et le mode d'infestation, la réceptivité génétique et l'état immunitaire de l'hôte, et selon l'espèce plasmodiale (7 à 15 jours pour *P. falciparum*, 12 à 21 jours pour *P. vivax*, 18 à 45 jours pour *P. malariae* et 15 jours à plusieurs mois pour *P. ovale*).

III.5.1.2 Accès de primo-invasion

Observé chez le sujet neuf (enfant de 4 mois à 4 ans ou plus en zone d'endémie, adulte venant d'une zone non impaludée, adulte ou enfant ayant perdu sa prémunition), il se manifeste par une fièvre, des céphalées, des myalgies et des douleurs abdominales souvent au premier plan. A ce tableau, peuvent s'associer des troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhée), une hépatomégalie douloureuse, un herpès labial et une diminution de la diurèse avec des urines foncées. Spontanément, l'accès de primo-invasion peut évoluer vers la guérison, l'accès intermittent ou la forme grave.

III.5.1.3 Accès palustres intermittents

Ils correspondent à la reviviscence schizogonique et peuvent faire immédiatement suite à une primo-invasion dans le cas de *P. falciparum* ou se manifester plusieurs semaines, mois, voire années après celle-ci pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

Au cours d'un tel accès, on note la succession de plusieurs stades :

- Un stade de frissons : caractérisé par de violents tremblements, une sensation de froid intense, une fièvre à 39°C, une splénomégalie et une baisse de la tension artérielle. Il dure 1 h environ.
- Un stade de chaleur : la température atteint 40-41°C avec une peau qui devient sèche et brûlante.

- Un stade de sueurs avec défervescence thermique, la tension artérielle remonte. Il dure 2 à 4 h.

Le rythme de ces accès est variable selon l'espèce plasmodiale, réalisant une fièvre tierce bénigne pour *P. vivax* et *P. ovale*, tierce maligne pour *P. falciparum* et une fièvre quarte bénigne pour *P. malariae*.

Ces accès ne sont pas toujours aussi bien rythmés, en témoignent les fièvres quotidiennes et doubles tierces alternées parfois observées.

Dans la pratique, on observe également des formes larvées paucisymptomatiques et des formes rémittentes liées à des infestations massives et répétées à *P. falciparum* qui, lorsqu'elles ne sont traitées peuvent évoluer vers le paludisme viscéral évolutif ou la forme grave.

III.5.2 Formes cliniques

III.5.2.1 Formes étiologiques

III.5.2.1.1 Paludisme à *P. falciparum*

Parmi les espèces plasmodiales, seul *P. falciparum* peut déterminer un accès grave et être la cause directe de la mort par défaillance multiviscérale.

III.5.2.1.1.1 Accès simples de primo-invasion

Se caractérisent par le fait qu'ils ne comportent pas de signe de gravité mais peuvent évoluer à tout moment vers une défaillance multiviscérale, définissant l'accès compliqué.

Leur symptomatologie diffère peu de celle observée avec les autres espèces plasmodiales sauf par le caractère plus intense des manifestations.

III.5.2.1.1.2 Formes graves

L'OMS, en 1990, définissait le paludisme grave comme la présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang, associée à un ou plusieurs critères dits majeurs [178]. Dans cette définition, des critères dits mineurs qui ne permettaient pas à eux seuls de parler de paludisme grave, mais qui devaient inciter à la vigilance, avaient également été définis.

En 2000, de nouveaux critères ont été définis par l'OMS [179]. Ils sont de deux types : cliniques et biologiques, sans notion de critères mineurs. Cette nouvelle classification est rapportée dans les *tableaux II et III*.

Tableau II: Critères cliniques de paludisme grave de l'OMS en 2000 [179]

Critères cliniques	Précisions du texte de l'OMS
Prostration	Extrême faiblesse
Troubles de la conscience	Adulte : score de Glasgow modifié* ≤ 9 Enfant : score de Blantyre ≤ 2
Respiration acidotique	Détresse respiratoire chez l'enfant
Convulsions répétées	Critère non détaillé en 2000
Collapsus cardiovasculaire	Pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire
Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition clinique sans autre précision
Ictère	Définition clinique ou bilirubine totale > 50 $\mu\text{mol/l}$
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires, hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette, absence d'hématurie macroscopique

*Le score de Glasgow modifié est de 14 au lieu de 15, par suppression de l'item «réponse non orientée à la douleur mais adaptée».

Tableau III: Critères biologiques de paludisme grave de l'OMS en 2000 [179]

Critères biologiques	Précisions du texte de l'OMS
Anémie sévère	Enfant : hémocrite < 15% ou hémoglobine plasmatique < 5 g/dl Adulte : hémocrite < 20% ou hémoglobine plasmatique < 7 g/dl
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/l (< 40 mg/dl)
Acidose	Bicarbonates < 15 mmol/l ± acidémie avec pH < 7,35
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/l
Hyperparasitémie	Parasitémie ≥ 4% chez le non immun
Insuffisance rénale	Enfant : diurèse < 12 ml/kg/24 h ou Créatininémie > 265 µmol/l (> 3,0 mg/dl) après réhydratation Adulte : créatininémie > 265 µmol/l avec diurèse < 400 ml/24 h après réhydratation

III.5.2.1.2 Paludisme à *P. malariae*

Il est surtout remarquable par le rythme quarte des accès de fièvre périodique. La primo-invasion fruste, passe souvent inaperçue.

P. malariae peut provoquer après des années d'infection chronique, la néphropathie quartane qui est une atteinte glomérulaire sévère révélée par un syndrome néphrotique impur chez l'enfant. Le pronostic reste sévère malgré le traitement antipalustre et celui de la néphropathie [92].

III.5.2.1.3 Paludisme à *P. vivax*

P. vivax détermine habituellement des accès fébriles sans gravité, sans jamais d'accès pernicious. Cependant, des infestations massives et répétées peuvent entraîner des cas sévères se traduisant par une fièvre rémittente ou un paludisme viscéral évolutif. Les rechutes à fièvre périodique sont fréquentes en l'absence de traitement radical.

III.5.2.1.4 Paludisme à *P. ovale*

Proche du paludisme à *P. vivax*, il en partage la bénignité avec toutefois moins de rechutes. L'accès de primo-invasion est souvent fruste et ignoré, voire absent.

III.5.2.2 Formes symptomatiques

Elles comprennent, outre les formes graves précédemment décrites, le paludisme viscéral évolutif, la fièvre bilieuse hémoglobinurique et les formes digestives réalisant des tableaux de gastro-entérite aiguë.

III.5.2.3 Formes selon le terrain

III.5.2.3.1 Paludisme de la femme enceinte

La femme enceinte est plus réceptive au paludisme. La fréquence du paludisme maladie est plus élevée chez elle, avec, en zone d'endémie, une prévalence qui va de 5 à 40% [92].

La gravité du paludisme de la femme enceinte dépend de son état immunitaire et de l'espèce plasmodiale en cause, comporte un retentissement sur l'évolution de la grossesse et le développement de l'enfant. En outre, la femme enceinte est davantage menacée par la survenue d'une forme grave notamment l'œdème pulmonaire et l'hypoglycémie [92].

Selon des études réalisées en Afrique sub-saharienne, les femmes enceintes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont plus réceptives au paludisme à *P. falciparum*, ont des densités parasitaires plus élevées [139, 158], présentent

des anémies plus sévères [153, 155] et répondent moins bien à la chimioprophylaxie par la S-P que les femmes enceintes séronégatives [114].

III.5.2.3.2 Paludisme de l'enfant

Le paludisme est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité chez les enfants de moins de 5 ans dans les zones d'endémie où cependant, les accès sont rares chez les nourrissons de moins de trois mois, protégés par les anticorps maternels.

L'accès palustre simple, chez l'enfant, se manifeste le plus souvent sous forme d'un tableau de gastro-entérite aiguë chez le non immun, les signes de gravité sont d'installation rapide, les convulsions hyperpyrétiques étant parfois inaugurales.

III.5.2.3.3 Paludisme et immunodépression

L'immunodépression acquise lors de la corticothérapie ou d'une chimioprophylaxie anticancéreuse ne semble pas conférer un risque particulier de paludisme maladie ou de forme grave [92]. Si certaines études avaient montré qu'indépendamment de la profondeur de l'immunodépression au cours de l'infection par le VIH, les accès palustres ne sont ni plus fréquents, ni plus graves et que le paludisme ne semblait pas conférer un caractère évolutif particulier à l'infection rétrovirale [92], d'autres par contre [50, 51, 184] ont abouti à la conclusion que l'infection à VIH induit des parasitémies élevées et accroît la fréquence des épisodes cliniques de malaria, particulièrement chez les sujets qui sont à un stade avancé de l'infection rétrovirale.

III.5.2.3.4 Paludisme et stress

En zone d'endémie, toute manifestation stressante émotionnelle ou physique, les agressions tels que les accidents de la voie publique ou les interventions chirurgicales sont susceptibles de favoriser l'apparition d'un accès de reviviscence schizogonique ou une rechute brève [92].

III.5.2.4 Formes associées

Un sujet peut être infecté par plusieurs souches plasmodiales à la fois ; on parle alors de polyparasitisme.

Le paludisme peut être également associé à d'autres affections infectieuses telles la fièvre typhoïde, l'amibiase et les hépatites virales.

Toute pathologie évolutive infectieuse, métabolique, toxique, vasculaire ou néoplasique peut entraîner un état de stress favorable à l'éclosion d'un accès palustre.

III.6 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME

Le diagnostic paraclinique du paludisme repose sur 2 types d'investigations ; d'une part, les arguments directs qui permettent de mettre en évidence le parasite et d'autre part, les arguments indirects qui recherchent des stigmates en faveur de la présence du parasite dans l'organisme humain.

III.6.1 Arguments directs

III.6.1.1 Goutte épaisse et frottis sanguin (GE/FS)

Ce sont les 2 techniques les plus couramment utilisées, complémentaires, elles doivent être systématiquement associées.

Les prélèvements sanguins sont effectués au bout du doigt ou au niveau du lobule de l'oreille, de préférence avant toute prise d'antipaludique et au moment des clochers thermiques. Ils sont ensuite colorés par l'une des méthodes suivantes : le FIELD, le ROMANOWSKI, le GIEMSA ou le MAY-GRUNWALD-GIEMSA, puis examinés directement au microscope optique.

La goutte épaisse réalise une concentration des hématies et permet ainsi de détecter de faibles parasitémies, avec un seuil de détection de 6 à 12 parasites / μ l.

Le frottis sanguin est moins sensible avec un seuil de détection de 50 parasites / μ l. Son intérêt réside dans le fait qu'il permet, outre la quantification de la parasitémie, de faire le diagnostic d'espèce et de mettre en évidence les différents stades évolutifs du parasite.

III.6.1.2 Autres méthodes

QBC (Quantitative Buffy Coat)

Il met à profit l'affinité de l'acridine orange pour le matériel nucléaire du parasite qui devient fluorescent à la lumière ultra violette au cours de la microscopie.

Il est rapide, détecte des parasitémies très basses de l'ordre de 1 plasmodium / μ l [92]. Cependant, il ne permet pas de déterminer la densité parasitaire et le diagnostic d'espèce est difficile.

Parasight- F* de Beckton Dickinson

Cette technique repose sur la détection de l'histidine rich protein (HRP-2), antigène spécifique de *P. falciparum*. Le sang est recueilli sur une bandelette de nitrocellulose et on y adjoint un anticorps monoclonal couplé à un révélateur coloré.

Sa sensibilité a été évaluée à 93% et sa spécificité à 99% [92].

Now ICT malaria* et Optimal – IT*

Leurs principes reposent sur la détection d'antigènes de plasmodium grâce à une technique d'immunochromatographie sur membrane de cellulose à partir de quelques microlitres de sang.

PCR

Il s'agit d'un processus d'amplification de l'ADN parasite qui utilise des stades de dénaturation et d'amplification du matériel génétique. Elle est hypersensible, avec une sensibilité de 10 à 100 fois supérieure à celle de la goutte épaisse, son seuil de détection se situe entre 2,5 et 10 parasites / μ l [137].

III.6.2 Arguments indirects

III.6.2.1 Hémogramme

Il révèle en général divers types d'anomalies.

- Une anémie de type hémolytique, facultative, qui dépend du stade évolutif de la maladie et de l'importance de la parasitémie. On note une élévation du taux de réticulocytes.
- Des modifications des leucocytes qui sont inconstantes. La leucocytose est normale dans la plupart des cas, même si une leuconéutropénie est retrouvée au cours des accès de reviviscence schizogonique et surtout dans le paludisme viscéral évolutif. Une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles puis à monocytes peut être observée dans l'accès de primo-invasion ou dans l'accès pernicieux, surtout chez l'enfant. Au cours des 7 à 8 premiers jours de fièvre, la lymphopénie n'est pas rare.
- Une thrombopénie qui est surtout observée au cours du paludisme à *P. falciparum*, elle est moins fréquente avec les autres espèces plasmodiales.

III.6.2.2 Examens biochimiques

Les anomalies biochimiques observées sont :

- une cytolysse modérée régulièrement observée ;
- une cholestase non ictérique ou ictérique plus rare ;

- une augmentation de la CRP, des triglycérides et des VLDL (very low density lipoprodames) ;
- une hypoalbuminémie, une hypocholestérolémie et une hypocalcémie ;
- une élévation des IgM.

D'autres anomalies biologiques endocrinométaboliques, le plus souvent transitoires, émaillent l'évolution des formes les plus sévères. Ce sont : l'insuffisance hypophysaire, l'insuffisance surrénalienne ou l'insuffisance thyroïdienne [92].

III.6.2.3 Méthodes immunologiques

Il s'agit de l'immunofluorescence indirecte, de l'hémagglutination, des tests de précipitation et du test immuno-enzymatique (ELISA) ; elles ont surtout un intérêt épidémiologique.

III.7 PALUDISME ET IMMUNITE

III.7.1 Résistance innée

La résistance innée se définit comme étant un état réfractaire d'origine héréditaire et non immunologique [3]. Elle peut être due à divers facteurs.

- L'absence d'antigène érythrocytaire du groupe DUFFY, fréquente dans la race noire, confère une résistance vis à vis de l'infection par *P. vivax* [3, 56, 92].
- L'hémoglobine S limite la gravité des accès palustres sans empêcher l'impaludation [92]. Des enquêtes menées au Sénégal ont montré qu'elle diminue le risque individuel de paludisme simple (divisé par quatre), diminue également la complexité des infections (divise par deux le nombre moyen de souches de phénotypes différents infectant en même temps une personne), elle allonge le délai de réinfection après un traitement curatif (divise par deux le risque instantané de réinfections) et diminue la densité parasitaire asymptomatique [92].
- La protection conférée par le déficit en G6PD a été remise en question par certains travaux [95] qui ont montré que le parasite *in vitro*, se développe bien dans les hématies déficientes en G6PD, en l'absence de stress oxydant.
- En 1991, une étude menée par HILL en Gambie [71] faisait observer que les individus porteurs du phénotype HLA B53 étaient moins sujets aux formes sévères du paludisme.

III.7.2 Résistance acquise non spécifique

Des données épidémiologiques seraient en faveur du rôle protecteur que pourrait jouer le déficit en vitamine E ou un état de malnutrition marginale et l'hypoprotidémie. Le rôle de la carence martiale est évoqué, mais les résultats sont contradictoires. Le régime lacté strict qui entraîne une carence en acide paraminobenzoïde, a un effet protecteur documenté sur les modèles animaux, mais non retrouvé chez l'homme [59, 71].

Certaines études épidémiologiques semblent confirmer le rôle protecteur d'une supplémentation en vitamine A chez l'enfant en zone d'endémie palustre [28].

III.7.3 Résistance immune acquise

Elle résulte d'un processus lent et progressif à la suite d'infections régulières et répétées. D'origine humorale et cellulaire, elle est incomplète et non stérilisante, d'où l'appellation prémunition antipalustre [3, 48, 56, 92]. Elle est également labile, disparaissant quelques mois (12 à 24 mois) après que le sujet ait quitté la zone d'endémie. La prémunition antipalustre correspond au maintien d'une infection parasitaire minimale, qui constitue une condition indispensable pour une protection contre une infection ultérieure.

Elle pourrait être liée à l'acquisition d'une immunité antitoxique ou immunité contre le paludisme maladie, qui peut précéder de plusieurs années le paludisme infection. Ceci explique le fait qu'un enfant vivant en zone d'endémie palustre puisse continuer à avoir des infections plasmodiales avec parfois des parasitémiées très élevées sans le moindre signe clinique. Une cascade d'amplification induite par les toxines plasmodiales pourrait expliquer l'apparition d'une symptomatologie et éventuellement sa gravité.

III.8 TRAITEMENT

III.8.1 Traitement curatif

III.8.1.1 Buts

Devant un accès palustre non compliqué, l'objectif thérapeutique est d'éliminer la totalité des parasites. Dans ce contexte, l'aspect quantitatif de l'absorption du médicament prime sa vitesse d'absorption.

Par contre, face à un paludisme grave, l'objectif est de maîtriser le pronostic vital, et dans ce cas, la rapidité avec laquelle le médicament est absorbé et distribué dans la circulation importe autant que la quantité.

III.8.1.2 Moyens

Les antipaludiques ont été classés selon leur origine, en antipaludiques naturels ou de synthèse. Selon leur point d'impact sur l'un des stades évolutifs du parasite chez l'Homme, ils ont également été subdivisés en 2 groupes :

- Les gamétocytocides qui agissent sur les formes à potentiel sexué, avec en plus un certain degré d'activité sur les formes exoérythrocytaires tissulaires. Ils sont essentiellement représentés par la primaquine.
- Les schizontocides qui ont une action sur les formes endoérythrocytaires du cycle schizogonique et regroupent la plupart des antipaludiques. Selon leur rapidité d'action et leur aptitude à induire une résistance de la part de l'hématozoaire, on les répartit dans 2 groupes.
 - Le premier groupe comprend les antipaludiques d'action rapide, pour lesquels la résistance est longue et difficile à apparaître.
 - Le second groupe comprend les antipaludiques d'action lente, dont l'usage génère rapidement et aisément des résistances.

A cela, viennent s'ajouter les combinaisons thérapeutiques qui peuvent ou non contenir les dérivés de l'artémisinine. Le *tableau IV* indique les principaux antipaludiques.

Tableau IV : Principaux antipaludiques

Point d'impact	Action	Antipaludiques	Origine
SCHIZONTOCIDES	Groupe I	Quinine Dérivés du qinghaosu (artémisinine, artéméther, artésunate)	Antipaludiques naturels
		•Amino-4-quinoléïne (chloroquine, amodiaquine) •Aryl-amino-alcool (méfloquine, halofantrine)	Antipaludiques de synthèse
GAMÉTOCYTES	Groupe II	•Antifoliques (sulfones, sulfamides) •Antifoliniques (diguanydes, diaminopyrimidines)	
		Amino-8-quinoléïne	•Pamaquine •Primaquine •Rhodoquine

III.8.1.2.1 Schizontocides

III.8.1.2.1.1 Amino-4-Quinoléïnes

Les amino-4-quinoléïnes sont les antipaludiques les plus largement utilisés. Schizontocides de la phase endoérythrocytaire principalement, elles auraient de plus

un certain pouvoir gamétocytocide contre *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* mais non contre *P. falciparum* [56, 91, 147].

Grâce à leur capacité à s'accumuler dans la vacuole digestive du parasite où elles induisent une modification du PH, elles s'opposent à la formation de l'hémozoïne et à la détoxification de l'hème, conduisant ainsi à une accumulation d'hème toxique pour le parasite. Les souches chloroquino-résistantes sont, elles, dans l'incapacité d'accumuler la CQ dans leur vacuole digestive. La chloroquino-résistance, d'abord limitée à trois foyers qu'étaient la Thaïlande, l'Afrique de l'Est et le Nord-Est de l'Amérique du Sud, ne cesse de se propager et de s'intensifier à l'échelle mondiale. Elle est caractérisée par une extension géographique de proche en proche, l'émergence brutale de foyers urbains et une hétérogénéité dans une même région voire dans une même ville.

Antipaludique de choix en l'absence de résistance, la CQ est administrée à la dose orale de 25 mg/kg répartis comme suit : 10 mg/kg les deux premiers jours et 5 mg/kg le troisième jour. Elle est disponible sous forme de comprimés dosés à 100, 150 et 300 mg ; de poudre pour suspension buvable à 5 mg/ml et de solutions injectables dans les pays anglophones. Elle est habituellement bien tolérée aux doses utilisées en malariologie, toutefois, certains effets secondaires lui sont attribués. Il s'agit de troubles digestifs (nausées ou vomissements), de signes cutanés (prurit sur peau à phénotype foncé), de troubles de l'humeur ou d'un syndrome cérébelleux. Sa prise au long cours expose à la chorioretinopathie iatrogène [7, 91].

L'amodiaquine (AQ) se révèle plus efficace que la CQ en situation de chloroquino-résistance [111, 126, 163]. Elle est disponible sous forme de comprimés à 150 et 200 mg, de poudre pour suspension buvable à 50 mg/5 ml. Cependant, elle est douée d'une certaine toxicité hépatique et hématologique (agranulocytose) qui limite son utilisation en prophylaxie.

III.8.1.2.1.2 Quinine

Bien que sa synthèse soit possible, la quinine utilisée en pratique est d'origine naturelle. Il s'agit d'un alcaloïde extrait de l'écorce de quinquina qui bloque, comme les autres quinoléines, la division du trophozoïte en schizonte. La quinine est peu active sur les schizontes âgés sanguins, les gamétocytes matures et les stades pré-érythrocytaires [49] ; mais son activité est optimale contre les trophozoïtes âgés et les jeunes schizontes [136, 143].

Antipaludique majeur, la quinine a une bonne absorption après administration per os, sa concentration plasmatique maximale est obtenue en 1 à 3 h, son élimination est rapide et sa demi-vie est de 11 à 18 h.

Disponible sous différentes formes galéniques : comprimé, solution pour injection intramusculaire ou intraveineuse et suppositoire ; la quinine est à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables. Ces effets secondaires, connus après administration per os, sous le nom de «cinchonisme» associent acouphènes et hypoacousie [132], sensations vertigineuses, phosphènes, céphalées et nausées. Administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire, la quinine peut provoquer des complications cardiovasculaires : trouble de la conduction, trouble du rythme cardiaque ou défaillance ventriculaire lors d'injections trop rapides ou à doses trop élevées [19, 20]. Elle peut entraîner des accidents hypoglycémiques [131]. Des thrombopénies d'origine immunoallergique [91] et des accidents d'hémolyse intra-vasculaire accompagnés d'insuffisance rénale réalisant le tableau de «fièvre bilieuse hémoglobinurique», sont également observés [152, 154].

Néanmoins, la quinine reste l'antipaludique de choix dans les situations d'urgence, en particulier dans l'accès pernicieux. Dans ce cas, elle est administrée par voie intraveineuse à la dose de charge de 16,7 mg/kg de quinine base en 4 h, suivie d'une dose d'entretien de 8,3 mg/kg en 4 h et toutes les 8 h [56, 91]. Elle est également utilisée pour traiter le paludisme simple et est alors administrée par voie orale à la dose de 25 mg/kg/jour en 3 prises. Les premiers cas documentés de résistance à la quinine ont été rapportés dans les années 1960 au Brésil et en Asie du Sud-Est, ils sont devenus moins rares dans les années 1980 [58, 101].

III.8.1.2.1.3 Aryl-Amino-alcools

Ce groupe comprend une 4-quinoléine-méthanol, la méfloquine et un 9-phénanthrène-méthanol, l'halofantrine.

▪ Méfloquine (MQ)

Synthétisée en 1971 grâce à la collaboration de Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), de l'OMS et de Hoffman- La roche, la MQ a une structure chimique proche de celle de la quinine naturelle [3, 123]. Les essais cliniques chez l'homme datent de 1974 et la molécule n'est commercialisée que depuis 1986 [3].

Pharmacocinétique et mode d'action

L'absorption de la MQ est bonne, avec des taux sanguins efficaces obtenus 4 à 12 h après administration per os. Sa demi-vie est longue et quoique variable d'un sujet à l'autre (7 à 30 jours) est en moyenne de 21 jours ; des taux sériques inhibiteurs semblent persister 15 à 30 jours après une prise unique. Métabolisée par le foie, la MQ est éliminée à 90% par la bile et à 10% par le rein [3, 56].

Schizonticide actif sur *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, il a été montré que comme toutes les quinoléines, la MQ inhibait la cristallisation de l'hème [20, 43, 67].

Résistance

La résistance à la MQ était largement répandue en Thaïlande [107]. Cette résistance est également maintenant documentée en Indochine, en Afrique de l'Est et de l'Ouest où des cas sporadiques apparaissent régulièrement [52, 130].

La résistance *in vitro* à la MQ est associée à une résistance à l'halofantrine et à la quinine, de plus, il existe une corrélation inverse avec la chloroquino-résistance [91, 117].

Indications

La MQ est active sur les souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes et sur les souches multirésistantes.

Elle est indiquée dans la prise en charge du paludisme simple, dans lequel cas elle est prescrite à la dose de 25 mg/kg/jour en 3 prises chez l'enfant. D'autres schémas thérapeutiques, tel le fractionnement en 2 prises avec 15 mg/kg suivies de 10 mg/kg 8 h après, sont également proposés. Les doses adultes varient entre 1,25 et 1,50 g en 3 prises espacées de 8 h.

En prophylaxie, la MQ est utilisée à la dose de 250 mg/semaine chez l'adulte et de 4 mg/kg/semaine chez l'enfant, ce qui lui confère une meilleure compliance comparativement aux autres régimes à prises quotidiennes [56, 91].

Effets secondaires

Les effets secondaires de la MQ sont encore très controversés. Elle occasionnerait des troubles digestifs, neurologiques et psychiatriques parfois sévères, particulièrement chez le sujet ayant des antécédents neurologiques [9, 62, 127]. Troubles visuels et cardiotoxicité (bradycardies sinusales sans traduction clinique) sont également observés [3]. Toutefois, il faut noter que la tolérance hématologique, hépatique et rénale est bonne.

La MQ est contre-indiquée en cas d'antécédents de convulsions, de troubles psychiatriques et dans les situations de voyage sportif (plongée, alpinisme). Elle est également déconseillée chez l'enfant de moins de 15 kg. De récentes données font état d'un risque accru d'interruption prématurée de grossesse sous chimioprophylaxie à la MQ et de mort à la naissance après exposition à un traitement à la MQ en fin de grossesse, grossesse qui reste de ce fait une contre-indication à l'administration de MQ [91].

Interactions médicamenteuses

Un risque de toxicité cumulative entre la MQ et les autres amino-alcools (quinine et halofantrine) est possible du fait de leur analogie structurale, d'où la nécessité de rechercher une prise antérieure de ces médicaments avant d'instituer tout traitement à base de MQ. La MQ provoquerait aussi une baisse du taux sanguin de l'acide valproïque [56, 91].

Présentation

La MQ est disponible en comprimés dosés à 50 mg et 250 mg et commercialisée sous le nom LARIAM[®] ou MEPHAQUINE[®] en monothérapie ou sous le nom ARTEQUIN[®]-600/750 ou FANSIMEF[®] (MQ plus S-P) dans les combinaisons thérapeutiques.

▪ **Halofantrine**

Elle a le même spectre d'activité que la MQ et a démontré en thérapeutique une efficacité dans les régions où la MQ n'aurait plus d'action [142].

L'halofantrine est commercialisée en spécialité sous le nom HALFAN[®] (comprimé sécable à 250 mg et suspension buvable à 100 mg/5 ml) et administrée à la dose de 24 mg/kg/jour en 3 prises espacées de 6 h. Elle provoque des effets secondaires à type de prurit, troubles gastro-intestinaux, augmentation modérée des transaminases, rares ulcérations buccales et surtout des effets cardiotoxiques [102, 146] qui recommandent beaucoup de prudence quant à son utilisation.

III.8.1.2.1.4 Artémisinine et ses dérivés

Isolée depuis seulement 1972 par des chimistes chinois, l'artémisinine ou qinghaosu est un antipaludique naturel dérivé de l'*Artemisia annua*, plante qui est, elle, utilisée depuis plus de 2 000 ans en médecine traditionnelle chinoise pour soigner de nombreuses plaintes et maladies, notamment la fièvre.

L'artémisinine possède deux dérivés plus actifs, un hémisuccinate hydrosoluble mais instable, l'AS, et un éther soluble dans l'huile, l'artéméther qui sont transformés en un métabolite actif, la dihydroartémisinine (DHA).

Mode d'action et pharmacocinétique

L'artémisinine et ses dérivés sont parmi les antipaludiques les plus actifs (rapport de réduction parasitaire RRP=10⁴). Ils possèdent le spectre d'activité le plus large, une absorption et une élimination rapides [38, 45, 169, 170]. Le métabolite actif, la DHA,

inhibe la synthèse protéique plasmodiale et bloque la réplication des acides nucléiques. Son mode d'action impliquerait des radicaux libres oxygénés grâce à l'effet oxydant du groupement époxy en présence de fer [91, 147]. L'activité est rapide et entraîne la lyse des parasites intracellulaires.

Le qinghaosu et ses dérivés sont actifs quel que soit le stade du cycle schizogonique, agissent sur les formes jeunes du parasite et inhibent le développement de formes mûres responsables de l'adhérence des érythrocytes parasités à des cellules non infectées (rosetting) ou à l'endothélium vasculaire (cytoadhérence) [91, 147]. Des études ont montré qu'ils avaient en outre une activité inhibitrice sur la gamétocytogenèse [31, 97, 108], contribuant ainsi à réduire la transmission du paludisme et par conséquent à limiter la propagation des souches résistantes de *P. falciparum*.

Après administration per os, l'artémisinine et ses dérivés ont une bonne absorption (plateaux plasmatiques atteints en 90 à 120 mn) mais leur biodisponibilité est faible [68, 83, 128]. Ils subissent, après prise orale, un important effet de premier passage hépatique où ils sont rapidement transformés en DHA de sorte que le métabolite est présent à des concentrations aussi élevées que la molécule mère [83, 141]. Bien que la DHA soit la plus active par rapport à la concentration molaire, chacune des molécules mères reste active à l'échelle nanomolaire atteignant des concentrations plasmatiques plus élevées que les concentrations minimales d'inhibition dans le plasma. Leur demi vie d'élimination est brève ; celle de l'artémether et de la DHA serait d'environ 1 à 2 h [10, 171]. Ils sont éliminés du corps dans la bile et l'urine.

Activité thérapeutique

Sur le plan clinique, l'artémisinine et ses dérivés soulagent rapidement et de façon durable les patients. La fièvre et les autres symptômes disparaissent généralement en 24 à 36 h. Le délai d'apyrexie chez les sujets souffrant de paludisme grave et traités à l'artémisinine est inférieur ou égal à celui des sujets traités par la quinine. Le taux de mortalité spécifique du paludisme grave est comparable à celui de la quinine mais la reprise de conscience en cas de coma est plus lente avec l'artémisinine et ses dérivés [69].

Sur le plan paraclinique, l'artémisinine et ses dérivés entraînent une clairance parasitaire plus rapide que la quinine et les autres antipaludéens. Ils ont un RRP de 10^3 - 10^5 contre 10 - 10^3 pour la quinine, la MQ ou la S-P et 10^2 - 10^4 pour les amino-4-quinoléines ou l'halofantrine [169]. Outre leur activité antiplasmodiale, le qinghaosu et ses dérivés agissent contre les différentes souches de schistosomes, *Pneumocystis carinii*, babesia et *Toxoplasma*

gondii ; récemment une importante activité contre le virus cytomégale a été rapportée [68, 86].

Résistance

Quelques cas isolés de sensibilité diminuée *in vitro* à l'artéméter [36, 122] ou à l'AS [36, 121] ont été constatés.

In vitro, l'artémisinine et la MQ sont synergiques et un degré notable de résistance croisée entre elles y a été observée [30, 46, 91].

Effets secondaires

Le qinghaosu et ses dérivés sont remarquablement bien tolérés. Des études cliniques prospectives ayant porté sur plus de 10 000 sujets et l'utilisation de ces nouveaux médicaments chez plusieurs millions de malades n'ont pas rapporté d'effets secondaires majeurs. Toutefois, quelques effets secondaires mineurs probablement davantage imputables à la malaria qu'à ces molécules sont rapportés. Les plus couramment observés sont les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, les céphalées, la diarrhée et les acouphènes. On note également une augmentation discrète et passagère des transaminases, une baisse du taux de réticulocytes et une légère baisse de la fréquence sinusale [128, 174].

Toxicité

En 1994, une étude évoquait une neurotoxicité au niveau du tronc cérébral chez des animaux (rat, chien et singe rhésus), suite à l'administration parentérale de fortes doses d'artéméter [23, 24]. Cependant, des études ultérieurement menées n'ont pu confirmer cette assertion [148, 149]. Une étude menée en 1998 au Viet Nam n'a pas retrouvé de modification de la capacité auditive chez les enfants et les adultes traités par l'artémisinine, de même que d'autres études qui n'ont révélé aucune anomalie neurologique liée à l'artémisinine et à ses dérivés [125, 182]. Et Dayan [37], après analyse, conclut que la neurotoxicité de ces molécules ne mérite plus d'être mentionnée.

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction indésirable avec d'autres substances médicamenteuses n'a été rapportée. Cependant, il existerait théoriquement un risque d'interaction pharmacodynamique avec la desféroxamine qui diminuerait l'activité de ces antipaludéens. Par contre, l'activité de plusieurs autres antipaludéens, administrés simultanément, augmente après un traitement

initial à base d'artéméther ou d'AS, d'où la possibilité d'administrer en intramusculaire l'artéméther à un patient qui ne réagit pas à une dose élevée de quinine [68].

Présentation

Formes orales

L'AS est commercialisée sous forme de comprimé sécable sous les noms :

ARINATE[®] : comprimés de 100 mg et de 50 mg.

ARSUMAX[®] : comprimé dosé à 50 mg.

PLASMOTRIM[®] : comprimé dosé à 200 mg.

Seul l'artéméther est disponible sous forme de poudre pour suspension buvable, commercialisé sous le nom de ARTESIANE[®]

Solution injectable

L'artéméther administré par voie intramusculaire est commercialisé sous les noms PALUTHER[®], ARTENAM[®] et ARTESIANE[®]. Il s'agit d'ampoules dosées à 20 ou 80 mg d'artéméther.

Formes rectales

Les suppositoires d'AS dosés à 50 ou 200 mg sont commercialisés sous le nom PLASMOTRIM[®].

Les supposgels d'artéméther dosés à 40 mg sont commercialisés sous le nom ARTESIANE[®].

Posologies et indications thérapeutiques de l'artémisinine et ses dérivés

L'artémisinine et ses dérivés sont indiqués dans la prise en charge du paludisme simple ou compliqué à *P. falciparum* chloroquino-résistant voire multirésistant. Ils ne doivent pas être utilisés dans le cadre d'une chimioprophylaxie, ni dans la prise en charge du paludisme simple à *P. malariae*, *P. vivax* et *P. ovale* chloroquino-sensibles.

Dans la prise en charge du paludisme simple, on peut utiliser par voie orale :

- l'artémisinine à la dose initiale de 20 mg/kg le premier jour, suivi d'une dose d'entretien de 10 mg/kg/jour pendant 6 jours ;
- l'AS est administrée à raison de 4 mg/kg le premier jour et de 2 mg/kg/jour les 4 jours suivants ;
- l'artéméther est administré aux mêmes posologies que l'AS.

En cas de paludisme grave :

- l'artéméter est administré par voie intramusculaire à une dose de charge de 3,2 mg/kg le premier jour, suivi d'une dose d'entretien de 1,6 mg/kg/jour jusqu'à ce que le relais par la voie orale soit possible [91]. Les supposables d'artéméter sont administrés à la dose de 4 mg/kg/jour les 2 premiers jours puis le relais est pris par la voie orale.

III.8.1.2.1.5 Antimétabolites

Ils sont subdivisés en deux groupes : le groupe des antifoliques et celui des antifoliniques

- **Antifoliques**

Il s'agit des sulfones (sulfadoxine) et des sulfamides. Ils agissent en inhibant la dihydroptéroate synthétase qui produit l'acide folique. Modérément actifs sur les schizontes érythrocytaires, leur rôle réside essentiellement dans la potentialisation des antifoliniques.

- **Antifoliniques**

Il s'agit des biguanides (proguanil) et des diaminopyrimidines (pyriméthamine et triméthoprime), inhibiteurs de la réductase de l'acide dihydrofolique. Ils sont actifs sur les stades préérythrocytaires et altèrent la gamogonie chez l'anophèle diminuant ainsi la transmission.

La résistance à l'association S-P, principal substitut de la CQ, est très répandue en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud .

La sulfadoxine et la pyriméthamine sont administrées respectivement aux doses de 25 mg/kg et de 1,25 mg/kg en une prise unique.

III.8.1.2.1.6 Antibiotiques

Certains antibiotiques comme les cyclines (doxycycline et tétracycline), les macrolides (érythromycine, azythromycine et clindamycine), la ciprofloxacine et la rifampicine ont une efficacité antiplasmodiale. Ils sont utilisés en chimioprophylaxie ou en complément de traitement (quinine). On ne leur connaît pas encore de résistance [91, 147].

III.8.1.2.2 Gamétocytocides

Ce sont des amino-8-quinoléines (rhodoquine, primaquine et pamaquine). Ils ont une activité antiplasmodiale par inhibition de la transformation des gamétocytes du sang humain en gamètes chez le moustique, mécanisme qui bloque la transmission de l'espèce plasmodiale. En outre, ils ont une activité sur les formes exoérythrocytaires tissulaires de *P. vivax* et de *P. ovale*. Cependant, ce sont des molécules douées d'une certaine toxicité, ce qui limite leur emploi.

III.8.1.2.3 Les combinaisons thérapeutiques

Le traitement du paludisme au moyen d'associations médicamenteuses est une stratégie dont l'intérêt potentiel permet d'en faire une option viable pour améliorer l'efficacité thérapeutique et retarder l'apparition et la sélection de parasites résistants [124, 166].

Le traitement combiné met à profit l'association synergique ou additive de deux médicaments ou davantage, afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance à chacun des constituants de l'association. Une thérapie combinée consiste donc en l'administration simultanée d'au moins deux schizonticides sanguins dont les modes d'action sont indépendants et les cibles biochimiques intraparasitaires différentes. 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 synergique 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 le paludisme. La S-P en constitue l'exemple [177].

On distingue deux grands groupes de combinaisons thérapeutiques, d'une part les associations sans artémisinine et d'autre part les associations à base d'artémisinine.

III.8.1.2.3.1 Les associations sans artémisinine

▪ Chloroquine plus sulfadoxine-pyriméthamine

Une étude réalisée en Ethiopie centrale [100] sur les avantages thérapeutiques possibles d'une combinaison de la CQ avec la S-P par rapport à la S-P seule, montrait que hormis la réduction de la fièvre qui était nettement plus importante avec l'association, les réponses cliniques et parasitologiques différaient peu entre les deux régimes de traitement. On a noté un taux de guérison clinique de 95,8% avec l'association CQ et S-P contre 92%

avec la monothérapie par la S-P. Les taux d'échecs parasitologiques ont été de 4,2% (RII) avec la combinaison et de 4% (RI et RII) avec la S-P seule.

De données disponibles, il ressort que l'association CQ plus S-P n'est pas significativement supérieure à la monothérapie par la S-P dans les régions où la résistance à la CQ est importante. Or, la chloroquino-résistance ne cesse de s'intensifier et de se propager en Afrique sub-saharienne notamment, ce qui fait de la combinaison CQ et S-P une option peu valable à long terme dans cette zone.

- **Amodiaquine plus sulfadoxine-pyriméthamine**

Dans les années 1980, deux études réalisées au Mozambique [41, 135] sur l'efficacité et l'innocuité comparée de l'association AQ plus S-P et de la monothérapie par l'AQ, notaient que le taux d'élimination des parasites à J28 était plutôt en faveur de l'association AQ plus S-P.

Un récent essai effectué en Ouganda [177], montrait un meilleur taux de guérison clinique et parasitologique avec l'association qu'avec la monothérapie par la S-P. Toutefois, le traitement combiné n'avait pas été plus efficace que l'AQ seule.

En 2001 à Dakar, au Sénégal [5], une étude comparative évaluant l'efficacité de l'association AQ plus S-P versus AQ versus S-P dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* aboutissait à des résultats comparables à ceux retrouvés en Ouganda. L'efficacité de la bithérapie était totale avec 100% de réponse clinique adéquate à J14, contre un taux d'échec de 3,8% avec l'AQ et de 7,4% avec la S-P. La clairance parasitaire était à J14 de l'ordre de 95,6% pour l'association AQ et S-P ; de 95% pour l'AQ seule.

- **Atovaquone plus proguanil (MALARONE®)**

Il s'agit d'une association extrêmement efficace contre *P. falciparum*, y compris les souches résistantes à la CQ et à la MQ, avec des taux de guérison de 94 à 100% [88, 89]. En revanche, son coût reste élevé, ce qui limite son utilisation à grande échelle.

- **Méfloquine plus sulfadoxine-pyriméthamine (FANSIMEF®)**

Cette association mettrait à profit l'activité additive de ces deux molécules et le fait que leur combinaison retarderait l'apparition d'une résistance chez le parasite [173]. Cependant, son utilisation en Thaïlande en première ligne pour traiter les infections non compliquées à *P. falciparum* a rapidement été confrontée à l'apparition d'une résistance à la MQ près de la frontière thaïlano-cambodgienne [107, 168]. En raison des réactions indésirables qu'elle peut provoquer, l'association MQ plus S-P, n'est plus recommandée

depuis 1990 pour un usage général dans le cadre des programmes de lutte contre le paludisme [177].

▪ **Quinine plus tétracycline ou doxycycline**

Dans les régions où la sensibilité de *P. falciparum* à la quinine est en baisse et où une cure de 7 jours ne permet pas la guérison totale, l'adjonction de la tétracycline dont l'action est relativement lente, permet d'obtenir un taux de guérison élevé [87]. Utilisée depuis la fin des années 1970, cette association présente cependant des contraintes majeures qui tiennent essentiellement à l'observance et à l'innocuité du traitement. En effet, l'observance est affectée par les effets secondaires de la quinine et le caractère fastidieux du schéma thérapeutique. Celui-ci nécessite une prise de quinine toutes les 8 h pendant 3 à 7 jours, plus de la tétracycline toutes les 6 h durant 7 jours.

La doxycycline a le même spectre d'activité que la tétracycline avec comme atouts une meilleure résorption, une meilleure stabilité, une meilleure solubilité et surtout une longue demi-vie qui permet une seule prise quotidienne. L'association quinine plus doxycycline est donc, sur le plan opérationnel, beaucoup plus avantageuse que la combinaison quinine et tétracycline. L'association quinine et doxycycline peut être recommandée en cas d'échec des traitements de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention, chez les malades encore capables de prendre leurs médicaments par voie orale. Toutefois, la tétracycline et la doxycycline restent contre-indiquées chez la femme enceinte, ou allaitante et chez l'enfant de moins de huit ans.

▪ **Fosmidomycine plus clindamycine**

La fosmidomycine est un nouvel antipaludique prometteur. Au Gabon, des études chez des sujets souffrant d'un paludisme simple à *P. falciparum* ont prouvé son excellente tolérance et son efficacité avec des régimes d'une durée de 4 jours. Un synergisme *in vitro* a été démontré pour l'association fosmidomycine et clindamycine contre *P. falciparum* multirésistant. Des essais cliniques menés, il ressort que la combinaison est bien tolérée et hautement efficace [21].

III.8.1.2.3.2 Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine

Les avantages des ACT tiennent aux propriétés et au mode d'action particulier de l'artémisinine, que sont :

- la réduction sensible et rapide de la biomasse parasitaire ;
- la disparition rapide des symptômes cliniques ;
- son efficacité contre *P. falciparum* polychimiorésistant ;

- la réduction de la charge gaméocytaire qui diminuerait du même coup la transmission d'allèles résistants.

En raison de leur très courte demi-vie, l'artémisinine et ses dérivés imposent en monothérapie un traitement de longue durée. Leur administration avec un antipaludique de plus longue demi-vie permet de réduire la durée du traitement tout en augmentant son efficacité et en réduisant la probabilité d'apparition d'une résistance à l'autre constituant de l'association. Les avantages du traitement combiné à base de l'artémisinine et de ses dérivés tiennent également à leur capacité à potentialiser les autres antipaludiques et au peu d'effets cliniques indésirables qu'ils provoquent.

Si l'artémisinine et ses dérivés ont tous été utilisés en association avec d'autres antipaludiques pour le traitement du paludisme, c'est surtout sur l'AS qu'on possède les données cliniques les mieux documentées [177].

▪ **Artésunate plus chloroquine**

Des essais cliniques randomisés, en double aveugle, avec groupe placebo, conduits au Burkina Faso, en Côte d'Ivoire et à Sao Tomé et Princes ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'association AS plus CQ. Ils ont permis de montrer que si l'association a été bien tolérée, sans provoquer de réaction indésirable, son efficacité par contre s'est révélée sous optimale avec un taux de guérison parasitologique de moins de 85% à J14 [177].

Une autre étude réalisée en Guinée-Bissau sur l'effet d'une médication concomitante et séquentielle avec l'AS et la CQ indiquait que l'AS (8 mg/kg en trois jours) et la CQ (25 mg/kg en trois jours) aux doses étudiées ne sont ni synergiques, ni antagonistes *in vivo* et que le résultat de leur combinaison est similaire à celui de la monothérapie à la CQ, indépendamment d'une administration concomitante ou séquentielle [80].

La combinaison de l'AS avec la CQ ne peut être au vu de ces résultats, une option valable dans les régions où existe déjà une résistance de *P. falciparum* à la CQ.

▪ **Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine**

En Tanzanie, sur trois sites, une étude portant sur l'évaluation de l'efficacité comparée de la S-P seule avec la S-P associée à l'AS, notait de faibles taux d'échec dans toutes les zones d'étude à l'exception d'une où la sensibilité du parasite à la S-P avait diminué [90].

La combinaison de l'AS avec la S-P ne peut donc être une option thérapeutique viable dans l'avenir que dans les zones où l'efficacité de la S-P n'est pas encore compromise par la résistance des parasites.

- **Artésunate plus méfloquine**

Utilisée depuis de nombreuses années dans certaines régions de la Thaïlande, elle est devenue le traitement de première intention dans plusieurs régions de l'Asie du Sud-Est [176, 182].

- **Artésunate plus amodiaquine**

Cette combinaison a fait la preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance. Cependant, cette efficacité coïncide avec le faible niveau de résistance à l'AQ.

De nombreuses autres combinaisons à base d'artémisinine ou d'un de ses dérivés sont en étude, il s'agit de :

- Pipéraquline-dihydroartémisinine-triméthoprime (ARTECOM[®]),
- ARTECOM[®] plus primaquine,
- Pyronaridine plus artésunate,
- Naphtoquine plus dihydroartémisinine,
- Chlorproguanil-dapsone plus artésunate (CDA[®], Lapdap plus[®]).

III.8.1.3 Indications thérapeutiques

Le choix d'un antipaludique repose essentiellement sur la sensibilité des souches plasmodiales en cause, le degré de gravité de la maladie, le terrain et la tolérance de la molécule.

III.8.1.3.1 Paludisme simple

Le traitement du paludisme simple en l'absence de toute intolérance digestive, se fait par voie orale. Pour cela, la CQ est utilisée en 1^{ère} intention, elle sera remplacée par l'AQ en cas d'intolérance.

Le traitement de 2^{ème} ligne est constitué par l'association S-P.

En 3^{ème} intention, viennent la quinine en per os, l'halofantrine, la MQ, les dérivés de l'artémisinine et les combinaisons thérapeutiques.

Au Burkina Faso, la prise en charge du paludisme a été codifiée par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) qui a élaboré en 1991 le plan national de lutte contre le paludisme rapporté dans la *figure 4*.

III.8.1.3.2 Paludisme grave

Sa prise en charge repose sur l'utilisation par voie parentérale ou intrarectale de la quinine, de l'artéméther ou de l'AS. A ce traitement étiologique doit être associé un traitement symptomatique.

III.8.1.3.3 Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Son traitement fait appel à la CQ qui est administrée à la dose orale de 5 mg/kg en prise unique de même qu'aux dérivés de l'artémisinine. La quinine est formellement contre-indiquée devant ce tableau clinique.

III.8.1.3.4 Paludisme viscéral évolutif

Son traitement repose sur la CQ administrée par voie orale à la dose de 5 mg/kg/ jour pendant dix jours, suivie d'une dose de 2 mg/kg/ jour pendant trois mois. Ce tableau constitue une contre-indication à l'administration de la quinine.

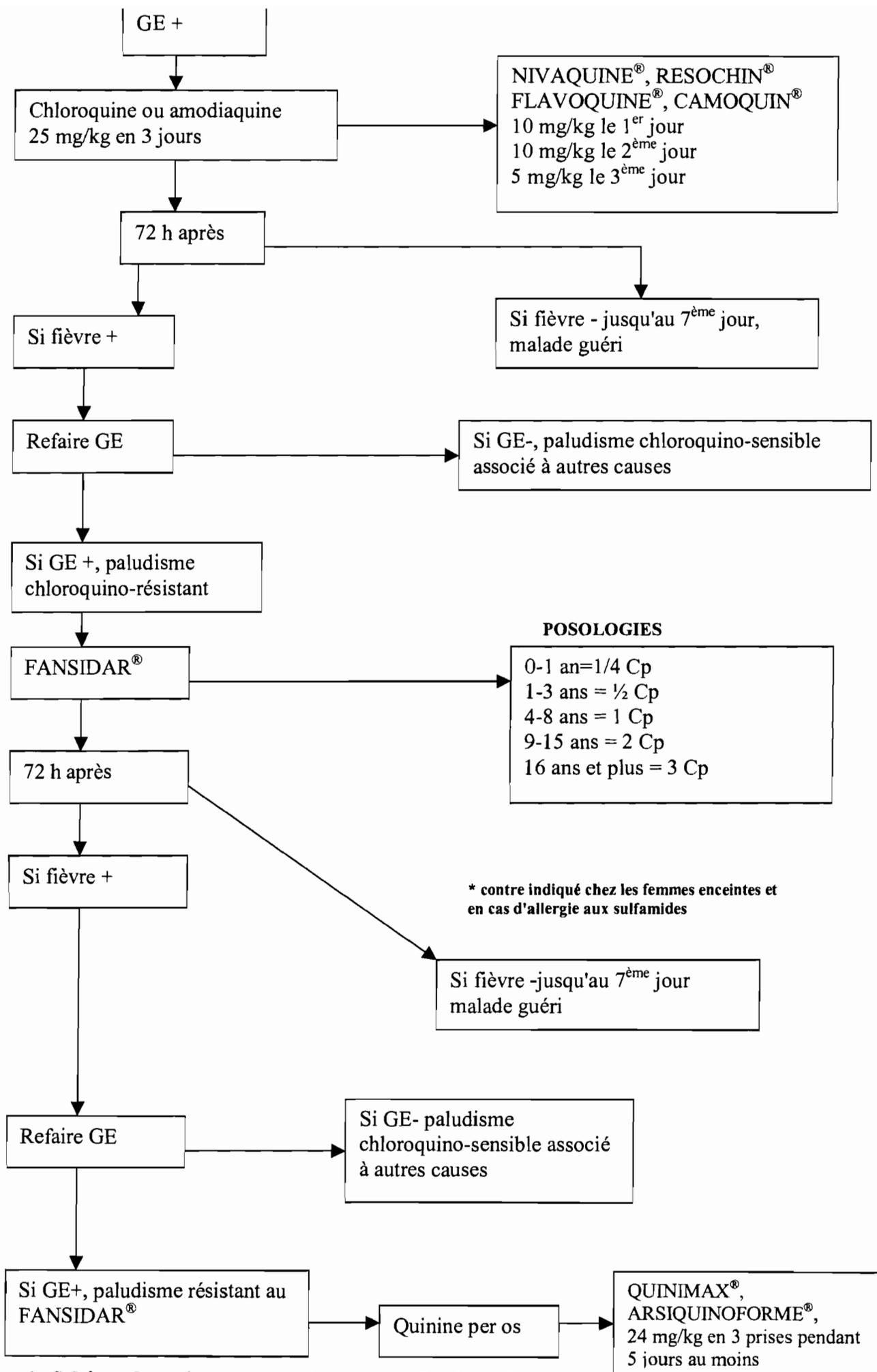


Figure 4 : Schéma du traitement du paludisme au Burkina Faso

III.8.2 Prophylaxie antipalustre

Son objectif principal est d'éviter les formes graves qui peuvent aboutir à la mort [85].

Elle comporte trois volets que sont la protection antivectorielle, la chimioprophylaxie et le traitement présomptif.

III.8.2.1 Protection antivectorielle

Premier barrage de la prophylaxie antipalustre, elle vise à limiter le contact Homme-vecteur et est basée sur :

- l'usage systématique de moustiquaires imprégnées ou non d'insecticides rémanents (perméthrine, deltaméthrine) ;
- l'application sur les parties découvertes du corps de répulsifs en lotion ou en crème ;
- la protection des ouvertures des habitats par des rideaux imprégnés d'insecticides ou par de fins grillages ;
- l'utilisation intra domiciliaire d'insecticide (pyréthrines : Yotox, organo-phosphorés : malathion, organochlorés : DDT) ;
- la lutte antilarvaire par l'assainissement du cadre de vie, l'emploi de larvicide chimique ou biologique.

III.8.2.2 Chimioprophylaxie

Elle n'empêche pas l'infestation et ne jouit pas non plus d'une efficacité absolue.

Elle est indiquée chez l'expatrié non immun effectuant un voyage dans une zone de transmission palustre. En zone d'endémie palustre, elle est recommandée chez la femme enceinte et va consister en l'administration de 300 mg de CQ par semaine durant toute la grossesse ou en un traitement présomptif intermittent à base de S-P (3 comprimés de S-P en une prise en début de 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse). La chimioprophylaxie est déconseillée chez le jeune enfant de 0 à 5 ans en zone endémique car ne ferait que retarder l'acquisition de l'immunité. Cependant, en zone de transmission saisonnière, elle est praticable pendant la période de transmission maximale chez le jeune enfant.

Les autres molécules utilisées en chimioprophylaxie sont l'AQ, la MQ et les antibiotiques (doxycycline).

III.8.2.3 Traitement présomptif

Il consiste, faute de pouvoir toujours confirmer le paludisme par des examens paracliniques, à instituer un traitement antipaludique efficace devant toute fièvre surtout chez la femme enceinte et l'enfant en zone d'endémie et aussi chez le sujet non immun.

III.9 CHIMIORESISTANCE

III.9.1 Définition

Selon l'OMS, la chimiorésistance 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».

Le paludisme polychimiorésistant observé avec *P. falciparum* désigne une résistance à plusieurs antipaludiques.

Le 1^{er} cas de chimiorésistance a été observé en 1910 au Brésil, il concernait une souche de *P. falciparum* résistante à la quinine [3].

La chloroquino-résistance, elle, est apparue pour la 1^{ère} fois en Colombie en 1960. Elle s'est par la suite étendue à l'Afrique de l'Est en 1978, l'Afrique Centrale en 1983 puis l'Afrique de l'Ouest en 1986 [56]. Elle n'a été rapportée au Burkina Faso qu'en 1988 [63, 65].

Le *tableau V* donne la répartition mondiale de la chloroquino-résistance.

Tableau V: Répartition des zones de résistance de *P. falciparum* [3]

CONTINENT	PAYS DU GROUPE 1	PAYS DU GROUPE 2	PAYS DU GROUPE 3
AFRIQUE	Cap Vert, Egypte, Libye, Algérie**, Maroc**, Iles Maurice**.	Afrique du Sud (Transvaal, Natal), Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Libéria, Madagascar, Mali, Mauritanie, Namibie, Niger, Sénégal, Sierra-Léone, Somalie.	Angola, Bénin, Botswana, Burundi, Cameroun, Comores, Congo, Congo R D, Djibouti, Erythrée, Ethiopie, Gabon, Guinée –équatoriale, Kenya, Malawi, Mayotte, Nigeria, Mozambique, Ouganda, Rwanda, République Centrafricaine, Togo, Soudan, Sao Tomé, Swaziland, Tanzanie, Zambie, Zimbabwe.
AMERIQUE	Argentine*(Nord), Belize, Bolivie (sauf Amazonie), Costa Rica*, Guatemala*, Haïti, Honduras*, Mexique, Nicaragua*, Paraguay* (Est), Pérou*(sauf Amazonie), République dominicaine, Panama*, El Salvador*.	Colombie (sauf Amazonie), Equateur.	Amazonie , Bolivie (Amazonie), Brésil (Amazonie), Colombie (Amazonie), Guyana, Guyane française (fleuve), Pérou (Amazonie), Surinam, Vénézuéla (Amazonie).
ASIE	Azerbaïdjan, Chine (Nord-Est), Corée du Sud, Tadjikistan, Thaïlande (Sud).	Afghanistan, Bhoutan, Inde, Indonésie (Sauf Irian jaya), Malaisie, Népal, Pakistan, Philippines, Sri-Lanka.	Bangladesh, Cambodge, Chine (Yunnan, Hainan), Laos, Thaïlande (zones forestières), Nord Vietnam.
MOYEN-ORIENT	Iran (sauf Sud-Est), Iraq*, Turquie (partie asiatique), Syrie*.	Arabie Saoudite (Ouest), Emirats arabes unis, Ira (Sud-Est), Oman, Yémen.	
OCEANIE			Iles Salomon, Indonésie (Irian jaya), Papouasie Nouvelle-Guinée, Vanuatu.
EUROPE	Arménie*.		

GROUPE 1 : absence de *P. falciparum* ou pas de chloroquino-résistance rapportée.

GROUPE 2 : chloroquino-résistance présente.

GROUPE 3 : prévalence élevée de la chloroquino-résistance et multirésistance.

* Pays où sévit essentiellement *P. vivax*.

** Chimio prophylaxie facultative même pour des séjours supérieurs à 8 jours.

III.9.2 Origine et mécanisme de propagation de la chimiorésistance

L'apparition d'une pharmacorésistance est attribuable à :

- la sélection, sous la pression d'un médicament, de mutants résistants, qu'il s'agisse de traitement prophylactique ou curatif ;
- la recombinaison génétique qui peut modifier le degré de pharmacosensibilité (les souches chloroquino-résistantes de *P. falciparum* peuvent éclipser les souches pharmacosensibles) ;
- la communauté du mode d'action de certains médicaments qui fait qu'une fois apparue pour un médicament donné, la pharmacorésistance peut s'étendre aux autres antipaludiques de la même famille [70] ;
- la migration des populations humaines et/ou anophéliennes vers les zones où la pharmacorésistance est absente ;
- au niveau élevé de la transmission ;
- au degré d'immunité de la population, la résistance apparaît d'abord et toujours chez les sujets dont le degré d'immunité est bas.

III.9.3 Méthodes d'étude

L'évaluation de la pharmacorésistance se fait grâce à deux méthodes : l'étude *in vitro* et l'étude *in vivo*.

III.9.3.1 Etude *in vitro*

La sensibilité du parasite est testée dans des plaques de cultures dont les puits contiennent des doses croissantes de l'antipaludique étudié et on détermine la concentration à partir de laquelle il y a inhibition de la maturation du parasite [115, 116].

L'étude *in vitro* fait appel aux tests optiques et isotopiques.

III.9.3.2 Etude *in vivo*

Face à l'émergence de la résistance à la CQ, différents systèmes de tests pour évaluer la réponse *in vivo* de *P. falciparum* aux médicaments ont été élaborés [181].

Les premiers tests, conçus principalement pour évaluer la réponse parasitologique de *P. falciparum* dans les régions à transmission palustre faible à modérée, ne tenaient quasiment pas compte de la réponse clinique aux médicaments, ni à l'immunité du patient. Pour pallier ces insuffisances, un nouveau protocole destiné aux régions à transmission palustre intense, sera élaboré en 1996 par l'OMS. Cependant, il est apparu que dans de larges zones d'Asie, d'Amérique et d'Afrique tropicale, la transmission du paludisme est soit faible,

soit fortement cyclique avec des variations de type épidémique et que l'immunité y était généralement faible. La nécessité d'élaborer un autre protocole adapté pour les régions où l'endémie est faible ou modérée et qui tiendrait toujours compte à la fois des réponses parasitologiques et cliniques s'imposait. C'est ainsi qu'en 2002, un protocole adapté à la fois aux régions à transmission intense et aux zones à transmission faible à modérée était adopté.

Les réponses *in vivo* au traitement antipaludique sont résumées dans le *tableau VI*.

Tableau VI : Classification des réponses au traitement

REGION DE TRANSMISSION INTENSE

REGION DE TRANSMISSION FAIBLE A MODEREE

Echec thérapeutique précoce (ETP)

ETP

- Apparition de signes de danger ou de paludisme grave au jour 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie
- Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire
- Parasitémie au jour 3 et température axillaire $\leq 37,5^{\circ}C$
- Parasitémie au jour 3 dépassant d'au moins 25% celle du jour 0.

ETP

- Apparition de signes de danger ou de paludisme grave au jour 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie
- Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température axillaire
- Parasitémie au jours 3 et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}C$
- Parasitémie au jour 3 dépassant d'au moins 25% celle du jour 0.

Echec thérapeutique tardif (ETT)

Echec clinique tardif

- Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce.
- Présence d'une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}C$ un jour quelconque entre le jour 4 et le jour 14, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce.

Echec clinique tardif

- Apparition de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3, en présence d'une parasitémie, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce.
- Présence d'une parasitémie et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}C$ (ou antécédent de fièvre) un jour quelconque entre le jour 4 et le jour 28, en l'absence préalable de tout échec thérapeutique précoce.

Echec parasitologique tardif

- Présence d'une parasitémie au jour 14 et température axillaire $< 37,5^{\circ}C$, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif

Echec parasitologique tardif

- Présence d'une parasitémie un jour quelconque entre le jour 7 et le jour 28 et température axillaire $< 37,5^{\circ}C$, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif.

Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA)

RCPA

- Absence de parasitémie au jour 14, quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif.

RCPA

- Absence de parasitémie au jour 28, quelle que soit la température axillaire, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif.

- Sensible : absence de parasite du sang périphérique de J4 à J14.
- Résistance de type RI précoce : absence de parasite à J3 avec réapparition à J7.
- Résistance de type RI tardif : absence de parasite à J3 et J7 avec réapparition à J14.
- Résistance de type RII : présence de parasite à J3 avec une densité inférieure ou égale à 25% de celle de J0, la parasitémie restant positive jusqu'à J7.
- Résistance de type RIII : parasitémie positive de J3 à J7 avec une densité supérieure à 25% de celle de J0.

III.10 PERSPECTIVES DANS LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME

Elles reposent sur:

- La mise au point d'un vaccin antipaludique [47, 79]. Toutefois, cette démarche reste confrontée à des difficultés majeures notamment l'existence de plusieurs espèces plasmodiales, de plusieurs stades de développement du plasmodium avec chacun sa mosaïque d'antigènes et de différents mécanismes d'évasion immunitaire du parasite. Par ailleurs, le caractère non prédictif des modèles animaux et le manque d'intérêt industriel compliquent davantage la situation. Néanmoins, l'espoir reste permis car il existe également des arguments qui plaident pour la faisabilité d'un vaccin antipaludique. Les cibles du vaccin antipaludique peuvent se situer au stade exoérythrocytaire, au stade sanguin asexué ou au stade sexué.
 - Les vaccins anti-stades exoérythrocytaires visent à neutraliser les sporozoïtes lors de leur inoculation ou à la phase hépatique. Ils sont destinés aux enfants des zones endémiques et aux résidents non immuns des zones à faible transmission. Un vaccin de ce type, le RTS, S/ASO2, contenant l'antigène HBs fait l'objet d'essais cliniques au Mozambique. Il confère une protection de courte durée contre une épreuve avec des sporozoïtes (30% à 80% de protection) et chez les adultes vivants en zone d'endémie (Gambie). D'autres antigènes comme la CSP, LSA1, PfExp1, STARP, SALSA et TRAP/SSP2 sont inclus dans des vaccins en cours de développement.
 - Les vaccins ciblant le stade sanguin asexué, visent à empêcher le mérozoïte de pénétrer ou de se développer dans le globule rouge. Les récipiendaires seraient les enfants résidant dans les zones endémiques. Ces vaccins sont de plusieurs types. L'antigène MSA1, obtenu par génie génétique et par synthèse, a un bon pouvoir immunogène chez les rongeurs, mais les essais chez les primates sont actuellement décevants. La fraction MSA2 semble plus prometteuse.

D'autres antigènes tels AMA1, CLURP, HRP-1, MSP2, MSRP3, RAP-2 RESA, SERA ou PEMP1 sont également expérimentés. Le vaccin Spf66, mis au point par le docteur Manuel PATTAROYO, associe trois antigènes du stade asexué du parasite. S'il s'est avéré très bien toléré, ce vaccin a été d'une efficacité sous optimale au vu des essais cliniques menés en Tanzanie, en Gambie et en Thaïlande.

- Les vaccins dirigés contre le stade sexué visent à prévenir la transmission par des anticorps pouvant bloquer le développement du parasite chez le moustique. Les bénéficiaires seraient les populations des zones de faible transmission. Les antigènes susceptibles d'entrer dans la composition de ces vaccins sont : Pfs230, pfs48/45, Pfo27/27, Pfs28, Pfs25 et Pfo16.
- Les connaissances actuelles sur la séquence du génome de *P. falciparum* et de *P. yoeli yoeli*, du génome d'*Anopheles gambiae*, du génome humain et de ceux des hôtes expérimentaux que sont le rat et la souris ouvrent une nouvelle ère dans la lutte contre le paludisme.
 - En effet, l'annotation du programme génétique de *P. falciparum* a permis d'assigner à près de 40% des gènes une fonction probable, de décrire dans ses grandes lignes le métabolisme du parasite, d'y repérer des voies métaboliques originales et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques [76]. Parmi les nouvelles molécules antipalustres, on peut citer le G25 et la fosmidomycine. Le G25, analogue de la choline, a prouvé son efficacité *in vivo* contre les plasmodiums murins : *P. chabaudi*, *P. vinckei petteri* et est encore plus efficace contre *P. falciparum* chez les singes avec des doses aussi petites que 0,003 mg/kg [157]. Il est plus actif sur les trophozoïtes et les schizontes et inhibe spécifiquement la biosynthèse des phospholipides. Selon de récentes études, les analogues de la choline s'accumulent sélectivement dans les hématies parasitées, ce qui explique leur puissance [164]. La fosmidomycine, antibiotique et herbicide, bloque une enzyme clé (la 1-déoxy-D-xylose-5-phosphate-réductoisomérase ou DOXP) du métabolisme du parasite [34].
 - La cartographie des microsatellites de *P. falciparum* qui a déjà permis de démontrer que l'extension de la résistance à la CQ était due à l'invasion des populations parasitaires par un allèle de résistance [185], pourrait en plus

permettre de comprendre les échanges génétiques et les flux génétiques favorisant la survie des parasites dans les différentes conditions de sélection sur le terrain.

- Le déchiffrement du génome humain et la carte fine des microsatellites qui en résulte, pourraient permettre d'identifier les gènes candidats de la susceptibilité génétique au paludisme, de même que les variants en cause [98].
- La production et la vulgarisation de moustiquaires bi-traitées pré-imprégnées pour venir à bout de la réticence des communautés vis à vis de la ré-imprégnation des moustiquaires et de la résistance des vecteurs aux pyréthrinoïdes [74].

REVUE DE LA LITTERATURE

IV REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LES ACT

IV.1 EN ASIE

La plupart des études réalisées sur l'association AS-MQ se sont déroulées en Asie, plus particulièrement en Thaïlande.

-A Chantaburi (Thaïlande), une étude sur l'efficacité comparée de la combinaison artéméther-méfloquine versus AS-MQ, dans la prise en charge du paludisme à *P. falciparum* multirésistant, a été réalisée par BUNNAG D. et coll. [25]. Elle a porté sur 99 patients de sexe masculin qui ont été répartis en 2 groupes A et B. Le groupe A reçut de l'artéméther : 150 et 100 mg plus de la MQ : 750 et 500 mg et le groupe B reçut de l'AS : 150 et 100 mg plus de la MQ : 750 et 500 mg. Les 2 doses de médicament ont été administrées à 24 h d'intervalle. Des examens cliniques et paracliniques furent pratiqués les jours 1, 2, 7, 14, 21, 28, 35 et 42. Dans les 48 premières heures, l'hyperthermie avait disparu chez 100% des patients du groupe A, contre 91,8% chez ceux du groupe B ; tous les patients du groupe A avaient une parasitémie nulle contre 96% des malades du groupe B. Le taux de guérison a été de 100% dans les deux groupes et aucun effet secondaire majeur n'a été observé.

- Un essai clinique randomisé, en double aveugle, a été conduit de Mars à Juillet 2001 par KRUDSOOD S. et coll. [82] chez 204 enfants et adultes thaïlandais, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'AS et de la MQ administrées simultanément pendant 3 jours, comparativement à leurs effets thérapeutiques lorsqu'elles sont administrées de manière séquentielle. Les patients ont donc été répartis dans 2 groupes avec des régimes de traitement différents et chaque groupe a été subdivisé en 3 sous-groupes selon le poids des malades : 25-35 kg, 36-50 kg et plus de 50 kg. Le groupe A reçut de l'AS à la dose de 4-5 mg/kg plus de la MQ à une dose totale de 25 mg/kg, soit environ 8,5 mg/kg/jour ; les 2 médicaments ont été administrés simultanément. Le groupe B reçut également l'AS à la dose de 4-5 mg/kg et une dose totale de MQ de 25 mg/kg mais leur administration se fit de manière séquentielle : pas de MQ le 1^{er} jour, 15 mg/kg le 2^{ème} jour puis 10 mg/kg le 3^{ème} jour. Le suivi des patients se fit pendant 28 jours. Les deux régimes de traitement ont été hautement efficaces, sans différence significative. Les taux de guérison aux jours 14 et 28 ont été de 100% dans le groupe A. Dans le groupe B, ces taux ont été également de 100%, excepté pour le sous-groupe des 36-50 kg où ils ont été de 96,7%. Le temps de clairance parasitaire a été de 44 h et 48 h pour les groupes A et B respectivement. Le temps de disparition de l'hyperthermie a été de 36 h dans le groupe A et de 31 h dans le groupe B.

Un seul effet majeur a été rapporté ; il s'agissait d'un choc hypovolémique dans le groupe B qui a bien évolué sous traitement. Les nausées et vomissements étaient de l'ordre de 4,9% dans les 2 groupes, les troubles nerveux étaient de l'ordre de 4,9% dans le groupe A contre 8,8% dans le groupe B.

IV.2 EN AFRIQUE

IV.2.1 En Côte d'Ivoire

Une étude multicentrique en double aveugle, menée en Côte d'Ivoire par KONE M. et coll. [81] sur 104 patients adultes et enfants ayant un poids corporel entre 30 et 55 kg, a évalué l'efficacité et la sécurité d'une simple posologie de 3 jours à l'AS-MQ en Afrique.

Des patients qui souffraient de paludisme simple à *P. falciparum* ont été répartis en 2 groupes de traitement. Le groupe A reçut simultanément une fois par jour pendant 3 jours, 200 mg d'AS et 250 mg de MQ. Le groupe B reçut 200 mg d'AS par jour et 750 mg de dose totale de MQ donnés séquentiellement (pas de MQ le 1^{er} jour, 250 mg le 2^{ème} jour et 500 mg le 3^{ème} jour) pendant trois jours. Les caractéristiques démographiques et de ligne de base étaient comparables entre les 2 groupes. Le taux de guérison a été de 100% dans le groupe A, sans recrudescence au 28^{ème} jour et de 98% dans le groupe B. Les temps moyens jusqu'à la disparition de l'hyperthermie et l'élimination des parasites étaient similaires entre les deux groupes : 32 h dans le groupe A contre 26 h dans le groupe B pour ce qui est de l'apyrexie et groupe A : 45 h contre groupe B : 58 h pour l'élimination des parasites. La tolérance a été bonne dans les 2 groupes. L'incidence des vomissements a été de 3,8% dans le groupe A contre 19,2% dans le groupe B. La conclusion de cette étude a été que l'administration concomitante pendant trois jours d'AS à 200 mg/jour et de MQ à 250 mg/jour, offre une posologie de doses pratique hautement efficace et bien tolérée.

IV.2.2 Au Burkina Faso

En 2001, Barennes et coll. [8] ont conduit un essai clinique sur l'AQ et l'AS en monothérapie et sur la combinaison AQ-AS dans la prise en charge du paludisme simple à *P. falciparum* chez 87 enfants âgés de 1 à 15 ans. Parmi ces enfants, 27 ont reçu l'AQ seule, le même effectif a reçu l'AS seule et 33 d'entre eux ont été traités avec la combinaison AS-AQ. Les observations suivantes ont été faites :

- l'AQ seule reste efficace, avec un taux de guérison à J21 de 96% ;
- la combinaison AS-AQ est sûre, elle entraîne un soulagement rapide des symptômes ; les clairances thermiques et parasitaires étaient respectivement de 1,19 et 1,13 jours,

sans recrudescence parasitaire. De plus, la combinaison s'est révélée bien tolérée ; toutefois, elle coûte 5 fois plus chère que la monothérapie à l'AQ.

IV.2.3 Au Gabon, au Kenya et au Sénégal

ADJUIK M. et coll. [1] ont conduit de 1999 à 2000 des essais cliniques sur la combinaison de l'AS avec l'AQ dans ces 3 pays, afin d'évaluer son efficacité, sa tolérance et son action sur la charge gaméocytaire comparativement aux effets de l'AQ seule. L'étude a été menée chez les enfants.

L'association a été plus efficace que la monothérapie au Gabon et au Kenya. Les taux de guérison à J14 étaient de 98% pour la combinaison AS-AQ contre 90% pour l'AQ seule au Gabon et de 91% pour l'AS-AQ contre 74% pour l'AS seule au Kenya. A J28, les taux de guérison avec la combinaison étaient respectivement de 85% et de 68% au Gabon et au Kenya. Au Sénégal par contre, l'efficacité de ces 2 régimes de traitement était équivalente. A J14, les taux de guérison étaient respectivement de 93 et 94% pour l'AS-AQ et l'AQ seule. A J28, le taux de guérison avec la combinaison était de 82%.

Les 2 schémas thérapeutiques ont été bien tolérés. Dans le groupe traité avec la combinaison, les effets indésirables surtout observés étaient les vomissements qui ont parfois nécessité une prise en charge médicamenteuse.

IV.2.4 En Tanzanie

Un essai clinique fut réalisé sur 260 enfants âgés de 1 à 5 ans souffrant de paludisme simple à *P. falciparum* [66]. L'étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance comparée de la combinaison artéméther-luméfántrine et de la chloroquine. Les taux de guérison obtenus avec la combinaison ont été de 94% à J7 et de 86,4% à J14. La tolérance fut bonne, aucun effet indésirable majeur n'a été notifié.

IV.3 EN AMERIQUE LATINE

IV.3.1 Au Pérou

Face à la résistance de *P. falciparum* à la CQ et à la S-P dans le bassin amazonien du Pérou, un essai clinique randomisé visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la MQ seule comparées à celles de l'association MQ-AS, fut réalisé en 2000 par MARQUINO W. et coll. [93], afin d'identifier un nouveau traitement de première ligne.

Au total, 98 patients âgés de 5 à 50 ans furent inclus dans l'étude et suivis pendant 28 jours. Ils ont été répartis en deux groupes : un groupe (47 patients) reçut la MQ seule à raison de 15 mg/kg en une prise orale unique et l'autre groupe (51 sujets) reçut de la MQ (15 mg/kg) plus de l'AS à la dose de 4 mg/kg/jour pendant trois jours. Les résultats suivants furent observés : la disparition des formes asexuées du parasite avait été significativement plus rapide dans le groupe traité par la combinaison que dans celui traité avec la monothérapie. Au jour 2, 27,6% des patients ayant reçu la MQ avaient une parasitémie négative contre 82,3% pour ceux qui avaient reçu la combinaison. A J3, ces taux passaient à 74,5% et 98% pour le groupe traité avec la MQ seule et celui traité par la combinaison respectivement. La proportion de malades avec des gamétocytes a été significativement plus basse avec la combinaison qu'avec la monothérapie, de J1 à J21. Au troisième jour, seuls 2,1% et 2% des patients avaient toujours une hyperthermie après traitement par la MQ et l'association MQ-AS respectivement. Aucun cas de recrudescence n'a été observé. A la faveur de ces résultats, l'association MQ-AS fut recommandée comme nouvelle première ligne de traitement dans la prise en charge du paludisme à *P. falciparum* dans la région amazonienne.

IV.3.2 Au Brésil

Une étude randomisée sur l'efficacité et la tolérance comparées de l'AS seule versus AS combinée avec la MQ dans le traitement du paludisme non compliqué, fut réalisée dans une région endémique de PARA (Brésil) par BDA S. C. et coll. [14]. Elle avait porté sur 153 patients répartis en trois groupes : le groupe I reçut 1 000 mg de MQ, le groupe II, 600 mg d'AS suivi de 500 mg de MQ et le groupe III, l'AS seule. Les groupes étaient homogènes du point de vue du sexe, de la densité parasitaire et de l'hyperthermie. Le temps de disparition de la parasitémie avait été plus court dans les groupes II et III respectivement, qui avaient reçu l'AS. Le temps de disparition de l'hyperthermie fut plus court après traitement avec la combinaison thérapeutique. Les effets secondaires différaient peu entre les différents groupes.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

V OBJECTIFS DE L'ETUDE

V.1 OBJECTIF GENERAL

Evaluer l'efficacité et la tolérance de ARTEQUIN[®]-600/750 dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* chez l'adulte à Bobo-Dioulasso.

V.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Déterminer la clairance parasitaire chez les patients traités.
- Déterminer la clairance thermique chez les patients fébriles.
- Evaluer les taux de guérison à J14 et à J28 chez les patients traités.
- Préciser la nature et la fréquence des effets indésirables cliniques survenus chez les patients.
- Identifier les modifications hématologiques, biochimiques et électrocardiographiques observées après l'administration de ARTEQUIN[®]-600/750.

METHODOLOGIE

VI METHODOLOGIE

VI.1 CADRE DE L'ETUDE

VI.1.1 Le Burkina Faso

Situé au cœur de l'Afrique occidentale, le Burkina Faso s'étend sur 274 200 km². Il a un relief peu marqué, la quasi totalité de son territoire étant occupé par une vaste pénéplaine. Soumis à l'alternance saisonnière de flux d'air humide de mousson et d'air sec, il appartient à l'aire climatique tropicale soudanienne avec deux saisons inégales : une saison sèche longue, d'Octobre à Avril et une saison hivernale courte, de Mai à Septembre. Trois zones climatiques s'y individualisent :

- une zone sud-soudanienne caractérisée par une pluviométrie annuelle moyenne de 1 000 à 1 300 mm, des températures extrêmes de 12 et 38°C et des forêts claires, voire des forêts de type équatorial guinéen ;
- une zone nord-soudanienne avec une pluviométrie annuelle moyenne de 650 à 1 000 mm, des températures extrêmes de 13 et 40°C et des savanes ;
- une zone sahélienne où la pluviométrie annuelle moyenne est inférieure à 650 mm, les températures oscillent entre 10 et 42°C et la végétation est composée de steppes arbustives et de brousse d'épineux.

Toutes ces conditions bioécologiques font du Burkina Faso un pays d'endémie palustre dans lequel on distingue 3 faciès épidémiologiques du paludisme calqués sur les zones climatiques. Ceux-ci sont illustrés par la *figure 5*.

ZONES DE TRANSMISSION DU PALUDISME AU BURKINA FASO

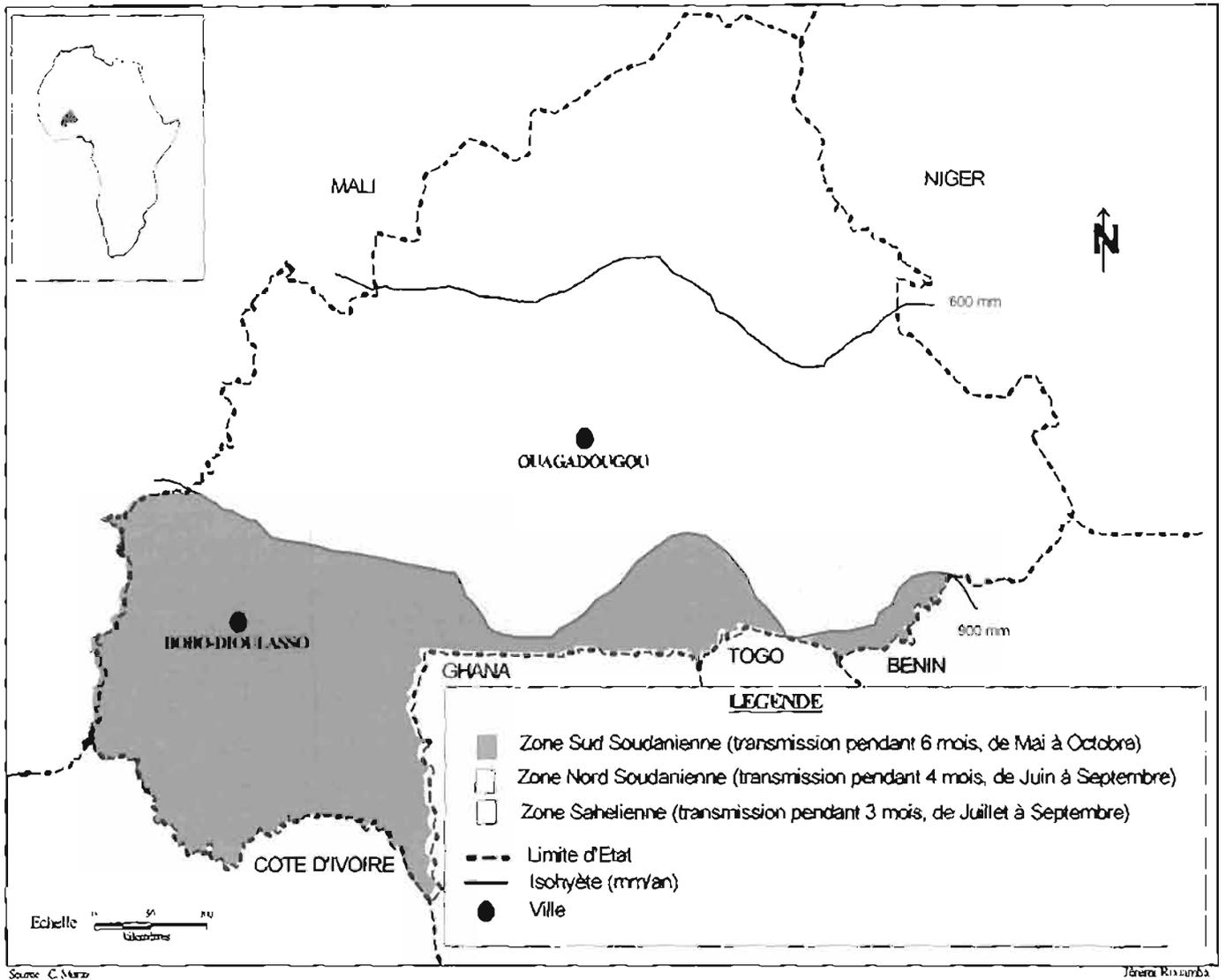


Figure 5 : Zones de transmission du paludisme au Burkina Faso

La malaria est, au Burkina Faso, l'une des premières causes de morbidité et de mortalité. Dans la zone sud-soudanienne par exemple, l'hyperthermie représente plus de 20% des consultations et le paludisme en est la cause dans 30 à 35% des cas. Ce taux peut atteindre 43% en saison pluvieuse et 76% en Octobre [11, 13, 16]. En 2001, le paludisme représentait 20,09% des pathologies, occupant la seconde place après les affections respiratoires aiguës [99]. Dans la frange d'âge des moins de 5 ans, il est responsable de 9,2% des décès [64].

Sur le plan parasitologique, *P. falciparum* est l'espèce plasmodiale la plus rencontrée, avec une fréquence variant de 95% [64] à 98,6% [54]. *P. malaria* et *P. ovale* sont respectivement responsables de 4,4 à 5,4% et de moins de 2% des infections palustres [77, 133].

ZONES DE TRANSMISSION DU PALUDISME AU BURKINA FASO

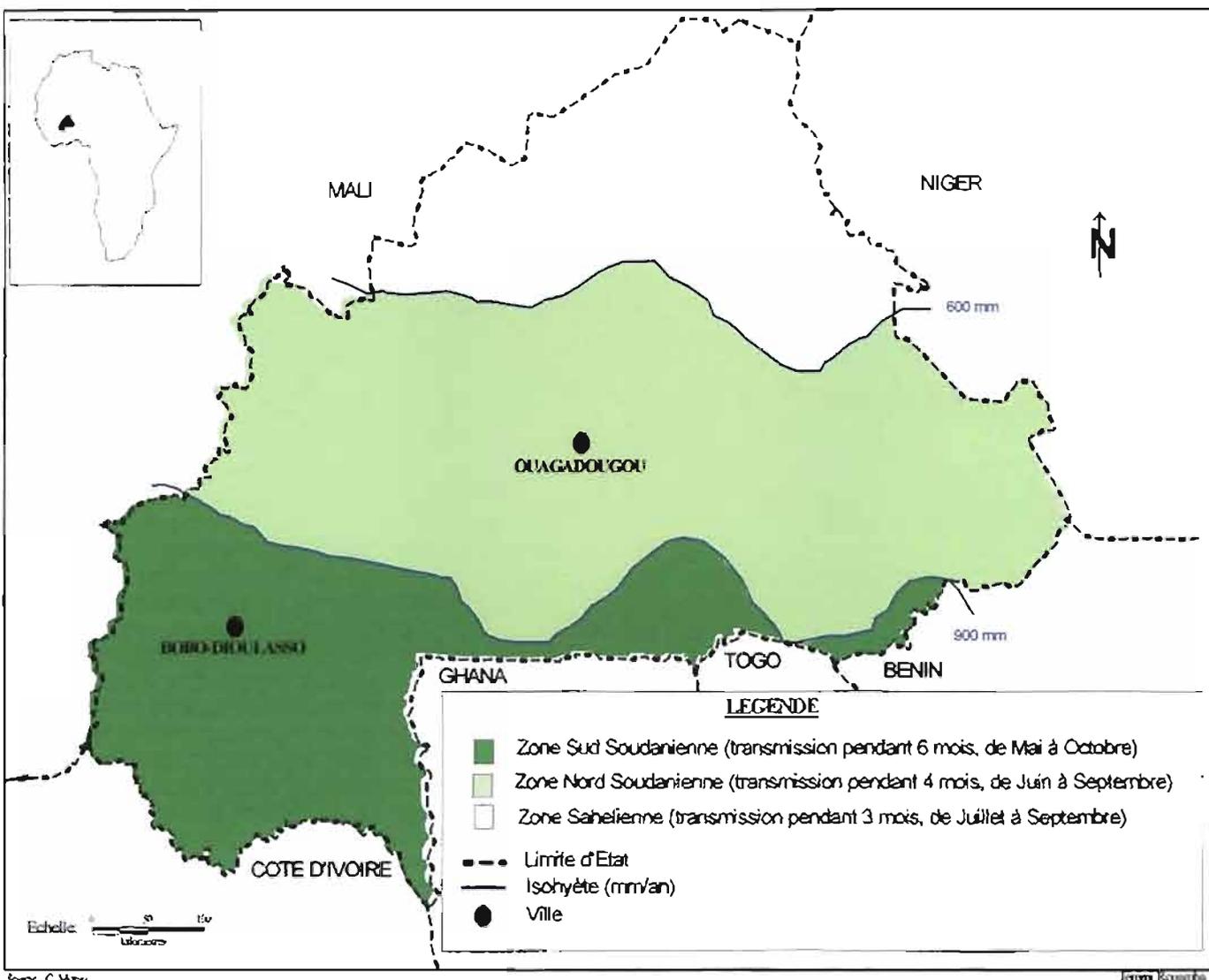


Figure 5 : Zones de transmission du paludisme au Burkina Faso

La malaria est, au Burkina Faso, l'une des premières causes de morbidité et de mortalité. Dans la zone sud-soudanienne par exemple, l'hyperthermie représente plus de 20% des consultations et le paludisme en est la cause dans 30 à 35% des cas. Ce taux peut atteindre 43% en saison pluvieuse et 76% en Octobre [11, 13, 16]. En 2001, le paludisme représentait 20,09% des pathologies, occupant la seconde place après les affections respiratoires aiguës [99]. Dans la frange d'âge des moins de 5 ans, il est responsable de 9,2% des décès [64].

Sur le plan parasitologique, *P. falciparum* est l'espèce plasmodiale la plus rencontrée, avec une fréquence variant de 95% [64] à 98,6% [54]. *P. malaria* et *P. ovale* sont respectivement responsables de 4,4 à 5,4% et de moins de 2% des infections palustres [77, 133].

Les principaux vecteurs sont *Anopheles gambiae*, *Anopheles funestus* et *Anopheles nili*.

La prise en charge du paludisme, au Burkina Faso, se fait suivant le schéma proposé par le PNL. Celui-ci recommande la CQ et l'AQ en 1^{ère} intention et la S-P en 2^{ème} intention. La quinine est réservée aux formes graves. Cependant, à l'instar des autres pays de l'Afrique sub-saharienne, le Burkina Faso se trouve confronté à la progression de la résistance de *P. falciparum* à la CQ et à la S-P. En effet, alors qu'il était de 0,7% en 1987 [12], le taux d'échec thérapeutique avec la CQ est passé à 45,4% en 2003 [113] pour l'ensemble du pays, avec toutefois de grandes disparités entre les régions. Ainsi, ce taux oscille entre 26,9% à Gaoua dans le sud-ouest et 63,3% à Nanoro dans le centre. Le taux de résistance à la S-P qui était de moins de 1% selon une étude conduite de 1998 à 2000 [144], est passé à 10% en 2003 [113].

VI.1.2 La ville de Bobo Dioulasso

Bobo-Dioulasso, ville située dans le sud-ouest du Burkina Faso, s'étend sur 16 672 km² et comptait environ 632 641 habitants en 2001. Elle est le chef-lieu de la province du Houet qui, avec les provinces du Tuy et du Kéné Dougou, constitue la région sanitaire des Hauts Bassins. Subdivisée sur le plan administratif en 25 secteurs, elle l'est sur le plan sanitaire en 2 districts sanitaires, celui du secteur 15 et celui du secteur 22. Le 2^{ème} Centre Hospitalier Universitaire (CHUSS) du pays y est installé.

Son climat est de type sud-soudanien, avec une pluviométrie annuelle moyenne de 1 000 à 1 300 mm et des températures extrêmes de 12 et 38°C. Ceci assure une transmission pérenne mais faible du paludisme avec une recrudescence en saison pluvieuse et au début de la saison sèche. A ces conditions bioclimatiques propices à la transmission de la malaria s'ajoutent :

- le faible niveau d'urbanisation de la ville (surtout les zones périphériques) et même si des caniveaux de drainage des eaux domestiques et pluviales existent, ceux-ci, à ciel ouvert, sont transformés en dépotoirs d'ordures, créant ainsi les conditions favorables au développement des anophèles ;
- le fait que la ville soit traversée par un cours d'eau, le marigot Houet, qui constitue un véritable gîte larvaire ;
- l'implantation de nombreuses unités industrielles dont les eaux usées sont mal évacuées.

Ainsi, dans les formations sanitaires de la ville, le paludisme est souvent la cause des accès fébriles et ceci dans des proportions variables selon la période de l'année. Ce taux atteint 52% aux mois d'Octobre et de Novembre [53]. Dans le service de Pédiatrie du CHUSS, 30% des hospitalisations sont dues à la malaria parmi lesquels on note un taux

de létalité de 15% [55]. *Anopheles gambiae* reste le vecteur majeur ; 92% de la transmission lui incombe [39]. *P. falciparum* est responsable de 96,35 à 98,5% des infestations [16].

Si la chloroquino-résistance y était de l'ordre de 0,7% en 1987 [12], ce taux est passé à 18% selon une étude menée de 1998 à 2000 [144], à 21,9% en 2002 pour atteindre 45,2% en 2003 [113]. Des études portant sur les autres antipaludiques ont abouti aux résultats suivants : concernant la quinine, après qu'une étude conduite en 1987 ait noté une absence de résistance *in vitro* sur 24 souches [84], une autre en 1999 faisait état de 2 échecs thérapeutiques sur 46 *in vivo*, soit un taux d'échec de 4,3%. Des résistances *in vitro*, de l'ordre de 2,2% et 2,0% respectivement en 1988 et 1989 ont été observées avec la MQ [63], mais en 2001 ce taux passait à 24,2% [103].

VI.1.3 Le Centre de Santé et de Promotion Sociale (CSPS) d'Hamdallaye

Le C.S.P.S. d'Hamdallaye, site de notre étude, a ouvert ses portes le 3 Février 1953 et applique, depuis 1994, l'initiative de Bamako. Situé au secteur N°1 de Bobo-Dioulasso, dans l'arrondissement de Konsa, il relève administrativement et techniquement du district sanitaire du secteur N°22. Son aire de santé est représentée par le secteur N°1, cependant les populations d'autres secteurs de la ville y consultent.

Sur le plan organisationnel, le C.S.P.S. comprend un dispensaire, une section Santé Maternelle et Infantile (SMI), un Centre de Récupération et d'Education Nutritionnelle (CREN), un dépôt pour les Médicaments Essentiels et Génériques (MEG), un magasin et un accueil caisse.

Du point de vue des ressources humaines, le C.S.P.S. emploie 4 infirmiers diplômés d'Etat, 2 infirmiers brevetés, 4 agents itinérants de santé, 5 accoucheuses auxiliaires, une fille de salle, 2 gérantes, 2 caissières, 1 gardien et 3 personnels de soutien.

Un bilan de l'état de santé de la population fait ressortir que le paludisme constitue l'affection la plus rencontrée. En effet, au compte de l'année 2002, il représentait 47,27% des diagnostics posés. Les enfants étaient touchés dans une proportion de 61% tandis que 39% des cas survenaient chez les adultes. En 2003, la malaria représentait 41,61% des affections; elle était survenue dans 58% des cas chez les enfants et dans 42% des cas chez les adultes.

VI.2 TYPE ET DUREE DE L'ETUDE

Il s'est agi d'une étude prospective et descriptive qui s'est étalée sur six mois et qui a couvert la période d'Octobre à Décembre 2002 et celle de Juillet à Novembre 2003.

VI.3 PATIENTS ET METHODE

Nous avons réalisé une étude *in vivo* sur la chimiorésistance dont le protocole est basé sur le test de 28 jours de l'OMS (2002) pour l'étude de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques. Les patients ont bénéficié d'examen cliniques et paracliniques à J0, J1, J2, J3, J7, J14, J21 et J28. La température corporelle a été prise au niveau auriculaire.

VI.3.1 Echantillonnage

La présente étude s'inscrit dans le cadre d'une étude multicentrique, ouverte et non comparative réalisée en Afrique de l'Ouest et qui devrait porter sur 50 patients par site d'étude. Nous avons inclus 53 patients. Les autres centres d'étude sont Abobo en Côte d'Ivoire où l'étude a porté également sur les sujets adultes d'au moins 55 kg (50 sujets), Agognivé au Togo et Pikine au Sénégal. Dans ces deux derniers centres, l'étude a concerné 50 enfants par site. Les enfants étaient âgés d'au moins 5 ans et avaient un poids corporel compris entre 15 et 30 kg.

VI.3.2 Population d'étude

Notre population d'étude était constituée par les sujets âgés d'au moins 15 ans venus en consultation curative au CSPA d'Hamdallaye.

VI.3.3 Sélection des patients

Les patients étaient d'abord reçus en consultation curative de routine et c'est seulement lorsque le diagnostic d'accès palustre simple était évoqué, qu'ils nous étaient adressés. Nous procédions à un examen clinique complet et si l'hypothèse diagnostique initiale était maintenue, nous réalisions alors une GE/FS. Lorsque la densité parasitaire retrouvée correspondait à celles exigées et qu'aucun critère d'exclusion n'avait encore été notifié, le patient était alors clairement informé de l'étude et son consentement sollicité.

VI.3.3.1 Critères d'inclusion

Sujet adulte ayant un poids corporel d'au moins 55 kg et :

- qui présente un ou plusieurs signes de paludisme simple à *P. falciparum* confirmé par une GE/FS positive,
- sans autre affection infectieuse évidente associée,
- avec une densité parasitaire de 1 000 à 250 000 parasites/ μ l,
- capable de prendre les médicaments par voie orale,
- et qui a donné son consentement.

VI.3.3.2 Critères d'exclusion

- Patient avec antécédent connu d'allergie aux dérivés de l'artémisinine et/ou à la méfloquine et/ou à des médicaments apparentés (quinine, quinidine).
- Patient ayant suivi un traitement antipaludique (y compris les antibiotiques actifs sur les plasmodiums) dans les deux semaines précédant le début de l'étude.
- Patient avec antécédents connus de troubles psychiatriques, de convulsions et/ou d'arythmie cardiaque.
- Patient ayant reçu des médicaments en cours d'investigation (non autorisés) dans les trente jours précédant le début de l'étude.
- Valeurs des tests hépatiques (ALAT et ASAT) plus de trois fois supérieures à la limite supérieure de la normale.
- Femme enceinte ou allaitante.

VI.3.3.3 Critères de retrait après inclusion

- Survenue d'un effet indésirable grave.
- Réponse thérapeutique non satisfaisante.
- Violation du protocole.
- Perdu de vue.
- Retrait du consentement.

VI.3.4 Traitement

VI.3.4.1 Le médicament de l'étude : ARTEQUIN®-600/750

- Composition : ARTEQUIN®-600/750 est une association synergique de deux antipaludiques majeurs : l'AS qui est un schizonticide à action rapide et un gamétocytocide, avec une demi-vie plasmatique d'environ 30 mn, et la MQ, schizonticide à action prolongée avec une demi-vie plasmatique de 21 jours, qui optimise l'action de l'AS.
- Présentation et dosage : ARTEQUIN®-600/750 est une association libre qui se présente sous un seul blister contenant les comprimés pour un traitement complet. Les doses quotidiennes qui sont identiques se composent d'un comprimé de 200 mg d'AS et d'un comprimé de 250 mg de MQ. Chaque dose journalière est identifiée par une couleur : rouge pour le 1^{er} jour, bleu pour le 2^{ème} jour et vert pour le 3^{ème} jour.

- Schéma thérapeutique : le traitement a consisté en l'administration quotidienne unique et simultanée d'un comprimé de 200 mg d'AS et d'un comprimé de 250 mg de MQ pendant 3 jours consécutifs. Chaque dose journalière a été prise sans être mâchée, avec une grande quantité d'eau. L'administration du traitement s'est faite sous la supervision directe des investigateurs.

Aux patients ayant vomi la dose du traitement dans la demi-heure qui a suivi son administration, une dose entière a été réadministrée. Si les vomissements étaient survenus entre 30 et 60 mn après la prise des comprimés, la moitié seulement de la dose était réadministrée. Au delà d'une heure après administration du traitement, aucune dose n'était réadministrée en cas de vomissements.

VI.3.4.2 Traitement concomitant

Tout traitement antérieur à la consultation, prescrit au patient pour des raisons médicales autres que le paludisme, a été maintenu. Cependant, une surveillance particulière devrait être faite lorsqu'il s'agissait de médicaments qui avaient un effet sur le système cardio-conducteur (antiarythmiques, antihistaminiques, antidépresseurs tricycliques et phénothiazines) qui, théoriquement, lorsqu'ils sont associés à la MQ, peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT.

Tout nouveau médicament (antipyrétiques, analgiques, antiémétiques et antibiotiques.) administré aux patients durant la période de l'étude a été notifié. Toutefois, nous avons évité autant que faire se peut d'utiliser les antibiotiques connus pour avoir une activité antiplasmodiale. L'halofantrine qui, utilisée après administration de MQ, entraîne un allongement potentiellement mortel de l'intervalle QT, a été déconseillée aux patients durant les deux mois qui suivaient la prise de la dernière dose de ARTEQUIN®-600/750.

VI.3.5 Suivi des patients

Les patients inclus dans l'étude ont été suivis pendant 28 jours selon le planning suivant :

- Suivi clinique : durant les trois premiers jours, une prise biquotidienne de la température auriculaire a été effectuée, ainsi qu'un interrogatoire à la recherche d'effet indésirable. La prise de la tension artérielle, du pouls et l'examen physique des appareils ont été effectués une fois par jour durant ces trois jours. Le bilan clinique a été fait également à J3, J7, J14, J21 et J28.

- Suivi parasitologique : la GE/FS a été réalisée deux fois par jour durant les trois premiers jours, jusqu'à obtention d'une parasitémie nulle après deux examens consécutifs, au quel cas elle n'a plus été faite qu'une fois par jour. Des examens parasitologiques de contrôle ont par la suite été réalisés à J3, J7, J14 et J28.
- L'ECG a été effectué à l'inclusion et à J3.
- Suivi biologique : des examens biologiques que sont la NFS, la créatininémie, la glycémie, la bilirubinémie totale, le dosage sanguin des phosphatases alcalines, de l'ALAT et de l'ASAT ont été réalisés à l'inclusion. Des examens de contrôle ont été effectués à J3. Le TIG et les confettis pour la PCR ont été faits à J0 et à J28.

Indépendamment de ce suivi standard, les patients devaient être examinés à tout autre moment si besoin en était.

Le planning du suivi des patients est résumé dans le *tableau VII*.

Tableau VII : Récapitulatif du suivi des patients

	Période de traitement			Période de suivi				
	Jour 0	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 7	Jour 14	Jour 21	Jour 28
Critères d'inclusion et d'exclusion	+							
Consentement éclairé	+							
Examen physique	+	+	+	+	+	+	+	+
GE/FS	+	+	+	+	+	+	+	+
ECG	+			+				
Bilan biologique	+			+				
Test de grossesse	+							+
PCR	+							+
Médicaments de l'étude	+	+	+					
Effets indésirables		+	+	+	+	+	+	+
Médicaments concomitants	±	±	±	±	±	±	±	±

- + : effectué
- ± : peut être effectué ou non

VI.3.6 Evaluations

VI.3.6.1 Evaluation de l'efficacité

Elle a été basée sur des critères cliniques (apyrexie et amendement des symptômes ayant motivé la consultation) et parasitologiques (négativation de la GE/FS). Les deux principaux paramètres utilisés étaient : la clairance thermique et la clairance parasitaire. Ils se définissent comme suit :

- la clairance thermique : correspond au temps écoulé entre la première prise du médicament (ARTEQUIN[®]-600/750) et le moment où la température corporelle (prise au niveau auriculaire) chute en dessous de 38°C et s'y maintient pendant au moins 24 h consécutives ;
- la clairance parasitaire est le temps écoulé entre la première administration du médicament et la première disparition totale et continue pendant au moins 24 h des formes asexuées du parasite.

Des paramètres secondaires d'efficacité ont également été évalués. Ce sont :

- le taux de guérison à J14 qui correspond à la proportion de patients pour lesquels une élimination de la parasitémie asexuée est obtenue dans les 7 jours suivant le début du traitement de l'étude, sans recrudescence durant les 14 jours suivants l'initiation du traitement ;
- le taux de guérison à J28 qui est la proportion de patients pour lesquels une élimination de la parasitémie asexuée est obtenue dans les 7 jours suivants le début du traitement de l'étude, sans recrudescence durant les 28 jours après ce début.

Nous avons également utilisé la classification de l'OMS (2002).

- L'ETP qui correspond à :
 - l'apparition de signes de danger ou de paludisme grave au jour 1, 2 ou 3, en présence d'une parasitémie ;
 - ou une parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, quelle que soit la température auriculaire ;
 - ou une parasitémie au jour 3 et température auriculaire supérieure ou égale à 38°C ;
 - une parasitémie au jour 3 dépassant d'au moins 25% celle du jour 0.
- L'ETT qui comprend l'échec clinique tardif et l'échec parasitologique tardif.
 - Echec clinique tardif : correspond à l'apparition de signes de danger ou de paludisme sévère après le jour 3, en présence d'une parasitémie,

en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce ou présence d'une parasitémie et une température auriculaire supérieure ou égale à 38°C (ou antécédent de fièvre) un jour quelconque entre le jour 4 et le jour 28, en l'absence préalable de tout critère d'échec thérapeutique précoce.

- Echec parasitologique tardif se définit par la présence d'une parasitémie un jour quelconque entre le jour 7 et le jour 28 et température auriculaire inférieure à 38°C, en l'absence de tout critère d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif.
- RCPA : Absence de parasitémie au jour 28, quelle que soit la température auriculaire, en l'absence préalable de tout critère d'ETP ou d'échec parasitologique tardif.

VI.3.6.2 Evaluation de la tolérance

La tolérance du traitement a été appréciée sur le plan clinique grâce à des examens cliniques répétés et également sur le plan paraclinique par la réalisation d'un ECG de contrôle ainsi que d'un bilan biologique de contrôle. L'évaluation a consisté en la notification et en la surveillance de tout effet indésirable.

A été défini comme effet indésirable, tout signe survenu pendant l'étude, ou qui, présent avant l'étude, s'est aggravé au cours de celle-ci. Ceci, indépendamment de la cause suspectée de l'effet. Tout effet indésirable clinique observé a été décrit par précision de sa durée (date de début et de fin), de sa fréquence (épisode isolé, intermittent ou continu), de sa gravité (léger, modéré, grave ou fatal) et de sa prise en charge. Le *tableau VIII* indique les critères d'évaluation du degré de gravité de l'effet indésirable.

Tableau VIII: Evaluation du degré de gravité d'un effet indésirable

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

Pour l'évaluation en intention de traiter de l'efficacité et de la tolérance de ARTEQUIN®-600/750, les patients perdus de vue ou ayant violé le protocole d'étude ont été considérés comme des échecs thérapeutiques et comme ayant présenté des effets indésirables.

VI.3.7 Méthodes de laboratoire et ECG

Les techniques suivantes ont été utilisées dans la réalisation des différents examens complémentaires.

Pour la GE/FS, la coloration a été faite par la méthode de FIELD. La densité parasitaire a été déterminée à la GE selon la formule suivante :

$$DP = \frac{\text{Nombre de parasites comptés} * 6\ 000}{\text{Nombre de leucocytes}}, \text{ en estimant à } 6\ 000 \text{ le nombre de GB/mm}^3 \text{ de sang}$$

Au FS, la parasitémie a été quantifiée selon la formule :

$$DP = \frac{\text{Nombre de HP} * 4\ 000\ 000}{\text{Nombre de champs examinés}}, \text{ en estimant à } 4 \text{ millions le nombre de GR /mm}^3 \text{ de sang.}$$

- La NFS a été effectuée sur un coulter automatique de marque Cobas Micros.
- La glycémie a été déterminée grâce à un glycomètre de marque Cobas Mira.
- La spectrophotométrie a été utilisée pour déterminer la créatininémie et les taux sanguins d'ASAT, ALAT, bilirubine totale et phosphatases alcalines. Le spectrophotomètre utilisé était également de marque Cobas Mira.
- Le TIG a été fait sur des bandelettes réactives de type Hexagon 1-Step.

- Pour tracer l'ECG, nous avons utilisé un électrocardiographe à 12 dérivations.
- Des confettis sur papier filtre ont été réalisés pour la PCR.

VI.3.8 Clauses éthiques

Le protocole d'étude a été approuvé par le comité éthique du Centre Muraz. Les participants à l'étude ont été informés sur les objectifs de celle-ci, sur les bénéfices qu'eux mêmes pouvaient en tirer mais également sur les éventuels risques encourus. Pour ce faire, le protocole traduit dans différents dialectes locaux (mooré, dioula et fulfuldé) a été expliqué. L'adhésion a donc été volontaire et attestée par la signature d'une fiche de consentement. Par ailleurs, les patients ont été informés qu'ils pouvaient à tout moment se retirer de l'étude sans que cela n'affecte leur prise en charge ultérieure. Le traitement ainsi que les frais liés à la participation à la présente étude ont été couverts par le laboratoire pharmaceutique Mepha SA.

VI.3.9 Analyse des données

Les données des patients ont été consignées sur des fiches individuelles de collecte comportant leur identité, les résultats des examens cliniques et paracliniques ainsi que les traitements reçus.

Nous avons effectué une analyse per-protocole sur le logiciel Epi-info version 6.4. Les tests de chi², de Fisher et de Kruskal-Wallis ont été utilisés pour comparer les pourcentages et les moyennes. Le coefficient de corrélation de Pearson a également été utilisé. Le seuil de signification p, a été fixé à 0,05.

RESULTATS

VII RESULTATS

VII.1 RESULTATS GLOBAUX

Nous avons reçu au total 213 patients dont l'âge moyen était de 27,65 ans avec des extrêmes de 15 et 70 ans. Les hommes étaient au nombre de 87 et les femmes au nombre de 126. Les motifs de consultation, variés, étaient associés ; les plus fréquents furent les céphalées (76%), l'hyperthermie (74,65%) et les troubles digestifs (67,6%). Le délai de consultation moyen a été de 4,4 jours. Les températures relevées oscillaient entre 36 et 41,3 °C avec une moyenne de 37,6 °C.

Sur ces 213 sujets, 111 étaient porteurs de *P. falciparum*, ce qui donne un indice plasmodique de 52,1% pour le groupe. Cependant, seulement 53 d'entre eux répondaient aux critères d'inclusion et ont été retenus pour la présente étude. Les autres ont été exclus pour diverses raisons que récapitule le *tableau IX*.

Tableau IX: Répartition des sujets exclus en fonction des motifs d'exclusion

Motifs de la non inclusion	Effectifs
DP < 1 000 parasites/ μ l de sang	20
Refus de consentement	9
Poids < 55 kg	8
Traitement antipaludique antérieur	6
Anomalie significative à l'ECG	6
Allaitement	4
Formes associées	4
Paludisme grave	1
Total	53

VII.2 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INCLUS

Des 53 sujets retenus pour la présente étude, 2 ont été perdus de vue après la première administration du médicament de l'étude, 1 perdu de vue après J14, 1 exclu après J0 pour violation du protocole d'étude et 1 exclu après J14 pour retrait de consentement.

Certains patients n'ont pas pu respecter tous les rendez-vous pour les contrôles, cependant, ils avaient été retrouvés, pour la plupart, pour les contrôles ultérieurs.

Le *tableau X* indique le nombre de patients présents aux différents contrôles.

Tableau X: Répartition du nombre de patients aux différents contrôles

	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J21	J28
Effectif présent	53	50	50	49	50	48	46	48
Nombre de patients absents	0	3	3	4	3	5	7	5

VII.2.1 Caractéristiques démographiques

VII.2.1.1 Age

L'âge moyen de nos patients était de 25,6 ans, avec des extrêmes de 15 et 57 ans. La classe d'âge des 15 à 19 ans était la plus représentée avec un taux de 30,2% (16/53). La répartition des patients selon la classe d'âge est rapportée dans la *figure 6*.

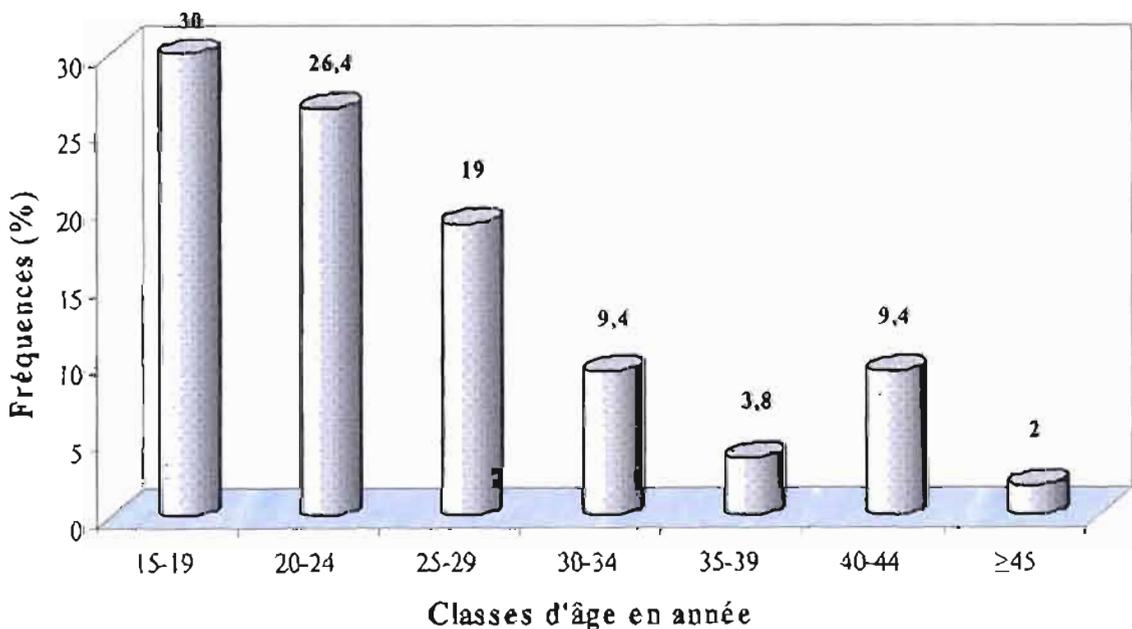


Figure 6: Répartition des patients selon l'âge

VII.2.1.2 Sexe

Parmi les 53 patients inclus dans notre étude, 27 étaient de sexe masculin et 26 de sexe féminin, soit un sex-ratio de 1.

VII.2.1.3 Profession

Les élèves étaient les plus nombreux, représentant 37,7% de notre échantillon, suivis des patients qui exerçaient dans le secteur informel (33,9%).

Le *tableau XI* donne la répartition des patients selon leur profession.

Tableau XI: Répartition des patients selon la profession

Profession	Effectif
Elèves	20
Employés du secteur informel	18
Femmes au foyer	8
Fonctionnaires	5
Cultivateur	1
Fonctionnaire à la retraite	1
Total	53

VII.2.1.4 Résidence

Les patients venaient tous de la ville de Bobo-Dioulasso. Leur répartition selon le secteur de résidence est donnée dans le *tableau XII*.

Tableau XII: Répartition des patients selon le lieu de résidence

Lieu de résidence	Effectif
Secteur 2	16
Secteur 1	14
Secteur 4	4
Secteur 15	3
Secteur 17	3
Secteur 12	2
Secteur 13	2
Secteur 20	2
Secteur 5	2
Secteur 9	2
Secteur 21	1
Secteur 3	1
Secteur 6	1
Total	53

VII.2.2 Caractéristiques épidémiologiques

VII.2.2.1 Nombre d'accès palustres antérieurs à la consultation et leur prise en charge

Sur les 53 patients inclus, 41,5% (22/53) ont dit avoir présenté au moins un paludisme simple dans les 6 derniers mois précédant la consultation. Toutefois, aucun de ces accès palustres n'avait été confirmé par un examen parasitologique. La *figure 7* donne la répartition des patients selon le nombre déclaré d'accès palustre antérieur.

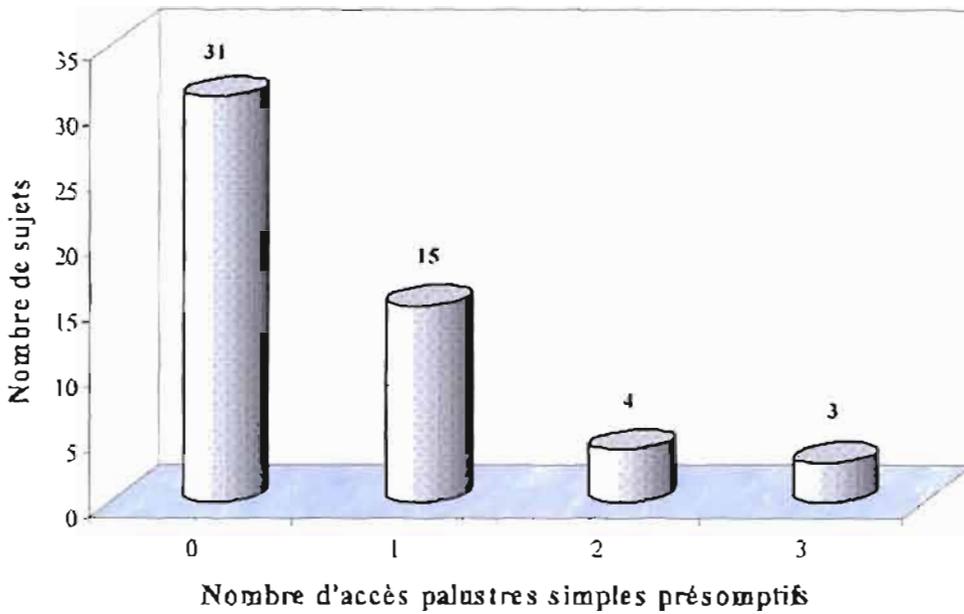


Figure 7 : Distribution du nombre d'accès palustres simples présomptifs antérieurs à la consultation

Sur ces 22 patients qui ont dit avoir eu un accès palustre au cours des 6 derniers mois, 19 avaient suivi un traitement antipalustre, parmi lesquels 58,8% l'avaient fait par automédication. La molécule la plus utilisée a été la quinine. La figure 8 montre la fréquence d'utilisation des médicaments antipalutres.

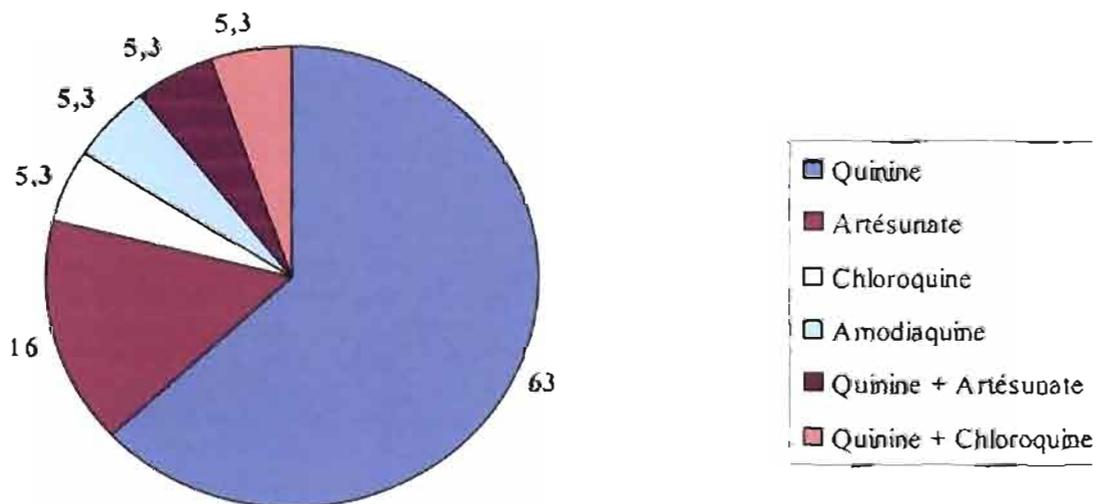


Figure 8 : Distribution des différents traitements antipaludiques antérieurs

Parmi les patients inclus, 84,9% (45/53) ont dit avoir eu recours à un traitement médicamenteux non antipaludique avant la consultation. Dans la majorité des cas, c'est le paracétamol qui a été utilisé. La *figure 9* illustre la fréquence de prise de ces médicaments.

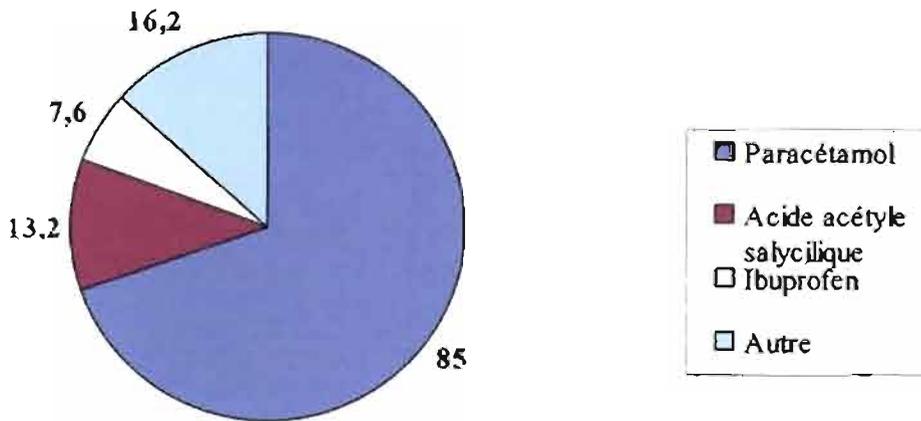


Figure 9 : Distribution des traitements non antipaludiques antérieurs à la consultation

VII.2.2.2 Prophylaxie antipaludique

De notre échantillon, 40 patients, soit 75,5%, ont dit recourir à une prophylaxie antipaludique. Les méthodes prophylactiques utilisées étaient la moustiquaire et/ou les insecticides de manière régulière ou non. Les insecticides étaient utilisés par 14 patients parmi lesquels seulement 2 y avaient recours régulièrement. La moustiquaire était régulièrement utilisée par 13 patients et 12 y avaient recours de manière irrégulière ; 1 patient associait ces 2 méthodes de prophylaxie.

Parmi ces 40 sujets sous prophylaxie, 18 avaient déjà présenté au moins un paludisme simple avant la consultation, contre 4 sujets parmi les 13 patients qui n'étaient pas sous prophylaxie. La prophylaxie n'a pas eu d'incidence sur la prévalence des accès palustres antérieurement présentés ($p = 0,56$).

VII.2.3 Données cliniques

VII.2.3.1 Motifs de consultation

Les motifs de consultation étaient variés et associés. Les céphalées occupaient la première place, suivies de l'hyperthermie et des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée).

La fréquence des motifs de consultation est donnée dans la *figure 10*.

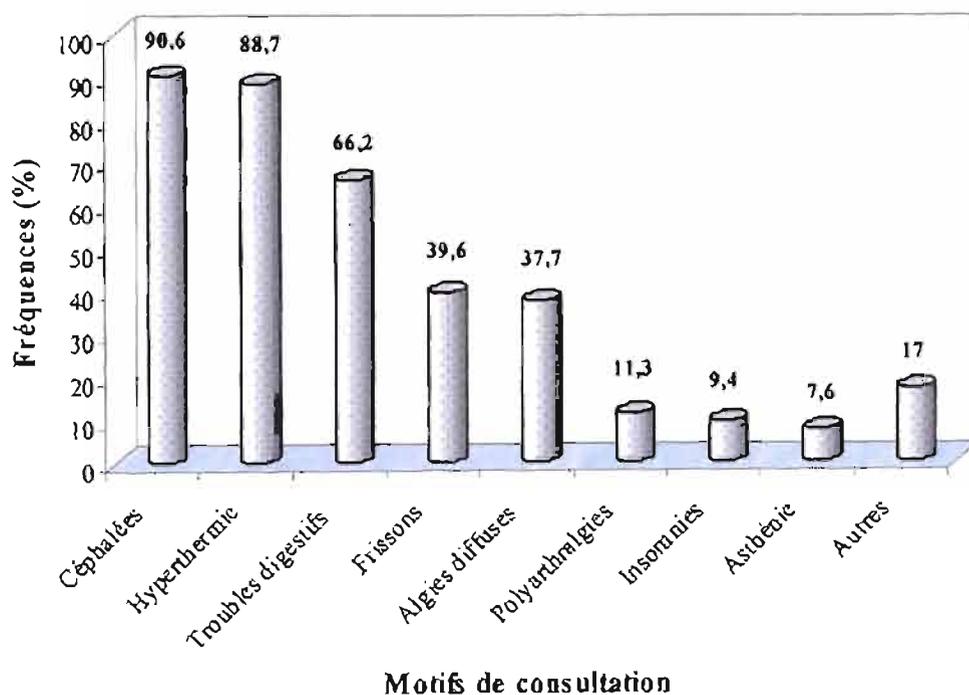


Figure 10 : Répartition des différents motifs de consultation chez 53 patients présentant un paludisme simple

VII.2.3.2 Durée d'évolution de la symptomatologie

La durée moyenne d'évolution des signes a été de 3,5 jours avec des extrêmes de 1 et 4 jours. La majorité des patients a consulté au bout de 3 jours. La répartition des patients selon durée d'évolution de la symptomatologie est rapportée dans la *figure 11*.

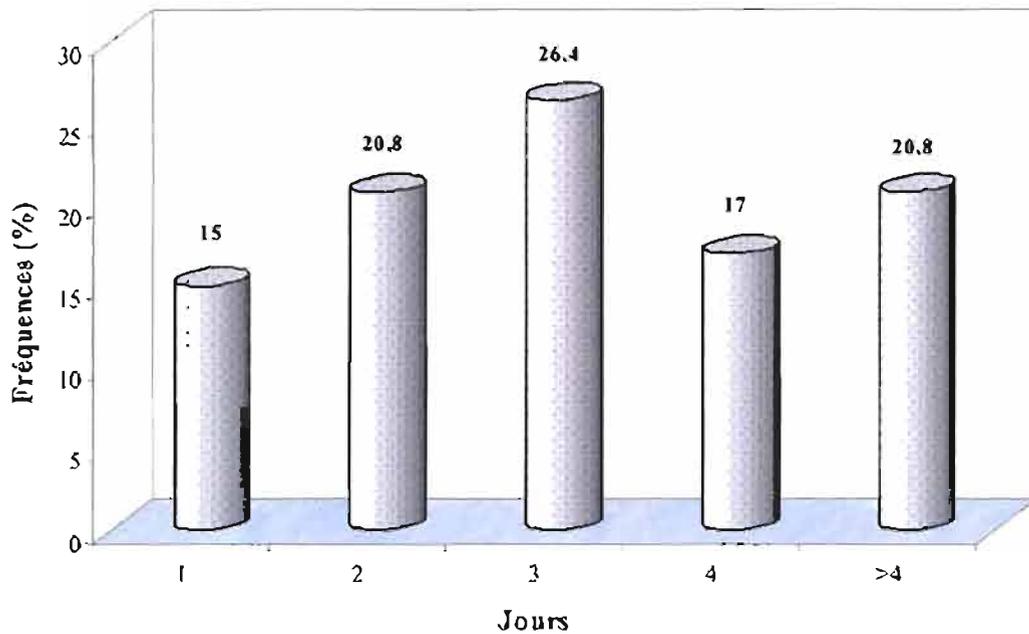


Figure 11 : Distribution de la durée d'évolution des signes chez 53 patients souffrant d'un paludisme simple

VII.2.3.3 Antécédents des patients

Parmi les patient inclus, 1 était hypertendu connu, 1 était à la fois hypertendu et ulcéreux, 2 étaient hémoglobinopathes (AS et AC) et 2 autres avaient des antécédents de dermatose.

VII.2.3.4 Signes généraux à l'admission

VII.2.3.4.1 Température

La température variait entre 36,2 et 39,7°C, avec une moyenne de 38°C. A l'inclusion, 30 patients (56,6%) étaient fébriles (température $\geq 38^\circ\text{C}$). La répartition des patients selon la température à l'admission est rapportée dans la *figure 12*.

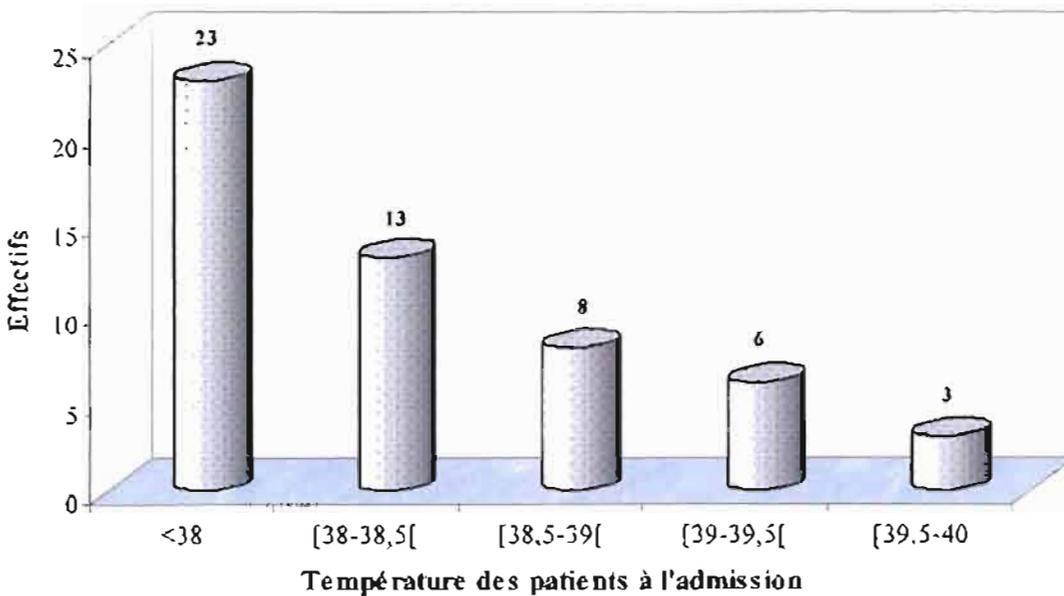


Figure 12 : Distribution de la température à l'admission des 53 patients

VII.2.3.4.2 Tension artérielle systolique

La TAS moyenne était de 119,7 mmHg. Elle variait entre 96 et 150 mmHg et était supérieure ou égale à 140 mmHg chez 6 patients.

VII.2.3.4.3 Tension artérielle diastolique

Elle oscillait entre 50 et 100 mmHg avec une moyenne de 67,6 mmHg. La TAD était supérieure ou égale à 90 mmHg chez 3 sujets.

VII.2.3.4.4 Pouls

Il était régulier et variait entre 60 et 140 pulsations/min, avec une moyenne de 97,3 pulsations/min. Le pouls était supérieur à 100 pulsations/min chez 23 patients. Une corrélation positive entre le pouls et la température a été notifiée ($r = 0.56$)

VII.2.3.4.5 Poids

Le poids moyen des patients était de 63,8 kg avec des valeurs extrêmes de 55 et 85 kg. La figure 13 illustre la distribution du poids dans notre échantillon.

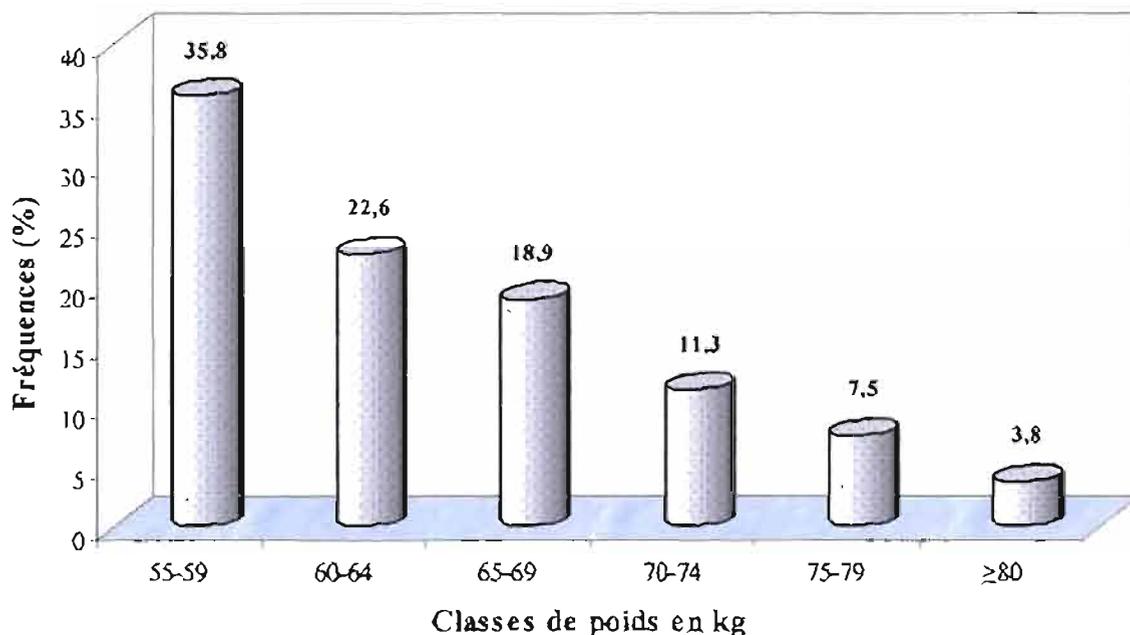


Figure 13 : Répartition des 53 patients selon leur poids

VII.2.3.5 Signes physiques

Hormis une tachycardie régulière qui a été notée chez 43,4% des sujets et une hépatomégalie palpée chez 2 patients, l'examen physique des appareils est resté sans particularité.

VII.2.3.6 Données paracliniques

VII.2.3.6.1 Données parasitologiques

La moyenne géométrique de la DP à l'admission était de 8 516 parasites/mm³ de sang avec des extrêmes de 1 200 et 229 000 parasites/mm³. Les patients qui avaient une DP comprise entre 1 000 et 10 000 parasites/mm³ étaient les plus nombreux, représentant 60,4% de l'effectif (32/53). Les formes parasitaires essentiellement observées étaient les trophozoïtes ; les gamétocytes ont été retrouvés chez un seul patient. La distribution de la parasitémie à l'inclusion est rapportée dans la figure 14.

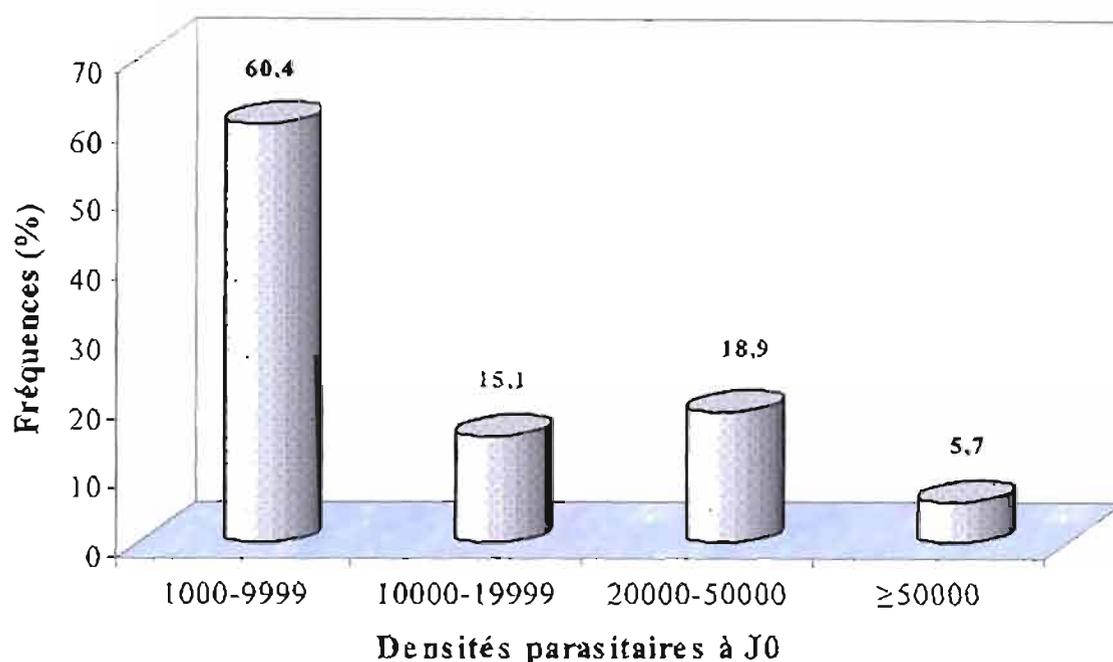


Figure 14 : Distribution de la DP à l'admission chez 53 patients adultes souffrant d'un paludisme simple

La parasitémie ne variait pas selon le délai de consultation ($p = 0,95$) ni selon que le patient venait d'un quartier central ou périphérique ($p = 0,99$).

VII.2.3.6.2 Aspects électrocardiographiques

Parmi les 53 patients inclus dans l'étude, 17 (soit une proportion de 32,1%) présentaient des anomalies électrocardiographiques à l'entrée. Elles étaient à type de :

- bloc de branche droit complet (1) ;
- bloc de branche droit incomplet (1) ;
- bradycardie et ST allongé d'origine physiologique (1) ;
- courant de lésion sous épigardique en antéro-apical (1) ;
- déviation axiale gauche, bloc de branche droit et voltage peu marqué (1) ;
- courant de lésion en antéro-septal (3) ;
- extrasystoles ventriculaires (1) ;
- hypertrophie ventriculaire gauche et surcharge ventriculaire gauche (1) ;
- hypertrophie ventriculaire gauche (2) ;
- hypertrophie ventriculaire gauche et discrète ischémie en V1 et V2 (1) ;
- ischémie sous endocardique en antérieur étendue (1) ;

- onde Q isolée en D3 (1) ;
- surcharge auriculaire droite (1) ;
- rectitude de ST en V1 et V2 (1).

VII.2.3.6.3 Hémogramme

VII.2.3.6.3.1 Leucocytes

Le nombre moyen de globules blancs (GB) a été de 5 604 GB/mm³, avec des extrêmes de 2 300 et 20 000GB/mm³. Une leucopénie (GB inférieurs à 4 000/mm³) a été observée chez 11 patients (20,8%) et une hyperleucocytose (GB supérieurs à 10 000/mm³) notée chez 2 d'entre eux (3,8%).

VII.2.3.6.3.2 Polynucléaires neutrophiles (PNN)

Le taux moyen de PNN était de 3 823 PNN/mm³ de sang, les valeurs minimale et maximale étaient respectivement de 1 224 et 15 200 cellules/mm³.

Une neutrophilie (PNN supérieurs à 5 000/mm³) a été notée chez 20,8% des patients (11/53) et une neutropénie (PNN inférieurs à 1 360/mm³) observée chez 1 sujet. Les autres avaient un taux de PNN normal. Il n'y avait pas de corrélation entre DP et nombre de PNN/mm³ ($r = 0,19$).

VII.2.3.6.3.3 Lymphocytes

Le nombre de lymphocytes/mm³ oscillait entre 460 et 2 805, avec une moyenne de 1 287.

La lymphopénie (nombre de lymphocytes inférieur à 1 640/mm³) a été observée chez 73,6% des patients (39/53), le taux de lymphocytes était normal chez les autres. Il n'y avait pas de corrélation entre la DP et le taux de lymphocytes, ($r = -0,07$).

VII.2.3.6.3.4 Monocytes

Le taux de monocytes variait entre 92 et 999 éléments /mm³, avec une valeur moyenne de 370 monocytes/mm³. Une monocytose (plus de 500 monocytes/mm³) a été observée chez 9 patients (17%) Il n'existait pas de corrélation entre la DP et le taux de monocytes ($r = -0,12$).

VII.2.3.6.3.5 Plaquettes

Le taux moyen était de 143 000 plaquettes/mm³ de sang, les valeurs allaient de 43 000 à 257 000 plaquettes/mm³ de sang.

Une thrombopénie (moins de 150 000 plaquettes/mm³) a été notée chez 56,6% des sujets (30/53). On ne notait pas de corrélation entre la DP et le taux de plaquettes ($r = -0,19$).

VII.2.3.6.3.6 Globules rouges

Leur nombre variait entre 3 070 000 hématies/mm³ et 5 270 000 hématies/mm³ avec une moyenne de 4 157 000 hématies/mm³. Ce taux était inférieur à la normale chez 32,1% des sujets (17/53).

VII.2.3.6.3.7 Taux d'hématocrite

Les taux d'hématocrite oscillaient entre 21 et 41% donnant une moyenne de 33%.

Ce taux était inférieur à la normale chez 58,5% des sujets (31/53), parmi lesquels 5,7% présentaient une anémie sévère (taux d'hématocrite inférieur à 25%). Le taux d'hématocrite était faiblement corrélé à la DP ($r = -0,28$)

VII.2.3.6.3.8 Taux d'hémoglobine

Sa valeur moyenne était de 11g/dl, avec des taux minimal et maximal respectivement de 6,6 et 14,3 g/dl. Ce taux était inférieur à la normale (11g/dl) chez 47,2% des patients (25/53) et était faiblement corrélé à la DP ($r = -0,29$).

VII.2.3.6.3.9 Réticulocytes

Leur nombre variait entre 4 060 et 338 960 réticulocytes/mm³ de sang, avec une moyenne de 59 188 réticulocytes/mm³ de sang.

Une réticulocytopenie (nombre de réticulocytes inférieur à 20 000/mm³) a été observée chez 18,9% des patients (10/53) et une réticulocytose (plus de 100 000 réticulocytes/mm³) notée chez 17% d'entre eux (9/53). Il n'y avait pas de corrélation entre DP et taux de réticulocytes ($r = -0,01$).

VII.2.3.6.4 Tests biochimiques

La **créatininémie** était normale chez tous les patients inclus dans l'étude. Elle avait une valeur moyenne de 8,4 mg/l.

La **glycémie** moyenne était de 0,8 g/l.

Le taux sanguin d'**ASAT** variait entre 12 et 98 UI/l avec une valeur moyenne de 30,7 UI/l. Il était normal chez 83% des sujets et supérieur à la normale (40 UI/l) chez 17% (9/53) d'entre eux.

Le taux sanguin de l'ALAT oscillait entre 7 et 98 UI/l, donnant une moyenne de 29,7 UI/l. Le dosage du taux sanguin d'ALAT retrouvait respectivement les mêmes proportions de valeurs normales et anormales qu'avec l'ASAT.

Le taux sanguin moyen des **phosphatases alcalines** était de 93,7 UI/l, les valeurs extrêmes étaient de 31 et 242 UI/l. Ce taux sanguin de phosphatases alcalines était supérieur à la normale (128 UI/l) chez 9 patients (17%).

La **bilirubinémie totale** moyenne était de 13,1 mg/l ; les valeurs minimale et maximale étant respectivement de 2,3 et 44 mg/l. L'hyperbilirubinémie (plus de 14 mg/l) a été notée chez 30,2% des sujets (16/53).

VII.2.3.7 Aspects thérapeutiques

VII.2.3.7.1 Traitement antiparasitaire

A J0, tous les 53 patients ont reçu ARTEQUIN®-600/750 et deux doses entières ont été réadministrées suite à des vomissements.

A J1, 50 patients étaient présents et ont tous reçu une dose de ARTEQUIN®-600/750. Aucune dose de remplacement n'a été administrée.

A J2, ARTEQUIN®-600/750 a été administré à tous les patients (50). Aucun traitement de remplacement n'a été nécessaire.

VII.2.3.7.2 Traitement symptomatique

Il a été constitué pour l'essentiel par les antalgique-antipyrétiques et les antiémétiques.

Le *tableau XIII* indique les médicaments concomitants administrés à J0.

Tableau XIII: Médicaments concomitants administrés à J0

Médicaments	Fréquences
Paracétamol	54,7%
Métoclopramide	16%
Acide acétyle salicylique	4%
Ibuprofen	4%
Amoxicilline	4%
Griséofulvine	2%
Dynamogen	2%

Les *tableaux XIV* et *XV* donnent la distribution des différents médicaments concomitants administrés à J1 et J2 respectivement.

Tableau XIV : Médicaments concomitants administrés à J1

Médicaments	Fréquences
Paracétamol	54%
Métoclopramide	10%
Ibuprofen	4%
Fer + acide folique	4%
Amoxicilline	2%
Hydroxyde d'aluminium	2%
Dynamogen	2%
Griséofulvine	2%

Tableau XV : Médicaments concomitants reçus par les patients à J2

Médicaments	Fréquences
Paracétamol	32%
Métoclopramide	14%
Fer + acide folique	6%
Ibuprofen	6%
Amoxicilline	4%
Griséofulvine	2%
Hydroxyde d'aluminium	2%
Dynamogen	2%
Ciprofloxacine	2%
Butylscopolamine	2%

Au delà de J2, le traitement par le fer + acide folique a été poursuivi par 12% des patients ; 10% d'entre eux ont pris du paracétamol, 8% du métoclopramide, 6% de l'ibuprofen, 4% de l'amoxicilline, 4% du BIOTONE® et 2% ont reçu de la ciprofloxacine.

VII.3 REponses au traitement antiparasitaire

VII.3.1 Efficacité clinique

VII.3.1.1 Evolution des signes fonctionnels

A J1, nous avons noté un amendement des signes fonctionnels ayant motivé la consultation chez tous les patients, seules les céphalées ont persisté chez 2 patients.

VII.3.1.2 Evolution de la température

A l'inclusion 30 patients étaient fébriles ; la *figure 15* illustre l'évolution de ce nombre au cours des 3 premiers jours.

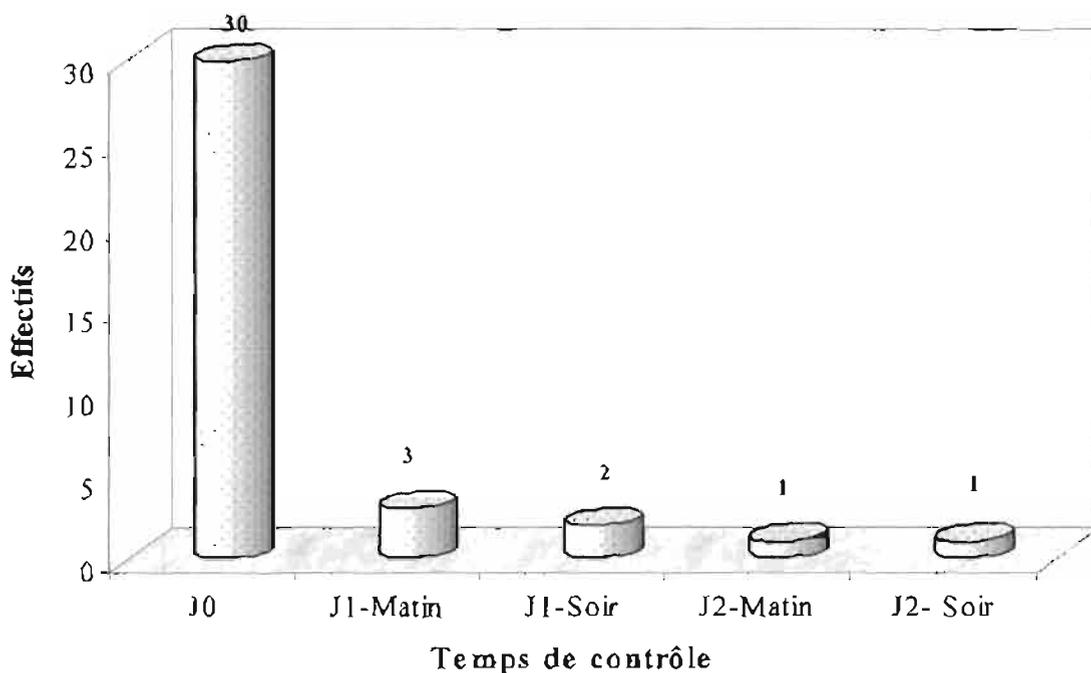


Figure 15 : Evolution du nombre de patients fébriles au cours des 3 premiers jours de suivi

A J1 soir, on notait une hyperthermie chez 2 patients et elle a persisté jusqu'à J7 chez 1 d'entre eux. Chez ce dernier, à l'accès palustre était associée une salmonellose.

La clairance thermique moyenne a été de 15 h 11 mn avec des extrêmes de 4 h 35 mn et 6 jours 3 h et 35 mn.

Aucun des patients non fébriles à l'admission n'a présenté une hyperthermie au cours du suivi. A J28, une fièvre à 38°C a été notée chez 1 patient non parasitémique. Le *tableau XVI* indique le nombre de patients fébriles à partir de J3.

Tableau XVI : Evolution du nombre de patients fébriles de J3 à J28

	J3	J7	J14	J21	J28
Nombre de sujets fébriles	1	1	0	0	1

VII.3.1.3 Evolution de la tension artérielle

Aucune variation notable de ces constantes n'a été observée. La *figure 16* illustre l'évolution des TAS et TAD moyennes au cours du suivi des patients.

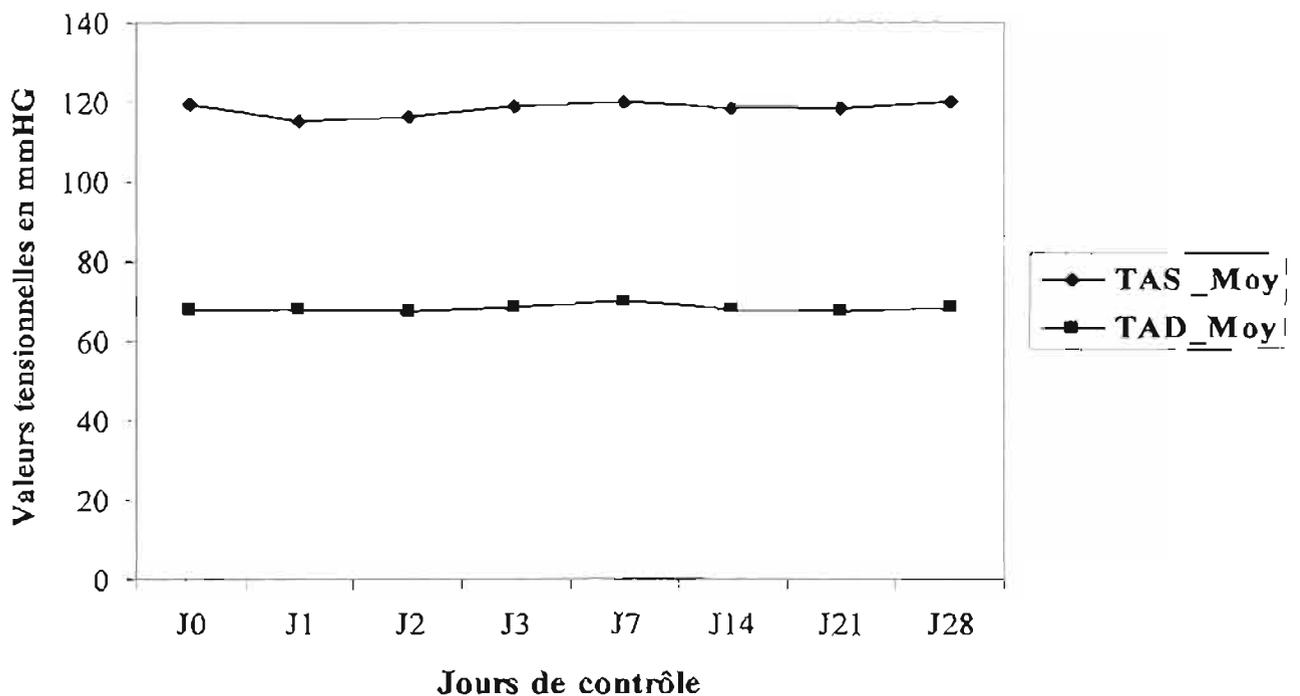


Figure 16 : Evolution des pressions artérielles moyennes chez des sujets souffrant d'un paludisme simple

VII.3.2 Efficacité parasitologique

Au 1^{er} contrôle, 72% (36/50) des patients avaient une parasitémie nulle. L'évolution de cette proportion au cours des 3 premiers jours est illustrée par la *figure 17*.

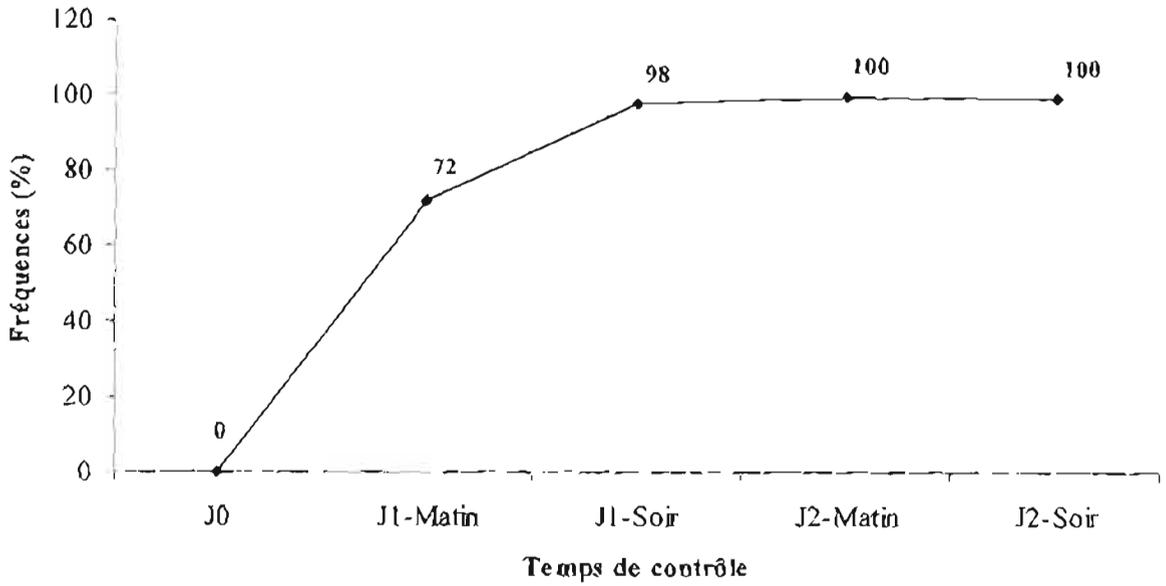


Figure 17: Evolution de la proportion de patients avec une parasitémie nulle au cours des 72 premières heures

La clairance parasitaire a été en moyenne de 21 h avec des valeurs extrêmes de 5 h 7 mn et 46 h 50 mn. Il existait une association modérée positive entre la DP à l'admission et le délai d'élimination des parasites ($r = 0,57$). La figure 18 montre l'évolution de la DP moyenne pendant les 3 premiers jours de suivi.

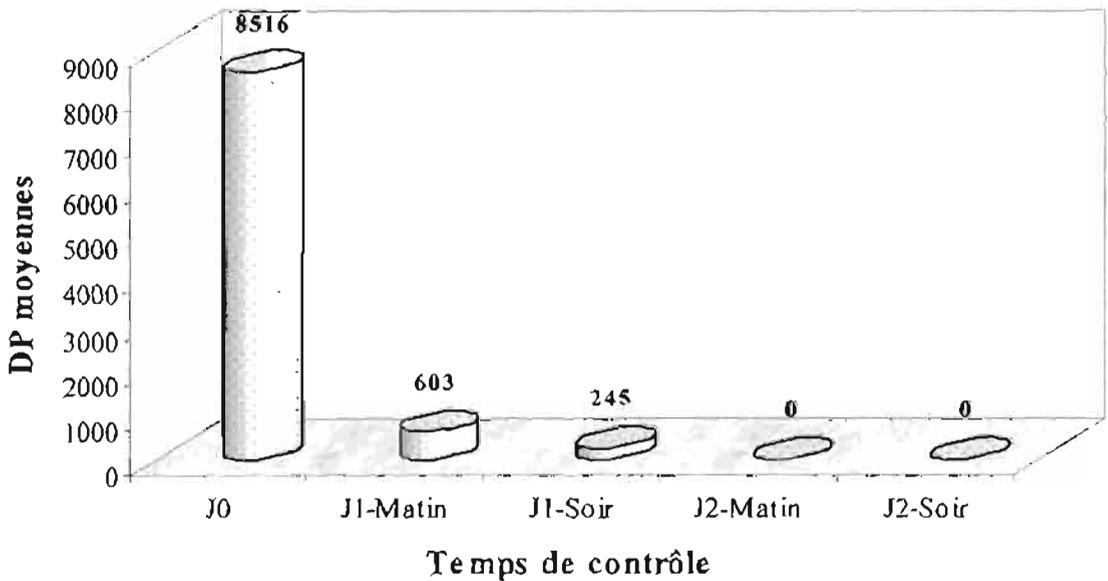


Figure 18: Evolution de la DP moyenne au cours des 72 premières heures

Tous les patients avaient une GE/FS négative à partir de J2.

Nous avons obtenu à J14 un taux de guérison de 100%, ainsi qu'à J28.

Aucun cas d'échec thérapeutique précoce ni tardif n'a été observé. La réponse clinique et parasitologique adéquate a été de 100%.

VII.3.3 Tolérance clinique

Des effets indésirables dont les plus fréquents étaient l'insomnie, les vertiges et les vomissements ont été signalés par 54% des patients (27/50). Le *tableau XVII* donne la fréquence des différents effets indésirables observés.

Tableau XVII: Distribution des effets indésirables observés chez 27 patients

Effets indésirables observés	Nombre de sujets	Fréquence
Insomnie	12	24%
Vertiges	10	20%
Vomissements	10	20%
Asthénie	7	14%
Douleurs abdominales	3	6%
Lourdeur générale	3	6%
Nausées	3	6%
Lourdeur de la tête	2	4%
Céphalées	2	4%
Hypersialorrhée	1	2%
Epistaxis	1	2%

Ces effets indésirables, apparus pendant la période d'administration du médicament de l'étude, ont duré en moyenne 2 jours, avec des extrêmes de 1 jour (61% des cas) et 8 jours (3,7% des cas). Ils étaient d'intensité légère dans 52% des cas et modérée dans 48% des cas. Aucun effet indésirable grave n'a été notifié. Seulement 20% de ces manifestations ont nécessité un traitement. Il s'agissait essentiellement des vomissements dont la moitié des cas a nécessité l'administration de métoclopramide.

Le *tableau XVIII* donne le nombre de sujets ayant présenté un effet indésirable par classe de poids.

Tableau XVIII: Distribution de la survenue des effets indésirables en fonction du poids

	< 60 kg	60-65 kg	65-70 kg	70-75 kg	75-80 kg	≥80 kg	Total
Nombre de sujets ayant présenté un effet indésirable	13	6	1	3	2	2	27
Total des patients dans la tranche de poids	19	11	8	6	4	2	50

La survenue des effets indésirable n'était pas corrélée au poids ($p = 0,165$).

VII.3.4 Tolérance électrocardiographique à J3

Seules les anomalies électrocardiographiques observées à l'admission ont été retrouvées au contrôle et elles n'avaient pas subi modification.

VII.3.5 Tolérance biologique à J3

Une neutropénie et une réticulocytopenie ont été observées après administration de ARTEQUIN®-600/750, de même qu'une diminution significative des taux d'hématocrite et d'hémoglobine.

VII.3.5.1 Hémogramme de contrôle

VII.3.5.1.1 Leucocytes

Leur taux oscillait entre 2 600 et 8 300 GB/mm³ de sang, avec une valeur moyenne de 4 418 GB/mm³ de sang qui diffère significativement de celle observée à J0 qui était de 5 604 GB/mm³ ($p < 10^{-4}$). La proportion de patients présentant une leucopénie qui était de 20,8% à l'admission est passée à 38% mais cette différence n'est pas significative ($p = 0,087$).

VII.3.5.1.2 Polynucléaires neutrophiles

Le nombre moyen de PNN/mm³ de sang a été de 1 806 ; une différence significative existe entre cette valeur moyenne et celle observée à l'admission qui était de 3 823 PNN/mm³ ($p < 10^{-4}$). Par ailleurs, la proportion de patients présentant une neutropénie est passée à 34% alors qu'elle n'était que de 1,9% à l'inclusion ($p = 0,00032$).

VII.3.5.1.3 Lymphocytes

Le taux de lymphocytes variait entre 1 066 et 3 422 lymphocytes/mm³, donnant une moyenne de 2 083 lymphocytes/mm³ de sang significativement différente de la moyenne notée à J0 qui était de 1 287 lymphocytes/mm³ ($p < 10^{-4}$). La fréquence de la lymphopénie est passée à 26%, valeur significativement différente de celle de 73,6% notée à l'entrée ($p < 10^{-4}$).

VII.3.5.1.4 Monocytes

Ils étaient en moyenne de 389 monocytes/mm³ de sang, résultat quasiment identique à celui observé à J0 qui était de 370 monocytes/mm³ ($p = 0,88$). Le taux de patients ayant une monocytose (18%) est resté également peu différent de celui noté à l'entrée (17%).

VII.3.5.1.5 Plaquettes

On notait comme moyenne 191 980 plaquettes/mm³ à J3 contre une moyenne de 143 000 plaquettes/mm³ à l'admission. Ces deux valeurs sont significativement différentes ($p < 10^{-4}$). En outre, la proportion de patients chez qui une thrombopénie avait été notée, 18%, a significativement diminuée comparativement à celle de J0 qui était de 56,6% ($p = 0,00012$).

VII.3.5.1.6 Globules rouges

Le nombre moyen de globules rouges/mm³ était de 3 893 000, avec des extrêmes de 2 560 000 et 5 630 000 hématies/mm³. Cette moyenne a significativement diminué comparativement à la moyenne notée à J0 qui était de 4 157 000 GR/mm³ ($p < 10^{-4}$).

VII.3.5.1.7 Hématocrite

Son taux moyen au contrôle a été de 30,44%, valeur significativement différente de celle notée à l'inclusion qui était de 33% ($p = 0,026$).

VII.3.5.1.8 Taux d'hémoglobine

Il a été en moyenne de 10,2 g/dl. Ce taux a significativement baissé par rapport à celui de 11g/dl relevé à J0 ; ($p = 0,04$).

VII.3.5.1.9 Réticulocytes

On relevait une moyenne de 28 798 réticulocytes/mm³ significativement différente de celle notée à l'entrée qui était de 59 188 réticulocytes/mm³ ($p < 10^{-4}$). Le pourcentage de patients présentant une réticulocytopenie a significativement augmenté à J3 ($p = 0,0009$).

VII.3.5.2 Examens biochimiques de contrôle

La **créatininémie** est restée normale chez tous les patients, avec une moyenne de 8,5 mg/l quasi inchangée par rapport à celle enregistrée à l'admission ($p = 0,75$).

La **glycémie** moyenne était de 0,8g/l égale à celle de J0 qui était aussi de 0,8g/l.

Le taux sanguin d'**ASAT** variait entre 14 et 138 UI/l, avec une moyenne de 34,5 UI/l qui ne diffère pas significativement de celle de 30,7 UI/l relevée à l'entrée ($p = 0,37$). Ce taux restait supérieur à la normale chez 26% des sujets à J3 contre 17% à J0, toutefois cette différence n'est pas significative ($p = 0,38$).

Le dosage de l'**ALAT** donnait des valeurs oscillant entre 10 et 85 UI/l, avec une moyenne de 28,9 UI/l non significativement différente de celle notée à J0 qui était de 29,7 UI/l ($p = 0,84$).

Les **phosphatases alcalines** avaient une valeur moyenne de 91 UI/l sans variation notable d'avec la moyenne observée à J0 qui était de 93,7 UI/l ($p = 0,82$).

La **bilirubinémie** moyenne notée au contrôle était de 4,8 mg/l. Elle est significativement différente de celle relevée à l'inclusion qui était de 13,1 mg/l ($p < 10^{-4}$). L'hyperbilirubinémie n'a été notée chez aucun patient à J3 alors qu'à J0 elle était observée chez 30,2% d'entre eux ($p < 10^{-4}$).

Nous n'avons cependant pas obtenu les résultats de la PCR.

L'analyse en intention de traiter donne un taux de guérison à J14 de 94,3% qui ne diffère pas significativement du taux obtenu (100%) lorsqu'on fait une analyse per protocole ($p=0,14$). A J28, le taux de guérison de 90,6% est significativement différent du taux de guérison de 100% en analyse per protocole ($p=0,03$). La proportion de patients qui ont présenté un effet indésirable est de 56,6% mais cette proportion ne diffère pas significativement de celle obtenue en per protocole qui est de 54% ($p=0,98$).

DISCUSSION

VIII DISCUSSION

VIII.1 DE LA METHODOLOGIE

VIII.1.1 Du cadre de l'étude

Selon les recommandations du PNLP, la prise en charge du paludisme simple se fait en milieu non hospitalier. Ceci explique pourquoi la présente étude a été menée dans une formation sanitaire périphérique dont les structures ne permettent pas l'hospitalisation des patients. De ce fait, le suivi s'est fait en ambulatoire avec comme inconvénients :

- la difficulté de faire des GE/FS et d'administrer le médicament de l'étude rigoureusement toutes les 12 h et 24 h respectivement, pour une meilleure évaluation de certains paramètres ;
- la possibilité pour les patients d'associer d'autres traitements qui ont pu jouer aussi bien sur l'efficacité du traitement que sur la survenue des effets indésirables observés.

VIII.1.2 Du protocole

Le suivi de 28 jours trop long et contraignant a certainement contribué au non respect de certains rendez-vous et à nous faire perdre de vue certains patients. Le nombre de perdus de vue (2 après J0 et 1 après J14) aurait été plus important si nous n'avions noté les adresses exactes des patients pour aller les y chercher lorsque cela s'était avéré nécessaire. Nonobstant cela, tous les contrôles n'ont pu être effectués chez l'ensemble des patients, car ne présentant plus de symptômes, certains patients ne jugeaient plus nécessaire de continuer le suivi et donc préféraient vaquer à leurs occupations qui les conduisaient parfois hors de la ville.

Après J3, les températures n'ont plus été prises qu'à J7 et cela même lorsque le patient était fébrile, ceci a pu influencer la clairance thermique.

Les examens paracliniques n'ont pas été réalisés après le contrôle de J3, ce qui n'a pas permis de mieux surveiller l'évolution de certaines anomalies relevées.

Nous avons effectué une analyse per-protocole contrairement aux autres études qui ont fait des analyses en intention de traiter. Ceci pourrait justifier en partie le fait que certains de nos résultats aient été meilleurs à ceux obtenus dans ces études. L'analyse en intention de traiter a certes le mérite de refléter la pratique, de mesurer l'impact de la recommandation d'un traitement et de minimiser les biais liés à l'exclusion de certains patients mais elle est plutôt utilisée lorsqu'il s'agit de comparer 2 protocoles de traitement, ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

VIII.1.3 Du choix des patients

La présente étude a concerné les patients âgés de 15 ans et plus. Les enfants qui constituent un des groupes les plus vulnérables vis-à-vis du paludisme ont été étudiés dans d'autres centres de l'étude multicentrique.

VIII.2 DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON

La taille de notre échantillon est conforme à celle des études multicentriques sur l'efficacité et la tolérance des médicaments étudiés en phase IV.

VIII.3 DES RESULTATS

VIII.3.1 Des caractéristiques des patients à l'inclusion

VIII.3.1.1 De l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 25,6 ans ; la majorité des sujets avait un âge compris entre 15 et 19 ans. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la plupart de nos malades étaient des élèves. Ces derniers, le plus souvent sans revenu et pris en charge par la famille, acceptaient plus facilement d'être inclus dans l'étude vu la gratuité de la prise en charge. Ils comprenaient également plus aisément le bien fondé d'une telle étude. Le CSPS d'Hamdallaye compte plusieurs établissements secondaires sur son aire de santé.

VIII.3.1.2 Du lieu de résidence

La majorité des patients venaient des quartiers centraux de la ville. Ce fait semble davantage lié à la position géographique du CSPS qu'à une modification de la prémunition du fait de l'urbanisation. En effet, une étude menée en 2003 [39] faisait ressortir que les niveaux de transmission étaient similaires que l'on soit en périphérie ou au centre de la ville. Le secteur 1 constitue l'aire de santé du CSPS d'Hamdallaye et le secteur 2, quoique ne relevant pas du CSPS, lui est proche ; ce qui explique que la majorité des patients venaient de ces 2 secteurs.

VIII.3.1.3 De la prophylaxie antipalustre

Sur les 53 sujets inclus, 40 (75,5%) disaient recourir à une méthode de prophylaxie antipalustre. Ce taux reste supérieur à celui de 30,7% retrouvé par OUEDRAOGO I [112] dans la même ville en 1992. Ce recours plus accru à la prophylaxie est probablement en rapport avec les campagnes de sensibilisation qui sont menées depuis quelques années.

VIII.3.1.4 Nombre d'accès palustres antérieurs à la consultation et leur prise en charge

Parmi les patients inclus, 22 disent avoir présenté auparavant au moins un épisode de paludisme simple. Aucun de ces diagnostics n'avait été confirmé par un examen parasitologique et 58,8% des sujets avaient fait une automédication antipalustre avec dans tous les cas des doses thérapeutiques incorrectes. Ceci pourrait avoir pour inconvénient d'une part d'ignorer une pathologie autre que le paludisme et favoriser son aggravation et d'autre part de favoriser l'évolution d'un paludisme simple vers un paludisme grave. A ce propos, DIALLO H. [40] au cours d'une étude menée dans la même ville en 2000 avait noté que 42,9% des patients présentant un paludisme grave avaient fait de l'automédication.

La quinine a été la molécule la plus utilisée en automédication. Ceci probablement en raison de son efficacité et de sa disponibilité. Il faut donc craindre l'extension de la résistance à cette molécule. Ce qui compliquerait davantage la prise en charge du paludisme notamment dans sa forme grave car la quinine reste le médicament de référence pour traiter ces cas.

La prophylaxie antipalustre n'a pas eu d'impact sur la survenue des accès palustres ($p = 0.58$). Cette observation ne peut être véritablement discutée car aucun de ces cas d'accès palustre n'avait été confirmé par un examen parasitologique. Mais elle pourrait se justifier par le fait que cette prophylaxie était irrégulière chez la plupart des sujets.

VIII.3.1.5 Du traitement symptomatique avant la consultation

Le paracétamol a été utilisé par la majorité des patients (85%). Ceci est probablement en rapport avec la fréquence des céphalées (90,6%) et de l'hyperthermie (88,7%) comme motifs de consultation mais pourrait être également lié à la grande accessibilité à ce médicament. DIALLO H. [40] avait également noté cette fréquence élevée d'utilisation du paracétamol (61,9%) de même que KRUDSOOD S. et coll., en Thaïlande [82] qui avaient noté une fréquence de 96,6%.

VIII.3.1.6 Des motifs de consultation

Il s'agissait essentiellement des céphalées (90,6%), de l'hyperthermie (88,7%), des troubles digestifs (66,2%), des frissons (39,6%) et des algies diffuses (37,7%) qui sont également les symptômes communs des accès de reviviscence shizogonique décrits dans la littérature [3, 56, 92]. La grande fréquence de ces symptômes comme motifs de consultation avait été notée par d'autres études menées dans la même ville [40, 150].

VIII.3.1.7 Du délai de consultation

Il a été en moyenne de 3,5 jours dans la présente étude. Nous trouvons ce délai long et risqué d'autant plus que le paludisme simple peut à tout moment évoluer vers le paludisme grave en l'absence d'un traitement efficace. DIALLO H. [40] avait noté ce même délai chez des patients souffrant de paludisme grave.

VIII.3.1.8 De la température

Nous avons noté une température moyenne de 38°C. Cette moyenne est comparable à celle observée par DIALLO H. [40] chez les sujets atteints de paludisme grave dans la même ville. Dans ces 2 études, il avait été noté un traitement à base de paracétamol avant la consultation.

VIII.3.1.9 Du pouls

Il était en moyenne de 97,3 pulsations/mn et dissocié de la température chez 24 patients. Il était lent par rapport à celle-ci chez 15 sujets. Cette dissociation du pouls et de la température a également été observée par WADE B. et coll. au Sénégal [159]. Elle mérite une attention particulière pour ne pas conduire au diagnostic d'une fièvre typhoïde, pathologie également fréquente dans nos contrées.

VIII.3.1.10 Des aspects parasitologiques

La moyenne géométrique de la parasitémie à l'admission était de 8 516 parasites/ μ l chez nos patients comparable à celle notée par DIALLO H. [40] qui était de 9 826 parasites/ μ l. Nous avons notée une médiane de 7 400 parasites/ μ l qui reste supérieure à celle de 696 parasites/ μ l relevée par OUEDRAOGO I. [112] en 1992 dans la même ville. La moyenne géométrique que nous avons notée est comparable à celle notée par MARQUINO W. et coll. au Pérou [93] qui était de 7 798 parasites/ μ l mais elle reste inférieure à celle rapportée par KRUDSOOD S. et coll. en Thaïlande [82] qui était de 27 624 parasites/mm³.

Nous n'avons pas noté de différence significative entre les densités parasitaires selon la résidence des patients. Ce constat avait été fait également par DIALLO H. [40]. Il pourrait se justifier également par le fait que le degré de prémunition est le même, que l'on soit en périphérie ou au centre de la ville de Bobo Dioulasso.

La parasitémie n'a pas non plus varié selon le délai de consultation ($p = 0,95$). La même observation avait été faite par DIALLO H. [40]. Ceci peut se rapporter au fait que

la prémunition acquise limite la multiplication des parasites ou être rattaché à l'utilisation antérieure d'un médicament antipalustre que nous ne pouvons formellement écarter.

Il n'y avait pas non plus de corrélation entre la parasitémie et la température à l'admission ($r = 0,07$), du fait certainement de l'utilisation d'antipyrétiques par les patients.

VIII.3.1.11 De l'hémogramme

Tous les patients ont bénéficié d'un hémogramme à l'inclusion. Celui-ci a mis en évidence une leucopénie chez 20,8% des sujets, une hyperleucocytose chez 3,8%, une neutrophilie chez 20,8%, une lymphopénie chez 73,6%, une thrombopénie chez 56,6%, une anémie chez 47,2% et une élévation du taux de réticulocytes chez 17% d'entre eux; anomalies qui sont décrites dans la littérature [3, 56, 92].

Nous avons noté également une baisse du taux de réticulocytes chez 18,9% des patients, anomalie qui n'est pas décrite dans la littérature.

VIII.3.1.12 De l'ECG

Des troubles électrocardiographiques ont été décelés chez 17 sujets (32,1% de l'effectif). Ceux-ci ont été inclus dans l'étude malgré ces troubles car l'anomalie électrocardiographique qui constitue une contre-indication absolue à l'administration de ARTEQUIN[®]-600/750 est l'allongement de l'intervalle QT. WADE B. et coll. [159] avaient observé que les manifestations cardio-vasculaires du paludisme sont peu importantes et que la myocardite palustre n'a pas de traduction radiologique, électrocardiographique ou échographique. Nous ne pouvons alors rattacher ces anomalies au paludisme. Cette fréquence (32,1%) de cardiopathies méconnues observée dans notre échantillon nous paraît élevée et pose donc le problème de la prévalence exacte des cardiopathies latentes dans notre pays.

VIII.3.1.13 Des tests biochimiques

L'hyperbilirubinémie a été notée chez 30,2% des sujets. Une augmentation modérée du taux plasmatique de ASAT notée chez 9 patients (17%), le taux d'ALAT était élevé chez 9 sujets également de même que l'augmentation du taux de PAL. Ces altérations de la fonction hépatique sont courantes dans le paludisme [3, 56, 92].

VIII.3.2 Des aspects thérapeutiques

VIII.3.2.1 Du traitement antiparasitaire

Le traitement dans la présente étude a consisté en l'administration concomitante de 200 mg d'AS et de 250 mg de MQ en une prise quotidienne, pendant 3 jours. Tous les patients, hormis les 2 perdus de vue à J0, ont effectivement reçu le traitement antiparasitaire. Ce schéma thérapeutique n'a pas été le même dans toutes les études. BUNNAG D. et coll. en Thaïlande [25] par exemple, avaient administré l'AS à la dose de 100 mg le 1^{er} jour puis de 150 mg le 2^{ème} jour et la MQ à raison de 750 et 500 mg respectivement les 1^{er} et 2^{ème} jours. Ces 2 médicaments peuvent aussi être administrés de manière séquentielle (200 mg d'AS/jour pendant 3 jours et 250 mg puis 500 mg de MQ respectivement les 2^{ème} et 3^{ème} jours). Cette différence des schémas thérapeutiques a pu jouer sur l'efficacité et la tolérance de ces traitements. Le schéma thérapeutique suivi dans notre étude (les 2 médicaments AS et MQ en association libre et présentés sous un seul blister) qui a prouvé son efficacité et sa tolérance, est celui préconisé dans le but d'améliorer en plus l'adhésion des patients au traitement par cette combinaison AS-MQ [82].

VIII.3.2.2 Du traitement symptomatique

La molécule la plus utilisée fut le paracétamol (54,7% à J0) du fait que les céphalées et l'hyperthermie étaient les motifs de consultation les plus fréquents. Ce traitement a certainement influé la clairance thermique et l'amendement des céphalées. Le métoclopramide a également été administré aux patients parce que d'une part les nausées et vomissements étaient fréquents parmi les motifs de consultation et d'autre part parce que les vomissements représentaient 20% des effets indésirables rapportés.

Des médicaments prescrits auparavant à certains patients pour des pathologies autres que le paludisme ont été maintenus.

VIII.3.3 De l'efficacité thérapeutique

VIII.3.3.1 De l'efficacité clinique

A J2, aucun patient ne se plaignait encore des signes fonctionnels qui l'avaient amené à consulter. Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique. Mais ce constat reflète surtout la grande efficacité de la combinaison, car il est reconnu aux dérivés de l'artémisinine cette capacité à soulager rapidement les symptômes [68]. Il faut cependant craindre que l'amendement rapide des signes cliniques observé avec cette combinaison, n'entraîne un arrêt précoce du traitement, ce qui pourrait favoriser

l'émergence et la propagation d'une chimiorésistance à ses constituants. Cette crainte est d'autant plus justifiée qu'au cours de la présente étude, il nous a fallu rejoindre certains patients à domicile pour le traitement.

La clairance thermique moyenne que nous avons notée était de 15 h 11 mn, elle reste inférieure à celles observées dans d'autres études. KONE M. et coll. [81] ont noté une clairance thermique de 32 h tandis que KRUDSOOD S. et coll. [82] relevaient 36 h. Cette différence est attribuable à la notion d'apyrexie définie par chacune de ces études. Dans la notre, la température a été prise au niveau auriculaire et le patient était considéré apyrétique lorsque cette température était inférieure à 38°C. KRUDSOOD S. et coll. [82] ont effectué la prise de la température au niveau buccal et ont défini l'apyrexie comme une température inférieure à 37,5°C. L'OMS [181] définit la fièvre comme une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ou une température rectale ou tympanique $\geq 38^{\circ}\text{C}$. La notion de température buccale n'a pas été précisée mais elle pourrait être assimilée à la température rectale ou tympanique et donc, le seuil fixé par KRUDSOOD S. et coll. [82] pour définir l'apyrexie est plus bas que le nôtre. Néanmoins, tous ces résultats confirment le fait que la clairance thermique moyenne inférieure à 2 jours reste une caractéristique typique des dérivés de l'artémisinine.

Pendant les 48 premières heures, la proportion de patients apyrétiques était de 93%, valeur comparable à celle obtenue par BUNNAG D. et coll. [25] qui était de 91,8%. A 72 h, nous avons obtenu un taux de 96% également comparable à celui relevé par MARQUINO W. et coll. [93] qui était de 98%.

Comparativement à la combinaison AQ-AS, la proportion de patients apyrétiques observée dans notre étude reste comparable à celle notée par ADJUIK M. et coll. [1] au Kenya, qui était de 96% et au Gabon (97%). Cependant le seuil fixé pour définir l'apyrexie dans ces études était supérieur (38,5°C) à celui que nous avons fixé (38°C). BARENNE H. et coll. [8] notaient au Burkina Faso avec la combinaison AQ-AS, une clairance thermique moyenne de 1,19 jour.

VIII.3.3.2 De l'efficacité parasitologique

Nous avons observé une clairance parasitaire moyenne de 21 h. Les dérivés de l'artémisinine sont connus pour entraîner une clairance parasitaire rapide. Ils ont un RRP de 10^3 à 10^5 , et la MQ un RRP de 10^3 . ARTEQUIN[®]-600/750 étant une association synergique de ces 2 molécules, cela pourrait justifier cette rapide élimination des parasites. Cette clairance est inférieure à celles notées par KRUDSOOD S. et coll. [82] : 44 h et par KONE M. et coll. [81] : 45 h. La moyenne géométrique de la DP enregistrée par KRUDSOOD S. [82] et coll. était

de 27 624 parasites/ μ l, nettement supérieure à celle que nous avons relevée. Cette différence entre moyennes géométriques pourrait justifier l'écart entre les clairances parasitaires moyennes d'autant plus que dans la présente étude il a été constaté une corrélation positive entre clairance parasitaire et DP. Cette différence pourrait également s'expliquer par le fait que contrairement au Burkina Faso, la Thaïlande a été confrontée à la polychimio-résistance.

A J2, 100% des patients de notre étude avaient une parasitémie nulle. Ce taux reste supérieur à ceux relevés par MARQUINO W. et coll. [93] : 82,3% et BUNNAG D. et coll. [25] : 96%. Les moyennes géométriques des DP à l'admission étant peu différentes dans ces études, cette différence peut se justifier par le fait que dans ces études, différents schémas thérapeutiques ont été utilisés. BUNNAG D. et coll. [25], par exemple, ont administré l'AS à la dose de 150 mg le 1^{er} jour et de 100 mg le 2^{ème} jour, alors que nous l'avons, nous, administré pendant 3 jours consécutifs à la dose quotidienne de 200 mg. Nous avons administré une dose journalière d'AS plus importante, pendant une période plus longue, ce qui pourrait expliquer que nous ayons obtenu une meilleure efficacité.

Les taux de guérison à J14 et à J28 dans notre étude ont été de 100%, sans recrudescence à aucun moment du suivi. Les mêmes résultats ont été obtenus par KRUDSOOD S. et coll. [82] à Bangkok (Thaïlande), BUNNAG D. et coll. [25] à Chantaburi (Thaïlande), KONE M. et coll. [81] en Côte d'Ivoire et MARQUINO W. et coll. [93] au Pérou. A cause de leur courte demi-vie, l'utilisation en monothérapie des dérivés de l'artémisinine expose à un risque de recrudescence. Ces taux de guérison de 100% à J14 et J28 prouvent que leur grande efficacité peut être préservée par leur association avec une molécule de demi-vie plus longue. En outre, l'association permet de réduire la durée du traitement et de réduire la probabilité d'apparition d'une résistance.

ADJUIK M. et coll. [1] ont obtenu avec la combinaison AQ-AS des taux de guérison à J14 de 91% au Kenya, 93% au Sénégal et 98% au Gabon. A J28, ces taux étaient de 68% au Kenya, 82% au Sénégal et 85% au Gabon. BARENNE H. et coll. [8] obtenaient, au Burkina Faso, avec la même combinaison, des taux de guérison de 100%.

La combinaison artéméther-luméfantrine a donné un taux de guérison de 86,4% à J14, en Tanzanie [66].

VIII.3.3.3 De la tolérance clinique

Des effets indésirables mineurs ont été signalés par 54% des patients de notre étude. Ce résultat est différent de ceux observés par les autres auteurs [81, 82, 93].

Les vertiges représentaient 20% des effets indésirables observés dans notre étude, proportion au dessus de celles retrouvées par MARQUINO W. et coll. [93] qui était de 2%, et par KRUDSOOD et coll. [82] qui était de 4,9%.

Les vomissements ont été notés chez 3,8% des patients en Côte d'Ivoire [81], taux comparable à celui observé à Bangkok [82] : 4,9%. Toutefois, ces taux restent inférieurs à celui retrouvé dans notre étude qui était de 20%. D'autres effets indésirables comme les insomnies (24%) et l'asthénie (14%) ont été observés au cours de notre étude, alors que les autres études n'en font pas cas.

Nos patients, traités en ambulatoire, ont pu associer d'autres médicaments qui pourraient avoir induit certains effets indésirables rapportés. Certaines manifestations peuvent être provoquées par la maladie elle-même et nous n'avons pas pu établir le rapport de causalité entre ces effets et le médicament de l'étude. Il est donc difficile d'attribuer la survenue de tous ces effets indésirables au médicament étudié.

Les autres études, contrairement à la notre, ont porté également sur les enfants. La difficulté pour ceux-ci à exprimer véritablement les effets indésirables pourrait justifier cette différence quant à la fréquence des manifestations indésirables.

Nous n'avons notifié aucun effet indésirable majeur comme ce fut le cas dans les autres études, sauf celle réalisée à Bangkok [82] où un choc hypovolémique a été observé.

L'AS est connue pour avoir peu d'effets indésirables cliniques ; on pourrait donc imputer leur survenue à la MQ. En effet, la fréquence observée des effets indésirables dans toutes ces études reste inférieure à celle notée avec la MQ administrée seule. Ainsi avec la MQ seule, RENDI-WAGNER et coll. [127] rapportaient une fréquence de 96% pour les vertiges, 82% pour les nausées et 73% pour les céphalées. Ceci laisse penser que l'administration de l'AS en association avec la MQ pourrait réduire les risques de survenue des effets indésirables liés à la MQ, hypothèse qui avait déjà été évoquée [177].

La combinaison artéméther-luméfantrine s'est avérée également bien tolérée [6, 158].

ADJUIK M. et coll. [1] ainsi que BARENNE et coll. [8] ont conclu que la combinaison AQ-AS est également bien tolérée.

VIII.3.3.4 De l'efficacité biologique

La combinaison AS-MQ a eu une action rapide sur certaines anomalies hématologiques (thrombopénie, lymphopénie) et biochimique (hyperbilirubinémie) observées au cours du paludisme ; en témoignent la normalisation des taux de plaquettes, de lymphocytes et

de bilirubine totale notée à J3. Par contre, elle n'a pas eu d'effet sur la monocytose qui peut être également présente au cours du paludisme.

VIII.3.3.5 De la tolérance biologique

La combinaison AS-MQ a été bien tolérée.

Les modifications biologiques notifiées au cours de notre étude sont la baisse notable du taux de réticulocytes et une élévation non significative de l'ASAT qui ont également été soulignées par d'autres études et qui sont surtout imputables à l'artésunate [68]. RENDI-WAGNER [127] a noté que la MQ n'a pas d'effet néfaste sur la NFS et les transaminases.

Nous avons également observé une baisse significative des taux d'hématocrite et d'hémoglobine et une importante diminution du nombre de PNN qui pourraient être également imputables au médicament de l'étude. Toutefois, les autres auteurs [25, 82, 93] n'ont pas mentionné ces troubles.

VIII.3.3.6 De la tolérance électrocardiographique

Le médicament de l'étude a été bien toléré sur le plan cardiaque. Les anomalies électrocardiographiques observées à l'admission n'ont pas été aggravées par ARTEQUIN[®]-600/750 et aucune nouvelle anomalie n'a été décelée après son administration. Toutefois, il faut rester prudent car des effets cardiotoxiques de la MQ ont tout de même été rapportés.

CONCLUSION

IX CONCLUSION

Au sortir de la présente étude, on peut conclure que la combinaison AS-MQ est hautement efficace : elle permet d'obtenir des clairances parasitaire et thermique inférieure à 48 h et des taux de guérison de 100% à J14 et J28. Elle est également bien tolérée car même si 54% des patients ont présenté des effets indésirables cliniques, ceux-ci ont duré moins de 24 h dans plus de la moitié des cas et seulement 20% des cas ont nécessité un traitement médicamenteux. Aucun effet indésirable grave n'a été notifié.

Ces résultats confirment le fait que les ACT constituent une option thérapeutique très avantageuse pour l'Afrique. Cependant, leur utilisation comme médicament de 1^{ère} ligne de préférence aux monothérapies reste confrontée à des difficultés majeures, notamment celle de leur coût. De ce fait, faute d'un accroissement suffisant des moyens de financement et en l'absence actuelle des formes génériques, nombre de pays africains auront beaucoup de peine à passer aux ACT comme traitement de 1^{ère} intention du paludisme. En outre, les dérivés de l'artémisinine sont extraits de plantes qui nécessitent au moins 2 ans de culture et donc l'approvisionnement en matière première peut devenir à long terme un problème et ralentir l'approvisionnement en ACT si la synthèse de ces dérivés qui est actuellement possible ne se fait pas à grande échelle. Les combinaisons à doses non fixes comme ARTEQUIN[®] 600/750 peuvent toutefois affecter la compliance au traitement notamment à domicile.

RECOMMENDATIONS

RECOMMANDATIONS

A la fin de la présente étude, nous faisons les recommandations suivantes :

Aux responsables du PNL

Eu égard à la constante progression de la résistance à la CQ et à la S-P, respectivement traitements de 1^{ère} et de 2^{ème} intentions dans notre pays, le changement de la politique actuelle de prise en charge de l'accès palustre simple est souhaitable. Il faut donc :

- Adopter un ACT comme traitement de 1^{ère} intention du paludisme.
- Sensibiliser les prescripteurs à la nécessité de s'orienter vers de nouvelles molécules dans le cadre de la lutte contre le paludisme et leur donner les informations indispensables pour une utilisation optimale de la nouvelle stratégie qui sera adoptée.

Aux partenaires

Appuyer les autorités sanitaires burkinabé dans la mise en œuvre de cette nouvelle politique d'acquisition et de vulgarisation d'un ACT comme traitement de 1^{ère} ligne.

Aux laboratoires pharmaceutiques

- Revoir à la baisse le coût de vente des ACT pour une meilleure accessibilité financière des populations les plus affectées par la maladie.
- Mettre à disposition des présentations des ACT à doses fixes.
- Vu l'efficacité de la combinaison AS-MQ, il faudrait disponibiliser des formes pédiatriques car les enfants constituent un des groupes les plus vulnérables face au paludisme.

Aux chercheurs

- Poursuivre les travaux de recherche sur le paludisme, notamment dans le domaine de la mise au point de combinaisons thérapeutiques à base de produits de synthèse exclusivement, car il faut craindre, à long terme, l'épuisement des ressources naturelles (*Artemisia annua*).
- Aux chercheurs africains en particulier, d'isoler des molécules antipalustres à partir de matières premières locales.
- Mener des études afin de déterminer la prévalence et la nature des cardiopathies dans notre pays, pour une meilleure prise en charge des populations.

- **Aux praticiens**

- Rationaliser la prescription des ACT.
- Sensibiliser les populations à la nécessité d'une bonne observance du traitement et aux dangers d'une automédication afin de prévenir l'émergence de souches de *P. falciparum* résistantes.
- Participer à l'instauration d'une pharmacovigilance continue afin de déceler d'éventuels effets indésirables ou une inefficacité ultérieure du médicament.

- **Aux patients**

Consulter au plus tôt et éviter l'automédication abusive.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ADJUIK M., AGNAMEY P., BABIKER A. et coll.** Amodiaquine-Artésunate versus Amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children: a randomised, multicentre trial. *The Lancet* 2002; 359.
2. **AI-YAMAN F., GENTON B., MOKELA D. et coll.** Human cerebral malaria: lack of significant association between erythrocyte rosetting and disease severity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 1995; 89:55-58.
3. **AMBROISE -THOMAS P., BASCO L. K., BAUDON D. et coll.** Paludisme. Ed MARKETTING/Ellipses; 1991.
4. **Anonymous.** Situation du paludisme dans le monde. In: *REH*; 1997. p. 72: 269-292.
5. **BABACAR F., GAYE O. et DIENG Y.** Etude comparative évaluant l'efficacité d'une association libre amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine versus amodiaquine versus sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* au Sénégal. In: *La Troisième Conférence Panafricaine de la MIM sur le Paludisme*. Arusha, Tanzanie; 2002. p. 392:67.
6. **BAKSHI R., HERMELING-FRITZ I., GATHMANN I. et coll.** An integrated assessment of the clinical safety of artemether-lumefantrine: a new oral fixed-dose combination antimalarial drug. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 2000; 94:419-424.
7. **BALO K. P., MIHLUEDO H., MENSAH A. et coll.** Les complications rétinienues par amino-4-quinoléines: à propos de 18 cas. *Méd. d'Afr. Noire* 1997; 44 (2):84-87.
8. **BARENNE H., NAGOT N., VALEA I. et coll.** A randomized trial of Amodiaquine and Artesunate alone and in combination for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in children for Burkina Faso. *Trop. Med. Int. Health* 2004; 9 N°4:438:444.
9. **BARRET P. J., EMMINS P. D., CLARKE P. D. et coll.** Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as anti-malarial chemoprophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *Br. Medj.* 1996;313:525-528.
10. **BATTY K., THU L., DAVIS T. et coll.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous vs oral artesunate in uncomplicated falciparum malaria. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 45: 123-129.

11. **BAUDON D., GAZIN P., REA D. et coll.** A study of malaria morbidity in a rural area of Burkina Faso (West Africa). *Trans. R. Soc. Hyg.* 1985; 79:283-284.
12. **BAUDON D., GUIGUEMDE T. R., OUEDRAOGO J-B.** Surveillance de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine en Afrique de l'Ouest: intérêt de l'utilisation de tests *in vivo* à 5 et 10 mg/kg. *Bull. Soc. Path. Ex.* 1987; 80: 469-476.
13. **BAUDON P, GALAUP B, OUEDRAOGO L et coll.** Une étude de la morbidité palustre en milieu hospitalier au Burkina Faso (Afrique de l'Ouest). *Méd. Trop.* 1988; 48:9-13.
14. **BDA S. C., DOURADO H. U., PINHEIRO MDA C. et coll.** An efficacy and tolerance study of oral artesunate alone and in combination with mefloquine in the treatment of uncomplicated malaria in an endemic area of Para, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Méd. Trop.* 1996 May-June; 29 (3):251-257.
15. **BEATLES P. F., BRABIN B., DORMAN E. et coll.** Severe falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 2000; 94:S1-S90.
16. **BENASSENI R., GAZIN P., CARNEVALE P. et coll.** Le paludisme urbain à Bobo- Dioulasso (Burkina Faso). Etude de la morbidité palustre. *Afr. Méd. Santé* 1990; 48: 14-15.
17. **BEYTOUT J., DELMONT J., MARCHOU B. et coll.** Paludisme. In: *MalinTrop Afrique*; 2002. p. 519-530.
18. **BLOLAND P. B., LACKRITZ E. M., KAZEMBE P. N. et coll.** Beyond chloroquine: implications of drug resistance for evaluating malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa. *Journal of Infectious Diseases* 1993; 167 (4): 932-937.
19. **BOBLAND M. E., BRENNAND ROPER S. M., HENRY J. A.** Complications of quinine poisoning. *The Lancet* 1985;1:384-385.
20. **BONINGTON A., DAVIDSON R. N., WINSTANLEY P. et coll.** Fatal quinine cardiotoxicity in the treatment of falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 1996 ; 90:305-307.
21. **BOORMANN S., ISSIFOU S., SCHINDLER A. et coll.** Nouvelle chimiothérapie de combinaison pour le paludisme à falciparum sans complication: fosmidomycine et clindamycine. In: *La Troisième Conférence de la MIM sur le Paludisme.* Arusha, Tanzanie.; 2002. p. 392: 61.
22. **BOUREE P.** Aide mémoire de parasitologie. 2 ème ed: Flammarion Médecine-Sciences; 1994.

23. **BREWER T., GRATE J., PEGGINS J. et coll.** Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1994;51: 251-259.
24. **BREWER T., PEGGINS J., GRATE J. et coll.** Neurotoxicity in animals due to artemether and arteether. *Trans R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 1994; 88: suppl 1: 533-536.
25. **BUNNAG D., KANDA T., KARBWANG J. et coll.** Two doses of artemether/mefloquine or artesunate/mefloquine combination for multidrug resistant falciparum malaria. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 1997 Dec; 28 (4): 727-730.
26. **CARLSON J., HELMBY H., HILL A. V. et coll.** Paludisme cérébral chez l'homme: association à la formation de rosettes d'hématies et à l'absence d'AC inhibiteur de la formation de rosettes. *The Lancet* 1990; 336:1457-1460.
27. Centers for disease control and prevention. Malaria surveillance - United States. In: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 1999. p. 1-24.
28. **CHANKAR A. H., GENTON B., SEMBA R. D. et coll.** Effect of vitamine A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua-New Guinea: a randomised trial. *The Lancet* 1999; 354:203-209.
29. **CHARMOT G.** Physiopathologie du paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Cahiers Santé* 1991; 1:117 - 123.
30. **CHAWIRA A. N., WARHUST D. C., ROBINSON B. L.** The effect of combinations of qinghaosu (artemisinin) with standard antimalarial drugs in the suppressive treatment of malaria in mice. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 1997;81: 554-558.
31. **CHEN P. Q., LI G. Q., GUO X. B.** The infectivity of gametocytes of *Plasmodium falciparum* from patients treated with artemisinin. *Chinese Medical Journal* 1994;107:709-711.
32. **CORBETT C. E., DUARTE M. I., LANCELLOTTI C. L. et coll.** Cytoadherence in human falciparum malaria as a cause of respiratory distress. *J. Trop. Med. Hyg.* 1989; 92:112-120.
33. **CRAWLEY J., ENGLISH M., WARUIRU C. et coll.** Abnormal respiratory patterns in childhood cerebral malaria. *Trans. R. Soc. Med. Trop. and Hyg.* 1998;92:305-308.
34. **DANIS M.** Avancées thérapeutiques contre le paludisme en 2003. *Méd. Trop.*, 2003; 63: 267-270.

35. **DANIS M., LEGROS F., THELLER M., CAUMES E. et les correspondants du Réseau CNRI.** Données actuelles sur le paludisme en France métropolitaine. *Méd. Trop.* 2002; 62:214-218.
36. **DAS B., JENA R. K., SWAIN K. P., PARIDA P.** Emerging resistance of *Plasmodium falciparum* to artemisinin and related compounds. *J. Ass. Physicains India* 2000; 48 : 443-444.
37. **DAYAN D.** Neurotoxicity and artemisinin compounds: do the observations in animals justify limitation of clinical use? *Méd. Trop.* 1998; 58: 32S - 37S.
38. **DE VRIES P. J., DIEN T. K., KHANH N. X. et coll.** The pharmacokinetics of a single dose of artemisinin in patients with uncomplicated falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1997;56:503-507.
39. **DIABATE A.** Etude de la transmission et répartition géographique de la résistance d'*Anophèles gambiae* SL aux pyréthrinoïdes. Thèse de Parasitologie: Montpellier II; 2003:123.
40. **DIALLO H.** Formes graves du paludisme de l'adulte: aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs en milieu hospitalier de Bobo Dioulasso (Burkina Faso): Thèse de Médecine N° 027 Université de Ouagadougou UFR /SDS; 2001: 137.
41. **DINIS D V, SCHARPA A.** Comparative study of the efficacy and side-effects of two therapeutic regimens against chloroquine-resistant falciparum malaria in Maputo, Mozambique. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 1990; 83:521-528.
42. **DJOSSOU F., RECEVEUR M. C., PEUCHANT E. et coll.** Stress oxydant et paludisme. A propos de 24 observations de paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1996; 89:17-23.
43. **DORN A., VIPPAGUNTA S. R., MATILE H. et coll.** An assessment of drug-heamatin binding as a mechanism for inhibition of heamatin polymerization by quinoline antimalarials. *Biochem Pharmacol.* 1998;55:727-736.
44. **DORSEY G., GANDHI M., OYUGI J. H. et coll.** Difficulties in the prevention, diagnostic and treatment of imported malaria. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:2505-2510.
45. **DUC D D., DE VRIES P. J., KHANH N. X. et coll.** The pharmacokinetics of a single dose of artemisinin in healthy vietnamese subjects. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1994; 51: 785-790.
46. **EKONG R., WHARUST D. C.** Synergim between arteeter and mefloquine or quinine in multidrug-resistant stain of *Plasmodium falciparum in vitro*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 1990; 84:757-758.

47. **ENGERS H., MATTOCK N.** A quand le vaccin contre le paludisme? *Santé du monde* N°3 1998; 51:13.
48. **FARNERT A., SNOUNOU G., ROTH I. et coll.** Daily dynamics of *Plasmodium falciparum* subpopulations in asymptomatic area. *Am. J. Trop. Med. and Hyg* 1997; 56:538-547.
49. **FITCH C. D.** Mode of action of antimalarial drugs. *Ciba Found Symp.* 1983;94:222-232.
50. **FRANCESCONI P., FABIANI M., DENTE M. G et coll.** Human immunodeficiency, malaria parasites and acute febrile episodes in Ugandan adults:a case-control study. *AIDS* 2001;15:2445-2450.
51. **FRENCH N., NAKIYINGI J., LUGADA E. et coll.** Increasing rates of fever with deteriorating immune status in HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* 2001; 15:899-906.
52. **GARI-TOUSSAINT M., PRADINES B., MONDAIN V. et coll.** Sénégal et paludisme. Echec prophylactique vrai à la méfloquine. *Presse Med.* 2001;31:1136.
53. **GAZIN P.** Le paludisme au Burkina Faso: étude de la transmission des indices parasitologiques, de la morbidité et de la létalité. Thèse de Médecine. Université de Montpellier 1990.
54. **GAZIN P., COT M., SANA S. et coll.** La part du paludisme dans les consultations d'un dispensaire sahélien. *Ann. Soc. Belge. Med. Trop.* 1988; 68:15-24.
55. **GAZIN P., TALL F. et TRAORE A.** Morbidité et létalité palustres dans un service de pédiatrie en Afrique de l'Ouest. *Cahiers de Santé*, 1992; 2: 243-244.
56. **GENTILINI M.** *Médecine Tropicale*. 5ème ed: Flammarion science médecine; 1993, p 928: 91-122.
57. **GERARDIN P., ROGIER C., KA A. S. et coll.** Prognostic value of thrombocytopenia in African children with falciparum malaria. *Am. J.Trop. Med. Hyg.* 2002; 66:686-691.
58. **GIBODA M., DENIS M. B.** Response of Kampuchean strains of *Plasmodium falciparum* to antimalarials: in vivo assessment of quinine and quinine plus tetracycline; multiple drugs resistance in vitro. *J. Trop. Med. and Hyg.* 1988;91: 205-211.
59. **GORDEUK V., THUMA P., BRITTENHAM G. et coll.** Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria. *N. Engl. J. Med.* 1992 ; 327:1473-1477.

60. **GRAU G. E., BEHR C.** Cytokines in malaria - for better or for worse. In: "AGGARWAL BB - Cytokines in human diseases": Raven Press, New York; 1995. p. 459 - 476.
61. **GRAU G. E., MACHENZIE C. D., CARR R. A. et coll.** Platelet accumulation in brain microvessels in fatal paediatric cerebral malaria. *J. Infect. Dis.* 2003; 187: 461-466.
62. **GROFT A. M., CLAYTON T. C., WORLS M. J.** Side effects of mefloquine prophylaxis for malaria: an independent randomized controlled trial. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 1997;91:199-203.
63. **GUIGUEMDE T. R., AOUBA A., OUEDRAOGO J-B. et coll.** Ten-year surveillance of drug-resistant malaria in Burkina Faso (1982-1991). *Am.J. Trop. Med. and Hyg.* 1994; 50: 699-704.
64. **GUIGUEMDE T. R., DABIRE E.** Etude de la mortalité palustre dans le service de pédiatrie de l'hôpital de Ouagadougou (Burkina Faso). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1991; Ex 84: 338-339.
65. **GUIGUEMDE T. R., GBARY A. R. et OUEDRAOGO J-B.** Point actuel sur la chimiorésistance du paludisme des sujets autochtones dans les Etats de l'OCCGE (Afrique de l'Ouest). *Am. Soc. belge Méd. Trop.* 1991; 71: 199-207.
66. **HATZ C., ABDULLA S., MULL R. et coll.** Efficacy and safety of CGP 56697 (artemether-benflumetol) compared with chloroquine to treat acute falciparum malaria in Tanzanian children aged 1-5 years. *Trop. Med. Int. Health* 1998; 3 (6):498-504.
67. **HAWLEY S. R., BRAY P. G., MUNGTHIN M. et coll.** Relationship between antimalarial drug's activity, accumulation and inhibition of heme polymerisation in *Plasmodium falciparum* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:682-686.
68. **HERWIG J. F.** Artésunate et artéméther, vers l'éradication du paludisme? Département de Pharmacologie clinique, Dafra SA, B-2360 Out-Turnhout, Belgique. Fhj@dafra.be 2002:28.
69. **HIEN T. T., NICHOLAS N. P., DAY P. J. et coll.** A controlled trial of artemether or quinine in vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N. Engl. Med.* 1996; 335: 76-83.
70. **HIEN T. T., PHU N. H., HOANG MAI N. T. et coll.** An open-randomized comparison of intravenous and intramuscular artesunate in severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med and Hyg* 1992; 86:584-585.
71. **HILL A. V. S., ALLSOPP C. E. M. et coll.** Common West HLA antigens associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991; 352:595 - 600.

72. **HOLLENSTEIN U., LOOAREESUWAN S., AICHELBURG A. et coll.** Serum procalcitonin levels in severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Am. J. Trop. Hyg.* 1998; 59:860-863.
73. **HOMMEL M.** Physiopathologie des symptômes du paludisme. Rôle des cytokines, de la cytoadhérence et de la prémuniton. *Press. Med.* 1996; 25:70-76.
74. **HOUGARD J. M., DARRIET F., CORBEL F.** Les moustiquaires bi-traitées pré-imprégnées: un concept prometteur de lutte antivectorielle. *Méd. Trop.* 2003; 63: 304.
75. **JERUSALEM C., POLDER T. W., WIJERSROUW M. et coll.** Comparative clinical and experimental study on the pathogenesis of cerebral malaria. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 1983; 7:130-138.
76. **JOMAA H., WIESNER J., SANDERBRAND S. et coll.** Inhibitors of the nonmevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis as antimalarial drugs. *Science* 1999; 285: 1573-1576.
77. **JONCHERE H., PFISTER R.** Enquêtes malariologiques en Haute-Volta, Côte d'Ivoire et Guinée (Janvier- Mars 1951). *Bull. Soc. Path. Ex.* 1951; 44: 774-786.
78. **KAIN K. C., HARRINGTON M. A., TENNYSON S. et coll.** Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin. Infect. Dis.* 1998 ; 27: 142-149
79. **KIENY M. P.** Vaccins contre le paludisme: états d'avancement. *Méd. Trop.* 2003; 63: 245-246.
80. **KOFOED P. E., POULSEN A., CO F. et coll.** Artésunate combiné à la chloroquine pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* en Guinée-Bissau. In: *La Troisième Conférence Panafricaine de la MIM sur le Paludisme.* Arusha, Tanzanie; 2002. p. 392: 75.
81. **KONE M., MASSOUGBODJI A., KINDE-GAZARD D. et coll.** Etude en double aveugle sur l'efficacité et la tolérance d'une simple posologie de 3 jours à l'artésunate/méfloquine en Afrique. In: *La troisième conférence de la MIM sur le paludisme.* Arusha, Tanzanie 2002.p.392: 75.
82. **KRUDSOOD S., LOOAREESUWAN S., SILACHAMROON U. et coll.** Artesunate and mefloquine given simultaneously for three days via a prepacked blister is equally effective and tolerated as a standard sequential treatment of uncomplicated acute *Plasmodium falciparum* malaria: a randomised, double-blind study in Thailand. *Am J. Trop. Med. and Hyg.* 2002; 67 (5):465-472.

83. **KYLE D. E., TEJA-ISAVADHARM P., LI Q. et coll.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of qinqhaosu derivatives: how do their impact on the choice of drug and the dosage regimens? *Trop. Med.* 1998; 58: 38 S - 44 S.
84. **LE BRAS J., SIMON F., RAMANAMIRIJA J. A. et coll.** Sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux quinoléines et stratégies thérapeutiques: comparaison de la situation en Afrique et à Madagascar entre 1983 et 1986. *Bull. Soc. Path. Ex.* 1987; 80: 477-489.
85. **LEWIS S. J., DAVIDSON R. N., ROSE E. J. et coll.** Severety of imported falciparum malaria: effect of taking antimalarial prophylaxis. *Br. Med. J.* 1992; 305:741-743.
86. **LI Y., WU Y. L.** How chinese scientists discovered qinghaosu (artemisinin) and developed its derivates. What are the future perspectives? *Trop. Med* 1998; 58:9 S - 12 S.
87. **LOOAREESUWAN S.** Randomised trials of mefloquine-tetracycline and quinine-tetracycline for acute uncomplicated falciparum malaria. *Acta Tropica* 1994;57: 47-53.
88. **LOOAREESUWAN S., VIRACAN C., WEBSTER H.K. et coll.** Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1996; 54 (1): 62-66.
89. **LOOAREESUWAN S., WILAIRATANA P., CHALERMARUT K. et coll.** Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1999;60 (4): 526-532.
90. **MALIMA R., MAC ARTHUR J., SMITH J. et coll.** Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine contre sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement d'infection simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants tanzaniens. In: *La Troisième Conférence Panafricaine de la MIM sur le Paludisme*. Arusha, Tanzanie; 2002. p. 392: 44.
91. **MALVY D., DJOSSOU F., RECEVEUR F. C. et coll.** Plasmodies: treatment, prevention. *Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses* 2000; 8-507-A-25:17.
92. **MALVY D., DJOSSOU F., THIEBAUT R. et coll.** Plasmodies-Malaria: Formes cliniques, diagnostic. *Encycl Med Chir Maladies infectieuses* 2000; 8-507-A-20:16.
93. **MARQUINO W., HUILCA M., CALAMPA C. et coll.** Efficacy of mefloquine and a mefloquine-artesunate combination for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the amazon basin of Peru. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 2003; 68 (5): 608-612.

94. **MARSH K.** Malaria disaster in Africa. *The Lancet*, 1998; 352: 924.
95. **MARTIN S. K.** The malaria/G6PD hypothesis revisited. *Parasitol Today* 1994; 10:251-252.
96. **MASAMICHI A.** Human cerebral malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; 39 (1):3 - 10.
97. **MEHRA N., BHASIN V. K.** *In vitro* gametocidal activity of artemisinin and its derivatives on *Plasmodium falciparum*. *Japanese Journal of Medical Sciences and Biology* 1993;46: 37-43.
98. **MERCEREAU-PUJALON.** La lutte contre le paludisme à l'heure post-génomique. *Méd. Trop.* 2003; 63: 304.
99. Ministère de la Santé / SG/ DEP. Statistiques sanitaires. Ouagadougou. Septembre 2002.
100. **MOGES K., MENGESHA T. et MEKONNEN Y.** Un essai randomisé de sulfadoxine-pyriméthamine plus chloroquine contre sulfadoxine-pyriméthamine seul pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* sans complication chez les enfants à Metehara, en Ethiopie centrale. *La Troisième Conférence Panafricaine de la MIM sur le Paludisme.* Arusha, Tanzanie, 2002 ; 392: 74.
101. **MOLINIER S., IMBERT P., VERRROT D. et coll.** Paludisme à *Plasmodium falciparum*: résistance de type RI à la quinine en Afrique de l'Est. *Press. Med.* 1994;23:1484.
102. **MONLUN E., LE METAYER P., SZWANDT S. et coll.** Cardiac complications of halofantrine: a prospective study of 20 patients. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 1995;89: 430-433.
103. **MORENO A., CUZIN-OUATTARA N., NEBIE I. et coll.** Use of the DELI-microtest to determine the drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* in Burkina Faso. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2001; 95: 309-312.
104. **MOUCHET J., CARNEVALE P. et COOEMANS P.** Typologie du paludisme en Afrique. *Cahiers Santé* 1993; 3:220-238.
105. **NEWTON C. R., KRISHNA S.** Severe falciparum malaria in children: current understanding of physiopathology and supportive treatment. *Pharmacol. Ther.* 1998; 79:1-3.
106. **NICOLAS P., HOUETTE P., MEROUZE F. et coll.** Cytokines et Paludisme. Etude du TNF- alpha, de l'IL-bêta, de l'IL 6 et du RIL2s chez 28 malades. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1994; 87:91-96.

107. **NOSTEN F. TER KUILE F.O., CHONGSUPHAJAISIDDHI T. et coll.** Mefloquine-resistant falciparum malaria on the Thai-Burmese border. *The Lancet* 1991; 337: 1140-1143.
108. **NOSTEN F., HIENN T. T., WHITE N. J.** Use of artemisinin derivatives for control of malaria.. *Trop. Med.* 1998; 58: 45 S- 49 S.
109. **NOSTEN F., VAN VUGT M., PRICE R. et coll.** Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *The Lancet.* 2000, Jul 22; 356 (9226): 297-302.
110. **OGUTU R. B., SMOAK B. L., NDUATI R. W. et coll.** The efficacy of pyrimethamine-sulfadoxine, resistance of *Plasmodium falciparum* malaria in Kenyan children. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 2000; 94:83-84.
111. **OLLIARO P., NEVILLE C., LE BRAS J. et coll.** Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *The Lancet* 1996; 348:1196-1201.
112. **OUEDRAOGO I.** Paludisme de l'adulte en milieu urbain de Bobo. Thèse de Médecine .Université de Ouagadougou FSS; 1995:79.
113. **OUEDRAOGO J-B., TINTO H., ZONGO I. et coll.** Détection des formes résistantes de *Plasmodium falciparum* aux antimalariques au Burkina Faso; Institut de Recherche en Sciences de la Santé, Rapport 2003.
114. **PARISE M. E., AYISI J. G., NAHLEN B. L. et coll.** Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in area of Kenya with high prevalence of malaria and HIV infection. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1998; 59.
115. **PAYNE D.** Aspects pratiques de l'utilisation des systèmes standards de l' OMS d'épreuves *in vitro* (macro et micro tests) pour la détermination de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, la méfloquine, l' amodiaquine et la quinine. WHO/ MAL/ 1984; 84 (2): 21 p.
116. **PAYNE D.** Aspects pratiques des épreuves *in vivo* de sensibilité des antipaludiques. WHO / MAL / 1982; 82; 988: 22p.
117. **PEEL S. A., BRIGHT P., YOUNT B. et coll.** A strong association between mefloquine and halofantrine resistance and amplification, overexpression and mutation in the P-glycoprotein gene homolog (pfmdr). *Plasmodium falciparum in vitro.* *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1994;51:648-658.
118. **PETERS W.** The prevention of antimalarial drug resistance. *Pharmacology and Therapeutics* 1990; 47:497-508.

119. **POLDER T. W., JERUSALEM C. R., ELING W. M. C.** Morphological characteristics of intracerebral arterioles in clinical (*Plasmodium falciparum*) and experimental (*Plasmodium berghei*) cerebral malaria. *J. Neurol. Sci.* 1991; 101: 35-46.
120. **POSTNA N S., MOMMERS E. C., ELING W. M. et coll.** Oxydative stress in malaria; implications for prevention and therapy. *Pharm. World Sci.* 1996; 18:121-129.
121. **PRADINES B., FUSAI T., DARIES W. et coll.** Ferrocene-chloroquine analogues as antimalarial agents: *in vitro* activity of ferrochloroquine against 103 Gabonese isolates of *Plasmodium falciparum*. *J. Antimicrob Chemother* 2001;48:179-184.
122. **PRADINES B., ROGIER C., FUSAI T. et coll.** *In vitro* activity of artemether against African isolates (Senegal) of *Plasmodium falciparum* in comparison with standard antimalarial drugs. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1998;58:354-357.
123. **PRADINES B., VIAL H., OLLIARO P.** Prophylaxie et traitement du paludisme: problèmes, récents développements et perspectives. *Méd. Trop.*, 2003; 63: 79-98.
124. **PRICE R. N. et coll.** Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *The Lancet* 1996; 347:1654-1658.
125. **PRICE R., VAN VUGT M., PHAIPUN L. et coll.** Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1999;60: 547-555.
126. **RACCURT C. P., AROUKO H., DJOSSOU F. et coll.** Sensibilité *in vivo* du *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine dans la ville de Cotonou et ses environs (Benin). *Méd. Trop.* 1990 ; 50:21-51.
127. **RENDI-WAGNER P., NOEDL H., WERNSDORFER W. H. et coll.** Unexpected frequency, duration and spectrum of adverse events after therapeutic dose of mefloquine in healthy adults. *Acta Tropica* 2002; 81:167-173.
128. **RIBEIRO I. R., OLLIARO P.** Safety of artemisinin and its derivatives: a review of published and unpublished clinical trials. *Trop. Med.* 1998; 58: 50 S - 53 S.
129. **RIDLEY R G.** Medical needs scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. *Nature*, 2002; 415: 686-693.
130. **RINGWALD P., BARTCZAK S., LE BRAS J. et coll.** Faillure of antimalarial prophylaxis with mefloquine in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 1990; 84:348 - 349.
131. **ROBLIN X., LE BRAS J., COULANGES P.** Hypoglycémies sévères au cours d'accès pernicieux à *Plasmodium falciparum* traités par la quinine (étude sur 110 cas). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1989; 82:476-481.

132. **ROCHE R. J., SIMAMUT K., PUKRITTAYAKAMEE S. et coll.** Quinine induces reversible high-tone hearing loss. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1990;29:780-782.
133. **SABANELLI G., ROSSI P., BELLI A.** Etude sur la dispersion d'*Anopheles gambiae* dans une zone urbaine à Ouagadougou (Burkina Faso). *Parasitologia* 1986; 28:69-77.
134. **SAISSY J. M., CELLARD-PEYLE F., VITRIS M. et coll.** Paludisme grave en zone d'endémie saisonnière africaine. Comparaison des formes de l'adulte et de l'enfant et valeur pronostique des cytokines. *Presse Méd.* 1994; 23:1426 - 1430.
135. **SHAPIRA A., SCHWALBACH J. F. L.** Evaluation of four therapeutic regimens for falciparum malaria in Mozambique. *Bulletin of World Health Organisation* 1988;66:219-226.
136. **SKINNER T. S., MANNING L. S., JOHNSON W. A. et coll.** *In vitro* stage-specificity of *Plasmodium falciparum* to quinine and artemisinin drugs. *Int. J. Parasitol.* 1996 ; 26: 519-525.
137. **SNOUNOU G., VIRIYAKOSOLN S., ZHU X. P. et coll.** High sensitivity detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasito* 1993; 61;315-320.
138. **SNOW R. W., CRAIG M., DEICHMANN U. et coll.** Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull World Health Organisation* 1999; 77: 624-640.
139. **STEKETEE R. W., WIRIMA J. J., BOBLAND P. B. et coll.** Impairment of pregnant women's acquired ability to limit *Plasmodium falciparum* by infection with HIV in Malawi. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1996; 55:42-49.
140. **TACCHINI - COTTIER F., GRAU G. E.** Cytokines et paludisme. *Méd. Trop.* 1994; 54:257-262.
141. **TEJA-ISAVADHARM P., NOSTEN F., KYLE D. E. et coll.** Comparative availability of oral, rectal and intramuscular artemether in healthy subjects: use of simultaneous measurement by high performance liquid chromatography with electrochemical detection and bioassay. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1996;42: 599 - 604.
142. **TER KUILE F. O., DOLAN G., NOSTEN F. et coll.** Halofantrine versus amodiaquine in treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *The Lancet* 1993; 341:1044-1049.

143. **TER KUILE F., WHITE N. J., HOLLOWAY P. et coll.** *Plasmodium falciparum*: *in vitro* studies of the pharmacodynamic proprieties of drugs used for the treatment of severe malaria. *Exp. Parasitol.* 1993;76:85-95.
144. **TINTO H., ZOUNGRANA E. B., COULIBALY S.O. et coll.** Chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine efficacy for uncomplicated malaria treatment and haematological recovery in children in Bobo Dioulasso, Burkina Faso during a 3-year period 1998-2000. *Trop. Med. Int. Health*, November 2002; 7, N°11:925-930.
145. **TOURE Y. T. et COLLUZZI M.** The challenges of doing more against malaria, particularly in Africa. *Bull WHO* 2000; 78(12): 1376.
146. **TOUZE J. E., BERNARD J., KEUNDJAN A. et coll.** Electrocardiographic changes and halofantrine plasma levels during acute falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1996;54:225-228.
147. **TOUZE J. E., FOURCADE L., PRADINES B. et coll.** Les modes d'action des antipaludiques; intérêt de l'association atovaquone-proguanil. *Méd. Trop.* 2002; 62:219-224.
148. Toxicological studies with bêta artemether after intravenous administration in dogs. Data on file at Dafra Pharma. Fhi@dafra.be
149. Toxicological studies with bêta artemether after oral administration to dogs. Data on file at Dafra Pharma. Fhi@dafra.be
150. **TRAORE O.** Etude de l'efficacité des supposés d'artéméthér dans le traitement du paludisme sévère de l'enfant à Bobo Dioulasso. Thèse de Médecine. Université de Ouagadougou UFR/SDS; 2002:170.
151. **TRIGG J. K., MBWANA H., CHAMBO O. et coll.** Resistance to pyrimethamine-sulfadoxine in *Plasmodium falciparum* in 12 villages in north east Tanzania and a test of chlorproguanil-dapsone. *Acta Tropica*, 1997; 63:185-189.
152. **VACHON F.** Résurgence de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Rev. Prat.* 1998 ; 48: 284.
153. **VAN DEN BROEK N. R., WHITE S. A., NEILSON J. P.** The relationship between asymptomatic HIV infection and prevalence and severity of anaemia in pregnant women. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1998; 59:1004-1007.
154. **VAN DEN ENDE J., COPPENS G., VERSTREATEN T. et coll.** Recurrence of blackwater fever: triggering of relapses by different antimalarials. *Trop. Med. Int. Health* 1998; 3:632-639.

155. **VAN EIJK A. M., AYISI J. G., ter KUILE F. O. et coll.** Human immunodeficiency virus seropositivity and malaria as risk factors for third-trimester anaemia in asymptomatic pregnant women in western Kenya. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 2001; 65:623-630.
156. **VERHOEFF F. H., BRABIN B. J., HART C. A. et coll.** Increased prevalence of malaria in HIV-infected pregnant women and its implication for malaria control. *Trop. Med. Int. Health.* 1999; 4:5-12.
157. **VIAL H., ANCELIN M. L., CALAS M.** Plasmodium phospholipid metabolism: a target for development of novel antimalarial drugs. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1997;91: S87-S90.
158. **VON SEIDLEIN L., JAFFAR S., PINDER M. et coll.** Treatment of African children with uncomplicated falciparum malaria with a new antimalarial drug, CGP 56697. *J. Infect. Dis.* 1997; 176 (4):1113-1116.
159. **WADE B., CLOATRE G., CAMARA P. et coll.** Manifestations cardiovasculaires au cours de l'accès palustre de l'adulte à Dakar. *Cardiologie tropicale* 1998; 95:79-81.
160. **WARREL D. A.** Cerebral malaria: clinical features, pathophysiology and treatment. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1997; 91:875-884.
161. **WARRELL D. A., LOOAREESUWAN S., WARRELL M. J. et coll.** Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double blind-trial in 100 comatose patients. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306:313-319.
162. **WASSEMER S. C., COLTEL N., COMBES V. et coll.** Pathogenèse du neuropaludisme faits et hypothèses. *Méd. Trop.* 2003; 63: 254 - 257.
163. **WATKINS W. M., SPENGER H. C., KARIUKI D. M. et coll.** Effectiveness of amodiaquine as treatment for chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* infections in Kenya. *The Lancet* 1984; 8:357-359.
164. **WENGELNIK K., VIDAL V., ANCELIN M. L. et coll.** A class of potent antimalarials and their specific accumulation in infected erythrocytes. *Science* 2002; 295:1311-1314.
165. **WHITE N J., OLLIARO P. L.** Strategies for prevention of antimalarial drug resistance: rationale for combination therapy for malaria. *Parasitology Today*, 1996;12:399-401.

166. **WHITE N.** Antimalarial drug resistance and combination therapy. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 1999;B (354): 739-749.
167. **WHITE N.** Delaying antimalarial drug resistance with combination therapy. *Parasitologia* 1999; 41: 301-308.
168. **WHITE N. J.** Antimalarial drug resistance: the pace quickens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1992; 30:571-585.
169. **WHITE N. J.** Assessment of the pharmacodynamic proprieties of antimalarial drugs *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41: 1413-1422.
170. **WHITE N. J.** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemisinin and derivatives. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 1994; 88 (suppl 1): 41-43.
171. **WHITE N., VAN VUGT M., EZZET F.** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of arthemether-lumefantrine. *Clinical Pharmacology* 1999; 37: 105-125.
172. **WHO** Bureau régional Europe. CISID-malaria.<http://cisid.who.dk/mal>.
173. **WHO.** Advances in malaria chemotherapy. WHO Technical Report Series N° 711 1984.
174. **WHO.** Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* dans les régions à transmission élevée. 1994; WHO/MAL 94.1070: 33.
175. **WHO.** Fact sheet 1998; N°94.
176. **WHO.** Informal Consultation on the neurological investigations required for patients treated with artemisinin compounds and derivatives. Geneva, World Health Organisation; 1998.
177. **WHO.** Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Rapport d'une consultation technique de l'OMS Genève 2001; WHO/CDS/RBM/2001:35.
178. **WHO.** Severe and complicated malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 1990; 84 Suppl 2: 1-65.
179. **WHO.** Severe falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 2000; 94 suppl 1: 1-90.
180. **WHO.** Situation actuelle du paludisme dans le monde. *WHO, série de Rapports Techniques*, Genève 2000; N° 892:85.
181. **WHO.** Surveillance de la résistance aux antipaludiques. Rapport d'une consultation de l'OMS. Genève, Suisse, 3-5 Dec 2001. WHO/CDS/RBM/2002.39.

182. **WHO.** The use of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs: report of a joint CTD/DMP/TDR informal consultation. Geneva; 1998.
183. **WHO.** The use of essentials drugs. *WHO Technical Report Series* N° 895 Geneva, 2000.
184. **WITHWORTH J., MORGAN D., QUIGLEY M. et coll.** Effect of HIV-1 and increasing immunodepression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohorte study. *The Lancet* 2000; 356:2445-2450.
185. **WOOTON J. C., FENG X., FERDIG M. T. et coll.** Genetic diversity at chloroquine selective sweeps in *Plasmodium falciparum*. 2000; 418:320-323.

RESUME

KI KELAN BERTILLE

TITRE: Etude de l'efficacité et de la tolérance d'un ACT: ARTEQUIN[®]-600/750 dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso).

RESUME

Afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ARTEQUIN[®]-600/750 (une combinaison de l'artésunate avec la méfloquine) dans la prise en charge du paludisme simple de l'adulte, nous avons mené une étude prospective d'Octobre à Décembre 2002 et de Juillet à Novembre 2003 à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). Elle a concerné les sujets âgés de 15 ans et plus, pesant au moins 55 kg et qui souffraient de paludisme simple monospécifique à *P. falciparum*. Le suivi des patients s'est effectué pendant 28 jours. Les patients ont bénéficié d'examen cliniques et parasitologiques à J0, J1, J2, J3, J7, J21 et J28. Des examens hématologiques (hémogramme), biochimiques (créatininémie, glycémie, bilirubinémie totale, ASAT, ALAT et PAL) et électrocardiographiques ont été réalisés à J0 et J3. Le test immunologique de grossesse et la PCR ont été effectués à J0 et J28. Le médicament de l'étude a été administré per os à la dose quotidienne unique de 200 mg d'artésunate et de 250 mg de méfloquine, pendant 3 jours consécutifs.

Au total, 53 sujets dont l'âge moyen était de 25,6 ans ont été suivis. La température corporelle moyenne observée à leur inclusion a été de 38°C et la moyenne géométrique de la parasitémie de 8 516 parasites/ μ l. La clairance thermique moyenne notée a été de 15 h 11 mn et la clairance parasitaire moyenne de 21 h. Les taux de guérison obtenus à J14 et J28 ont été de 100%. Du point de vue de la tolérance, 54% des patients ont présenté des effets indésirables cliniques mineurs essentiellement à type d'insomnie, de vertiges et de vomissements dont seulement 20% des cas ont nécessité un traitement médicamenteux. Aucun effet indésirable majeur clinique n'a été observé. Une neutropénie, une réticulocytopénie et une diminution significative du taux d'hémoglobine ont cependant été constatées à J3 après administration du médicament de l'étude. Toutefois, aucune anomalie électrocardiographique imputable à ARTEQUIN[®]-600/750 n'a été notée.

Ces résultats montrent donc que ARTEQUIN[®]-600/750 est hautement efficace et également bien toléré dans la prise en charge du paludisme simple à *P falciparum* de l'adulte.

Mots clés : ARTEQUIN[®]-600/750 – Efficacité – Tolérance – Paludisme simple - *Plasmodium falciparum* – Adultes - Bobo-Dioulasso - Burkina Faso

KI KELAN BERTILLE

TITLE : Evaluation of the efficiency and tolerance of an ACT: ARTEQUIN[®]-600/750 in the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria in adults in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)

SUMMARY

In order to assess the efficiency and tolerance of ARTEQUIN[®]-600/750 (combination of artesunate and mefloquine) in the treatment of simple malarial attack of adults, a prospective research was carried out from October to December 2002 and from July to November 2003 in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso).

It dealt with the individuals aged 15 years and more, weighing less than 55 kgs and suffering from a *P. falciparum* simple monospecific malarial attack. The follow up has been carried out for 28 days and the patients benefited from clinical and parasitological tests on the following days : day 0, day 1, day 2, day 3, day 7, day 14, day 21, and day 28. Haematological (haemogram), biochemical (creatinine, glycaemia, total bilirubin, blood rates of ASAT, ALAT and alkaline phosphatase) exams and ECG were carried out on day 0 and day 3. Immunological pregnancy test and PCR were carried out on day 0 and day 28. Patients received simultaneously once a day over a three-day period 200 mg of artesunate and 250 mg of mefloquine.

We surveyed 53 patients whose average age was 24.6 years. The average body temperature observed at the moment of inclusion was 38°C and the geometrical average of the parasitemy was 8 516 parasites/ μ l. The average thermal clearance obtained by the combination was 15 hours and 11 minutes and the parasite clearance was 21 hours. The recovery rates obtained on the day 14 and day 28 were 100%. Among patients, 54% showed minor clinical unwanted effects such as dizziness, insomnia and vomiting mainly, and only 20% of them required medicinal treatment. No patient had a serious adverse event. Neutropenia, reticulocytopenia and a significant diminution of haemoglobin rates have been noticed after administering ARTEQUIN[®]-600/750. Yet, no electrocardiographical disorder attributable to the drug used was notified.

Therefore, these results show how highly efficient and well-tolerated ARTEQUIN[®]-600/750 is in the treatment of simple *P. falciparum* malarial attack of the adults.

Key words: ARTEQUIN[®]/600/750 – Efficiency – Tolerance - Uncomplicated malaria - *Plasmodium falciparum* – Adults - Bobo-Dioulasso - Burkina Faso

ANNEXES

ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE DE COLLECTE DES DONNEES

A) IDENTIFICATION DU PATIENT

Numéro de fiche :

Nom :

Prénom :

Age : / / ans

Sexe :

Profession :

Numéro de téléphone :

Lieu de résidence :

Repère géographique :

B) EXAMEN CLINIQUE A L'INCLUSION

Date d'inclusion : / / / /

Motifs de consultation

- 1).....
- 2).....
- 3).....
- 4).....
- 5).....

Durée d'évolution de la symptomatologie : / / jours

Antécédents médicaux du patient

Cardiopathie : oui non

Epilepsie : oui non

Troubles psychiatriques : oui non

Convulsions : oui non

Allergie à l'artémisinine : oui non

Allergie à la méfloquine : oui non

Diabète : oui non

HTA : oui non

Drépanocytose : oui non

Asthme : oui non

Autres :

Données paludométriques

Avez-vous eu un accès palustre depuis le mois de Juin : oui non

Si oui, précisez le nombre d'épisodes : / /

Les accès ont-ils été confirmés par une GE/FS : oui non

Avez-vous reçu un traitement : oui non Précisez sa nature :

Le traitement a-t-il été prescrit par un agent de santé : oui non

 Avez-vous recours à une prophylaxie antipalustre : oui non

 Si oui, en préciser le type, la régularité et la durée :

 Autres traitements (non antipalustres) antérieurs à la consultation (au plus 30 jours avant
et en préciser la nature, la posologie, la durée et l'indication)

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

Examen général

Etat général :

Etat de conscience :

Conjonctives :

Taille : Poids :

Température :

Fréquence respiratoire :

Tension artérielle :

Pouls :

Examen physique des appareils

Hépatomégalie : oui non

Splénomégalie : oui non

Autres signes :

C) EXAMENS PARACLINIQUES A L'INCLUSION

Bilan parasitologique

Densité parasitaire : / / parasites/ μ l

Espèce plasmodiale :

Stade évolutif du parasite :

Bilan biologique

TIG : / — / PCR : / /

NFS :

Globules rouges : / /mm³

Globules blancs : / /mm³

Plaquettes : / /mm³

Hématocrite : / %

Taux d'hémoglobine : / g/dl

Polynucléaires neutrophiles : / /mm³

Polynucléaires basophiles : / /mm³

Polynucléaires éosinophiles : / /mm³

Lymphocytes : / /mm³

Monocytes : / /mm³

Réticulocytes : / /mm³

Créatininémie : / mg/l

Glycémie : / g/l

ASAT : / UI/l

SGOT : / UI/l

Phosphatases alcalines : / UI/l

Bilirubinémie totale : / mg/l

Bilan électrocardiographique

Résultat de l'ECG : / / 1= Tracé normal 2= Tracé anormal

Si 2, alors préciser l'anomalie :

D) TRAITEMENTS

Médicament de l'étude

	J0	J1	J2
Dose initiale reçue			
Heure d'administration			
Dose de remplacement			

Médicaments concomitants

Nature	Indications	Posologie	Date de début	Fin

E) EVOLUTION

Evolution clinique à J1

Date correspondante : / / / /

Réponse au traitement : / / 1= Favorable 2= Défavorable 3= Survenue d'un effet indésirable

Si 2, préciser :

Si 3, alors remplir le tableau ci-dessous :

Type d'effet indésirable	Date de survenue	Intensité de l'effet indésirable	Traitement reçu	Date de disparition	Rapport de causalité

Préciser l'évolution de l'effet indésirable après traitement :

Paramètres de surveillance

Température du matin : / / Heure de la prise : / /
Pression artérielle : / / / Pouls : / /
Température du soir : / / Heure de la prise : / /

Evolution clinique à J2

Date correspondante : / / / /

Réponse au traitement : / / 1= Favorable 2= Défavorable 3= Survenue d'un effet indésirable

Si 2, préciser :

Si 3, alors remplir le tableau ci-dessous :

Type d'effet indésirable	Date de survenue	Intensité de l'effet indésirable	Traitement reçu	Date de disparition	Rapport de causalité

Préciser l'évolution de l'effet indésirable après traitement :

Paramètres de surveillance

Température du matin : / / Heure de la prise : / /
Pression artérielle : / / / Pouls : / /
Température du soir : / / Heure de la prise : / /

Evolution clinique à J3

Date correspondante : / / / /

Réponse au traitement : / / 1= Favorable 2= Défavorable 3= Survenue d'un effet indésirable

Si 2, préciser :

Si 3, alors remplir le tableau ci-dessous :

Type d'effet indésirable	Date de survenue	Intensité de l'effet indésirable	Traitement reçu	Date de disparition	Rapport de causalité

Préciser l'évolution de l'effet indésirable après traitement :

Paramètres de surveillance

Température du matin : / /

Heure de la prise : / /

Pression artérielle : / / /

Pouls : / /

Température du soir : / /

Heure de la prise : / /

Suivi clinique après J3

Constantes

Jours de contrôle	Température	Pression artérielle	Pouls

Autres signes notés à l'examen clinique

Date correspondante

.....

Evolution parasitologique

	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J21	J28
DP du matin								
Heure de prélèvement								
DP du soir								
Heure de prélèvement								

Evolution biologique

NFS :

Globules blancs : / /mm³

Globules rouges : / /mm³

Plaquettes : / /mm³

Taux d'hémoglobine : / /mm³

Taux d'hématocrite : / %

Polynucléaires neutrophiles : / /mm³

Polynucléaires basophiles : / /mm³

Polynucléaires éosinophiles : / /mm³

Lymphocytes : / /mm³

Monocytes : / /mm³

Réticulocytes : / /mm³

Créatininémie : / mg/l

Glycémie : / g/l

ASAT : / UI/l

ALAT : / UI/l

Phosphatases alcalines : / UI/l

Bilirubinémie totale : / mg/l

TIG : / /

PCR : / /

Evolution électrocardiographique

Résultat de l'ECG : / / 1= Tracé normal 2= Tracé anormal

Si 2, alors préciser l'anomalie :

ANNEXE 2 : PAGE DE SIGNATURE

Je soussigné, déclare avoir été informé par (nom du co-investigateur), téléphone :, de la nature du médicament à l'étude (ARTEQUIN®-600/750), des bénéfices et risques éventuels de ma participation au présent essai. De plus, il m'a été assuré que les documents portant mon nom seront gardés confidentiels et que mon identité ne sera pas révélée lors de la publication des résultats.

J'ai lu et compris les informations destinées au patient concernant le médicament et ai eu l'opportunité de poser des questions. J'ai compris et accepté les réponses qui m'ont été données. Je comprends que la combinaison de ces deux médicaments fait partie d'un développement clinique et que le laboratoire pharmaceutique Mepha SA assume tout problème de santé qui serait lié à l'utilisation de ARTEQUIN®-600/750.

Je donne, par la présente, mon libre consentement pour participer à cette étude en me réservant à tout moment le droit de :

- rechercher des informations supplémentaires relatives au produit auprès de mon médecin ou à partir d'autres sources ;
- arrêter ma participation à cet essai sans avoir à subir de préjudice.

De même, le co-investigateur peut stopper mon traitement de l'étude ou m'exclure de celle-ci à tout moment. Je consens à ce que le co-investigateur fournisse au laboratoire pharmaceutique Mepha SA, toutes les informations concernant mon utilisation du médicament de l'étude.

Nom du patient

Signature du patient

Date : / / / /

Identité du témoin.....

Signature du témoin

Je soussigné, médecin co-investigateur de l'étude, confirme avoir clairement expliqué au patient la nature, les objectifs, les bénéfices et les risques potentiels prévisibles de l'utilisation de ARTEQUIN®- 600/750.

Nom du médecin

Signature du médecin

Date : / / / /

ANNEXE 3 : CRITERES DE COMPARAISON DES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES

Afin de guider le choix des combinaisons thérapeutiques antipaludiques, un système de cotation a été proposé par l’OMS (132). Les cotations obtenues ne sont pas d’une application stricte car elles visent plutôt à fournir le moyen de comparer de manière objective les diverses associations médicamenteuses selon un ensemble arbitraire d’échelles. Plus la cotation est basse, meilleur est le résultat pour chacune des catégories et, par conséquent, meilleure est la cotation générale.

A) Efficacité thérapeutique

L’efficacité d’une association (quelle que soit l’efficacité de ces constituants) est cotée comme suit :

- échec thérapeutique inférieur à 5% = 1 ;
- échec thérapeutique entre 6 et 15% = 2 ;
- échec thérapeutique entre 16 et 24% = 3 ;
- échec thérapeutique supérieur à 25% = 4.

B) Innocuité clinique

D’après l’ « innocuité en utilisation clinique » dans les différents groupes à risque (établir une cote pour chaque groupe) : tous groupes d’âge, enfants de moins de 5 ans, nourrissons, femmes enceintes, mères allaitantes et personnes vivants avec le VIH.

Recommandé pour l’utilisation clinique = 1

Non recommandé pour l’utilisation clinique = 2

C) Possibilités d’un usage généralisé dans différentes conditions de traitement

Si une formation spéciale ou une aide de la part d’un établissement (diagnostic, stockage et délivrance des médicaments, etc...) sont nécessaires pour la mise en œuvre de l’association médicamenteuse aux différents niveaux du système de soins : communauté et traitement à domicile, dispensaires et centres de santé, hôpitaux.

Possibilité d’utilisation à tous les niveaux = 1

Utilisation à tous les niveaux sauf communauté et traitement à domicile = 2

Seulement en milieu hospitalier = 3

D) Influence sur l'observance par l'utilisateur

Selon les caractéristiques du produit qui sont susceptibles d'influer sur l'acceptation et l'utilisation du produit par l'utilisateur.

Forme galénique : dans une même forme galénique = 1 ;
en administration simultanée = 2.

Schéma posologique : nombre de doses quotidiennes multiplié par la durée du traitement.

Acceptabilité par le consommateur : acceptable = 1 ;
cote maximale de 4 en cas d'acceptabilité réduite par des facteurs tels que les effets secondaires, le goût, la couleur, le nombre de comprimé par dose, etc....

Forme galénique : pour adulte et à usage pédiatrique = 1 ;
pour adulte seulement = 2.

E) Coût et rapport coût/efficacité

Mesure du coût en fonction de l'évolution clinique et/ou parasitologique (guérison clinique ou guérison radicale).

F) Capacité de l'association à retarder l'apparition d'une résistance parasitaire

C'est la capacité potentielle de l'association, déterminée en fonction de ses différentes propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, à retarder l'apparition d'une résistance vis-à-vis de chacun de ses constituants. Elle est cotée comme suit :

Compatibilité optimale de la demi-vie des différents constituants : compatibilité de la demi-vie = 1 ; non compatibilité de la demi-vie = 2.

Mode d'action : synergique = 1 ; action additive = 2 ; action antagoniste = 3.

Activité gamétocytocide – aptitude à réduire la transmission de souches résistantes :
activité gamétocytocide = 1 ; pas d'activité gamétocytocide = 2.

G) Disponibilité du produit

1- Capacité de production

Source de production fiable (respect des BPF) : oui = 1 ; non = 2.

Capacité de production fiable : oui = 1 ; non = 2.

2- Disponibilité locale

Autorisation de mise sur le marché accordée : oui = 1 ; non = 2.

Disponible à un coût abordable pour une utilisation généralisée : oui = 1 ; non = 2.

IX.1.1.1 Possibilité d'une large utilisation géographique

Il s'agit d'une évaluation des possibilités d'utilisation à grande échelle au niveau régional ou sous-régional de ce produit, en se fondant sur un ensemble de facteurs tels que :

- le profil d'efficacité au niveau régional ;
- la situation du produit par rapport à la réglementation et la capacité de production
- le rapport coût/efficacité.

Possibilité d'utilisation généralisée = 1

Application limitée = 2

La cotation de certains points importants concernant l'accès aux médicaments, par exemple collaboration interpays, structures du système de santé et des établissements de soins etc, peut ne pas être possible.

Serment D' Hippocrate

« En présence des maîtres de cette école et de mes chers 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.

Admise à l' intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s' y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, mon état ne servira pas à corrompre les moeurs 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 ! »

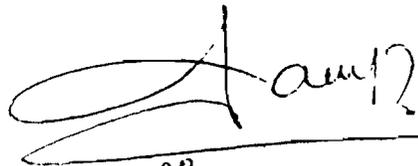
AUTORISATION D'IMPRIMER

Visa du Directeur de thèse



Pr. T.R. GUIGUEMDE

Visa du Président de jury de thèse



Pr. Ludovic KAM
Chef de Sec Pédiatrie
CHN-YO