

Ministère des Enseignements Secondaire,
Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU



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

SECTION MEDECINE

Année universitaire 2009-2010

BURKINA FASO
Unité – Progrès - Justice



Thèse N°112

**ETUDE COMPAREE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE
DES
COMBINAISONS ARTESUNATE+AMODIAQUINE VERSUS
ARTEMETHER-LUMEFANTRINE EN PRISE NON SUPERVISEE
DANS
LE TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE A *PLASMODIUM
FALCIPARUM* CHEZ LES ENFANTS DE 6 A 59 MOIS A
NANORO
(BURKINA FASO)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 27 JUILLET 2010

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

Par NANA LOUIS ARNAUD

Né le 28 juin 1976 à Ouagadougou (Burkina Faso)

JURY

Directeur de thèse :

Pr Robert T. GUIGUEMDE

Co-directeur :

Dr Halidou TINTO

Président :

Pr Ludovic K. KAM

Membres :

Dr Lassina DAO

Dr Moussa OUEDRAOGO

Dr Patrice Ali COMBARY

**LISTE DES RESPONSABLES
ADMINISTRATIFS ET DES ENSEIGNANTS DE
L'UFR/SDS**

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

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

Année Universitaire en 2009/2010

LISTE DES RESPONSABLES ADMINISTRATIFS DE L'UFR/SDS

Directeur	Pr. Arouna OUEDRAOGO
Directeur Adjoint	Pr. Rabiou CISSE
Coordonnateur de la section Médecine	Pr. Kampadilemba OUOBA
Coordonnateur de la section Pharmacie	Pr. Mamadou SAWADOGO
Corrdonnateur de la Section Odontostomatologie	Dr Dieudonné OUEDRAOGO
Directeur des stages de la section Médecine	Pr. Ag. Antoine P. NIAMBA
Directeur des stages (Bobo-Dioulasso)	Pr Ag. Athanase MILLOGO
Directeur des stages de la section Pharmacie	Pr Ag. Lassana SANGARE
Secrétaire Principal	M. Olivier Leperson SANWIDI
Service Administratif, Financier et Comptable	M. Hervé Ollo TIOYE
Chef de Service Scolarité	Dr Serge Aimé SAWADOGO
Chef de Service Bibliothèque	Mme Mariam TRAORE / SALOU
Secrétaire du Directeur	Mme Adiara SOMDA / CONGO
Secrétaire du Directeur Adjoint	

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS
ANNEE UNIVERSITAIRE 2009 / 2010

I. ENSEIGNANTS PERMANENTS

1) Professeurs titulaires

Robert T. GUIGUEMDE	Parasitologie
Robert B. SOUDRE	Anatomie Pathologique
Innocent Pierre GUISSOU	Pharmacologie & Toxicologie
Blaise K. SONDO	Santé Publique
Joseph Y. DRABO	Médecine Interne/Endocrinologie
Jean LANKOANDE	Gynécologie-Obstétrique
Daniel P. ILBOUDO	Hépatologie, Gastro-entérologie
Adama TRAORE	Dermatologie – Vénérologie
Kampadilemba OUOBA	Oto Rhino Laryngologie
Mamadou SAWADOGO	Biochimie
Arouna OUEDRAOGO	Psychiatrie
Patrice ZABSONRE	Cardiologie
Blami DAO	Gynécologie-obstétrique
Jean B. KABORE	Neurologie
Ludovic K. KAM	Pédiatrie
Rabiou CISSE	Radiologie et Imagerie médicale
Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE	Bactériologie-virologie
Si Simon TRAORE	Chirurgie viscérale
Diarra YE/OUATTARA	Pédiatrie

2) Maîtres de Conférences Agrégés

Raphael K. OUEDRAOGO	Orthopédie-traumatologie
François Housséini TALL	Pédiatrie
Albert WANDAOGO	Chirurgie pédiatrique
Adama LENGANI	Néphrologie
Joachim SANOU	Anesthésie-réanimation
Téophile TAPSOBA	Biophysique, médecine nucléaire
Michel AKOTIONGA	Gynécologie-obstétrique
Alain BOUGOUMA	Hépatologie, gastro-entérologie
Daman SANO	Chirurgie viscérale
Abel KABRE	Neuro-chirurgie
Athanase MILLOGO	Neurologie
Jean-Baptiste NIKIEMA	Pharmacognosie
Nazinigouba OUEDRAOGO	Anesthésie-réanimation
Lassana SANGARE	Bactériologie-virologie
Boubacar NACRO	Pédiatrie
Maïmouna DAO/OUATTARA	Oto-rhino-laryngologie
Laurent T. OUEDRAOGO	Santé publique
Claudine LOUGUE/SORGHO	Radiodiagnostic et Imagerie médicale
Martial OUEDRAOGO	Pneumo-phtisiologie
Antoine P. NIAMBA	Dermatologie-vénérologie
Dieudonné N. MEDA	Ophtalmologie
Issa T. SOME	Chimie analytique
Rasmané SEMDE	Pharmacie galénique

Olga M. GOUMBRI/LOMPO	Anatomie pathologie
Théodore OUEDRAOGO	Anatomie
Blandine THIEBA/BONANE	Gynécologie-obstétrique
Abel Y. BAMOUNI	Radiodiagnostic et Imagerie médicale
Moussa BAMBARA	Gynécologie-obstétrique
Fatou BARRO/TRAORE	Dermatologie-vénérologie
Abdel Karim Kader SERME	Hépatologie, gastro-entérologie
Jean SAKANDE	Biochimie

3) Maîtres-assistants

Abdoulaye TRAORE	Santé publique
Lady Kadiatou TRAORE	Parasitologie
Boubacar TOURE	Gynécologie-obstétrique
Kapouné KARFO	Psychiatrie
Antoinette TRAORE/BELEM	Pédiatrie
Timothée KAMBOU	Urologie
Alain Z. ZOUBGA	Pneumo-phtisiologie
André K. SAMADOULOUYOU	Cardiologie
Pingwendé BONKOUNGOU	Pédiatrie
Emile BANDRE	Chirurgie pédiatrique
Apollinaire SAWADOGO	Hépatologie, gastro-entérologie
Arsène M.D. DABOUE	Ophtalmologie
Françoise D. MILLOGO/TRAORE	Gynécologie-obstétrique

Robert O. ZOUNGRANA	Physiologie
Idrissa SANOU	Bactériologie-virologie
Christophe S. DA	Orthopédie, traumatologie
Elie KABRE	Biochimie
Eric NACOULMA	Hématologie clinique
Sélouké SIRANYAN	Psychiatrie
Vincent OUEDRAOGO	Médecine du travail
Barnabé ZANGO	Urologie
Eléonore KAFANDO	Hématologie biologique
Théodore Z. OUEDRAOGO	Médecine du travail
Dieudonné OUEDRAOGO	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Sheick Oumar COULIBALY	Parasitologie
Nicolas MEDA	Santé publique
Roger Arsène SOMBIE	Hépatogastro-gastro-entérologie
Ousséïni DIALLO	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
Fla KOUETA	Pédiatrie

4) Assistants

Amado KAFANDO	Chirurgie générale
Adrien B. SAWADOGO	Maladies infectieuses
Hervé TIENO	Médecine interne
Lassina DAO	Pédiatrie
Assita LAMIEN/SANOU	Anatomie pathologie
Moussa OUEDRAOGO	Pharmacologie

Georges OUEDRAOGO	Pneumo-phtisiologie
Charlemagne OUEDRAOGO	Gynécologie-obstétrique
Ali OUEDRAOGO	Gynécologie-obstétrique
Christian NAPON	Neurologie
Armel R. Flavien KABORE	Anesthésie-réanimation
Tarcissus KONSEIM	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
Gilbert P. BONKOUNGOU	Chirurgie générale
Adama SANOU	Chirurgie générale
Dieu-Donné OUEDRAOGO	Rhumatologie
Serge Aimé SAWADOGO	Immunologie
Charlemagne GNOULA	Chimie thérapeutique
Fousséni DAO	Pédiatrie puériculture
Mahamoudou SANOU	Bactériologie virologie
Yvette Marie GYEBRE	Oto-Rhino-Laryngologie
Moustapha OUEDRAOGO	Toxicologie
Gisèle BADOUM/OUEDRAOGO	Pneumo-Phtisiologie
Papougnézambo BONKOUNGOU	Anesthésie-Réanimation
Gérard COULIBALY	Néphrologie
Oumar GUIRA	Médecine interne
Nina N. KORSAGA/SOME	Dermatologie-vénérologie
Madina A. NAPON	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
Edgar OUANGRE	Chirurgie générale et digestive
Isso OUEDRAOGO	Chirurgie pédiatrique

Bertin Priva OUEDRAOGO	ORL
Wélébnoaga Norbert RAMDE	Médecine légale
Mamoudou SAWADOGO	Chirurgie Orthopédique et traumatologique
Moustapha SEREME	ORL
Mohamed TALL	Orthopédie-traumatologie

5) Enseignants à temps plein

Amadé OUEDRAOGO	Anesthésie-réanimation
Rigobert THIOMBIANO	Maladies infectieuses

II. ENSEIGNANTS VACATAIRES

Seydou SOURABIE	Phytopharmacie
Lansandé BANGAGNE	Gestion
Emile B. PARE	Anglais
Cécile OUEDRAOGO	Anglais
Marius LOMPO	Pharmacologie
Badioré OUATTARA	Galénique
Sylvin OUEDRAOGO	Pharmacologie
Aristide TRAORE	Pharmacologie et Toxicologie
Sidiki TRAORE	Chimie analytique
Sylvestre TAPSOBA	Nutrition
Germaine MINOUNGOU	Pharmacie vétérinaire

AVERTISSEMENT

<<Par délibération, l'Unité de formation et de recherche des sciences de la santé a arrêté que les opinions dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur accorder aucune approbation ni aucune improbation>>.

A decorative rectangular frame with a double-line border and rounded corners, containing the text 'DEDICACES'.

DEDICACES

A mon père

Vous avez été pour nous un exemple de vertu, d'humilité et de dignité. Ce travail est le vôtre, symbole de tous les sacrifices consentis pour mon instruction et celle de mes frères et sœurs malgré la modestie de vos moyens.

Recevez ici toute ma gratitude. Merci papa pour tout.

Longévité.

A ma mère

Voici le fruit de tant de souffrances et de prières consenties à mon égard depuis des années. Je vous offre ce travail mère bien aimée.

Gratitude.

A mes tantes

J'ai toujours eu auprès de vous une affection maternelle. Longévité

A mes frères et sœurs : Larissa, Alex, Ludovic et Lydia

Seul le travail fait de nous des Etres à part entière dans la société. Vous avez, chacun, à sa manière contribué à son aboutissement. Que l'amour et l'entente qui nous unissent aujourd'hui se perpétuent à jamais.

A mes cousins et cousines

Je vous remercie de la chaleur que vous m'avez apportée. Succès et longévité.

A ma bien aimée SOMA CLEMENCE

Ta compréhension et ton affection ont joué un grand rôle dans la réussite de ce travail. Les moments difficiles et l'éloignement ont failli entamer notre amour. Vois à travers ce travail mon amour. Tendresses.

Aux familles Nana, Boly, Ilboudo, Nikiéma, Ouédraogo, Ouili, Ouoba, Kalmogho, Kansié, Kyéré, Namano, Soma, Yaméogo, Zoma, Zongo, Zoungrana

Merci pour votre grand soutien.

A ma fille ALEXIA

Voici le résultat des mes longues absences à la maison. Je te l'offre pour qu'il comble le vide de mon éloignement et qu'il te serve de tremplin. Bisou.

A mes très chers amis : Adam, Abasse, Charles, Frank, Gustave, Hermann, Marie Paul, Samuel Noaga

Votre esprit de solidarité m'a été utile. Amis pour la vie.

A ma très grande amie Emmanuelle ZOURE

J'ai trouvé beaucoup de réconfort auprès de toi lors de mes moments difficiles. Bonheur et longévité. Amie pour la vie.



REMERCIEMENTS

Au personnel du centre Muraz et de l'IRSS

J'adresse particulièrement un remerciement à tous les membres du service de Parasitologie et Entomologie. Mes remerciements les plus sincères.

Au personnel du CMA de Nanoro

Merci pour votre étroite collaboration

Aux Docteurs Innocent Valéa, Issaka Zongo, Augustin Zéba, Hermann Sorgho, Eustache Kalmogho, Léa Bonkian, Biébo Bihoun, Issa Guiraud

Votre disponibilité et vos conseils m'ont été bénéfiques. Grand merci.

A Sayouba Ouédraogo : pour ton soutien constant, ta disponibilité et ton savoir faire. Infiniment merci.

A mes collègues et amis

Votre esprit de solidarité m'a été utile.

A mes amis de Gounghin

Votre disponibilité auprès de ma famille m'a été d'un grand réconfort. Merci.

A tous les enfants de l'étude

Vous avez consenti un grand sacrifice pour ce travail. Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre Maître et Président du jury

Le Professeur Ludovic K. KAM

- Professeur titulaire de pédiatrie à l'UFR/SDS de l'Université de Ouagadougou
- Chef du service de la pédiatrie du CHU-YO de Ouagadougou

Cher maître, nous sommes très sensible de l'honneur que vous faites en acceptant, malgré vos multiples occupations, de présider le jury de notre thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos remarquables enseignements au cours de notre cursus universitaire. Votre sagesse, votre simplicité, votre sympathie, vos grandes qualités scientifiques et votre amour pour le travail bien fait force le respect et font de vous un modèle pour nous.

Nous vous prions d'accepter cher maître notre sincère reconnaissance et notre respectueuse considération.

A notre Maître et Directeur de thèse
Le professeur Titulaire Tinga Robert GUIGUEMDE

- Professeur titulaire de la chaire de la parasitologie à l'UFR/SDS de l'université de Ouagadougou,
- Doyen de l'Institut Supérieur des Sciences de la Santé de l'Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso,
- Chef de service du laboratoire de parasitologie du Centre MURAZ de Bobo Dioulasso,
- Général des Forces Armées Burkinabé.

Cher Maître, vous avez par une grande maîtrise de la médecine, votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre humilité fait l'unanimité de tous vos étudiants. Pour le grand Maître que vous êtes, vous suscitez en nous admiration et attachement. C'est un grand honneur pour nous d'avoir bénéficié et de bénéficier toujours de vos enseignements et de vous avoir eu comme directeur de thèse. Puisse ce modeste travail vous témoigner un temps soit peu notre profonde gratitude.

Merci pour votre enseignement et votre encadrement. Profondes gratitude.

A notre Maître et juge, et co-directeur de thèse
Le Docteur Halidou TINTO

- Chargé de recherche à la Direction régionale de l'IRSS à Bobo et au Centre Muraz

Cher Maître, c'est une immense joie qui nous amène de vous avoir dans ce jury. Nous avons pu, malgré votre calendrier chargé, bénéficier de vos encadrements pour réaliser ce travail. Vous avez inspiré ce travail et guidé nos pas de sa conception à sa finition. Votre patience, votre esprit de méthode et vos conseils avisés seront pour nous un bagage intellectuel inestimable

Les mots ne sauraient traduire les sentiments de reconnaissance qui nous animent.

Sincères remerciements.

A notre Maître et juge
Le Docteur Lassina DAO

- Assistant en pédiatrie à l'UFR/SDS de Ouagadougou
- Médecin pédiatre au CHUP-CDG de Ouagadougou

Nous sommes très heureux de l'honneur et du privilège que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse malgré vos multiples sollicitations.

Votre rigueur au travail, vos connaissances scientifiques, votre humilité et vos qualités humaines forcent l'admiration.

Trouvez là, cher maître, l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde gratitude. Sincères remerciements.

A notre Maître et juge
Le Docteur Moussa OUEDRAOGO

- Assistant en pharmacologie à l'UFR/SDS
- Chef de service du service de pharmacie du CHUP-CDG

Nous vous remercions de l'honneur et du privilège que vous nous avez témoigné en acceptant de juger ce travail malgré vos obligations. Votre disponibilité permanente, votre gentillesse, vos connaissances scientifiques est un exemple à suivre et suscitent un attachement.

Veillez trouver ici, l'expression de notre gratitude et nos remerciements pour avoir accepté de juger ce travail.

A notre Maître et juge
Le Docteur Patrice Ali COMBARY

- Médecin de Santé publique
- Coordonnateur du Programme National de Lutte contre le Paludisme

Cher Maître, nous sommes très marqué de l'honneur que vous nous faites en acceptant, malgré vos multiples occupations, de juger cette thèse.

Vos qualités humaines, votre abnégation au travail bien fait et votre ponctualité font l'unanimité de tous ceux qui vous côtoient.

Nous vous prions d'accepter cher Maître notre sincère reconnaissance et notre respectueuse considération.

DES MATIERES

I / INTRODUCTION / ENONCE DU PROBLEME	31
II / EPIDEMIOLOGIE	33
II.1/ L'agent pathogène	33
II.1.1 / Le parasite	33
II.1.2 / Le cycle évolutif.....	33
II.2 / Le vecteur.....	34
II.3 / L'hôte	35
II.4 / Faciès épidémiologiques	35
II.5 / Evaluation épidémiologique du paludisme.....	36
III / MANIFESTATIONS CLINIQUES	36
III.1 / Evolution schématique du paludisme.....	36
III.2 / Formes cliniques du paludisme.....	38
III.2.1 / Formes symptomatiques	38
III.2.2 / Formes selon le terrain	39
IV / DIAGNOSTIC DU PALUDISME.....	41
IV.1 / Diagnostic présomptif.....	41
IV.2 Diagnostic spécifique	41
IV.2.1 / Le diagnostic parasitologique	41
IV.2.2 / Diagnostic immunologique	42
V / TRAITEMENT DU PALUDISME	44
V.1 / Buts	44
V.2 / Moyens	44
V.2.1 / Les schizonticides d'action rapide	45
V.2.2 / Les schizonticides d'action lente	48
V.2.3 / Les gamétocytocides.....	48
V.2.4 / Les antibiotiques.....	49
V.2.5 / Les associations médicamenteuses	49
V.3 / Aspects thérapeutiques.....	51
V.3.1 / Traitement curatif.....	51
V.3.2 / Traitement prophylactique.....	52
V.4 / La chimiorésistance	53

V.4.1 / Définition	53
V.4.2 / Historique de la chimiorésistance de <i>Plasmodium falciparum</i>	53
V.4.3 / Méthodes d'évaluation de la chimiosensibilité chimiorésistance.....	53
V.4.4 / Indications thérapeutiques.....	55
V.4.5 / Surveillance de la chimiorésistance.....	57
VI/ REVUE DE LA LITTERATURE.....	58
VI.1 / EN AFRIQUE	58
I / OBJECTIF DE L'ETUDE.....	65
I.1 / Objectif général.....	65
I.2 / Objectifs spécifiques	65
II / METHODOLOGIE	66
II.1 / Cadre de l'étude.....	66
II.1.1 / Données sur le Burkina Faso.....	66
II.1.2 / Le district sanitaire de Nanoro.....	67
II.1.3 / Le Centre Médical avec Antenne Chirurgicale (CMA) Saint Camille de Nanoro.....	68
II.2 / Type et durée de l'étude.....	68
II.3 / Population et méthode d'étude	68
II.3.1 / Taille de l'échantillon	68
II.3.2 / Population d'étude	69
II.4 / Traitement	71
II.4.1 / Médicaments de l'étude	71
II.4.2 / Traitements associés.....	72
II.4.3 / Traitement de remplacement.....	72
II.5 / Considérations éthiques	73
II.6 / Examens des patients	73
II.6.1 / Examen clinique	73
II.6.2 / Examens biologiques.....	73
II.7 / Evaluation et critères de jugement de l'efficacité des traitements.....	74
II.7.1 Définition des principaux critères d'évaluation	74
II.7.2 / Critères secondaires de jugement de l'efficacité.....	76
II.8 / Critères pour l'évaluation de la tolérance	76
II.9 / Analyse statistique.....	76
III / Résultats globaux.....	77
III / 1 Caractéristiques de la population d'étude.....	79

III.1.1 / caractéristiques démographiques	80
III.1.2 / caractéristiques cliniques.....	81
III.1.3 / Les caractéristiques paracliniques	82
III. 2 / L'efficacité thérapeutique de AL et de AS+AQ aux jours 28 et 42	83
III.3 / Résultats des critères d'évaluation secondaire	85
III.3.1 / Clairance thermique.....	85
III.3.2 / Clairance parasitaire	85
III.3.3 / Efficacité hématologique des deux groupes de traitement	86
III.3.4 / Portage gamétocytaire	86
III.4 / Tolérance	87
IV / DISCUSSION	89
IV.1 / Limites et contraintes de l'étude.....	89
IV.1.1 / Du type d'étude	89
IV.1.2 / Du cadre de l'étude.....	89
IV.1.3 / De la durée du suivi	89
IV.1.4 / De l'absence de données sur la mesure de l'hémoglobine chez tous les patients au cours du suivi.	90
IV.2 / Résultats	90
IV.2.1 / Caractéristiques de la population.....	90
IV.2.2 / Indice plasmodique.....	90
IV.2.3 / Efficacité thérapeutique	90
V / CONCLUSION	94
VI / SUGGESTIONS	95
VII / RESUME	96
VIII / ABSTRACT	97
IX/ BIBLIOGRAPHIE	98
X / ANNEXES	104

LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I :** Classification des principaux antipaludiques
- Tableau II :** Posologie de l'amodiaquine selon l'âge chez les enfants
- Tableau III :** Liste des pays ayant adopté les CTA dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* en 1^{ère} et 2^{ème} intention
- Tableau IV :** Schéma thérapeutique utilisé pour artéméter-luméfantrine
- Tableau V :** Schéma thérapeutique utilisé pour Artésunate+Amodiaquine
- Tableau VI:** Planning du suivi clinique et biologique
- Tableau VII :** Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude
- Tableau VIII :** Signes cliniques à l'inclusion et par groupe de traitement
- Tableau IX :** Les réponses au traitement de la population analysée en per protocole modifiée aux jours 14 et 28 en fonction des deux groupes de traitement
- Tableau X :** Réponse au traitement par AL et AS+AQ avant et après PCR
- Tableau XI :** Variations du taux d'hémoglobine selon les jours de suivi
- Tableau XII :** Proportion selon le groupe de traitement, des patients ayant présenté les évènements indésirables les plus fréquents

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle de transmission palustre

Figure 2 : Situation géographique de Nanoro et zones climatiques du Burkina Faso

Figure 3 : Répartition des patients par groupe de traitement au cours du suivi

Figure 4 : Distribution des enfants par tranches d'âges et par groupe de traitement

Figure 5 : Répartition des classes de température en fonction du traitement

Figure 6 : Répartition des classes de densités parasitaires en fonction du groupe de traitement à l'inclusion

Figure 7 : Proportion des patients présentant des parasites au cours du suivi

Figure 8 : Les évènements indésirables cliniques au cours du suivi

LISTE DES SIGLES ET ABBREVIATIONS

ADN:	Acide Désoxyribonucléique
AL:	Artemether-lumefantrine
AQ:	Amodiaquine
AS :	Artesunate
ASAT:	Aspartate amino –transférase
ASAQ:	Artesunate+Amodiaquine
CMA :	Centre Médical avec Antenne Chirurgicale
Cp :	Comprimé
CQ :	Chloroquine
CTA :	Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
DELI	Double-site-linked pLDH immunodetection
DDT:	Dichloro-diphényl-trichloroéthane
dl:	Décilitre
ECT:	Echec clinique tardif
ELISA:	Enzyme linked immunosorbent assay
EPT:	Echec parasitologique tardif
ETP:	Echec thérapeutique précoce
ETT:	Echec thérapeutique tardif
g:	Gramme
G6PD:	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
Hb:	Hémoglobine
Hg:	Symbole du mercure
HRP 2:	Histidin rich protein 2
IC 95%:	Intervalle de confiance à 95 pour cent
IDE:	Infirmier diplômé d'Etat
IFI	Immunofluorescence indirecte
J0:	Premier jour
J1:	Deuxième jour
J2 :	Troisième jour
J3 :	Quatrième jour
J7 :	Huitième jour
J14 :	Quinzième jour

J21 :	Vingt deuxième jour
J28 :	Vingt neuvième jour
J42 :	Quarante troisième jour
Kg:	Kilogramme
Km²:	Kilomètre carré
LDH:	Lactates déshydrogénases
MCD:	Médecin-chef du district
mmol/l:	Millimole par litre
NCHS:	National center for health statistics
OMS:	Organisation mondiale de la santé
ONG:	Organisation non gouvernementale
p:	Probabilité
P.malariae:	<i>Plasmodium malariae</i>
P.ovale:	<i>Plasmodium ovale</i>
PCR:	Polymerase Chain reaction
PIB	Produit intérieur brut
PNB:	Produit national brut
RCPA:	Réponse clinique et parasitologique adéquate
RR:	Risque relatif
RTS :	Protéine hybride constituée de segments HBs (antigène de surface du virus de l'hépatite B et CS)
RTS,S:	Antigène particulaire comprenant à la fois les protéines RTS et HBs.
SIDA:	Syndrome d'immunodéficience acquise
SP:	Sulfadoxine-pyriméthamine
TDR:	Test de diagnostic rapide
TIP:	Taux d'inoculation parasitaire
TNF-α:	Tumor necrosis factor alpha
VIH:	Virus de l'immunodépression humaine
VNP:	Visite non programmée
Vs :	Versus
<:	Inférieur à
>:	Supérieur à
°C:	Degré Celsius
µl:	Microlitre
µmol :	Micromole



**PREMIERE PARTIE
INTRODUCTION / GENERALITES**

I / INTRODUCTION / ENONCE DU PROBLEME

Le paludisme ou malaria est une maladie parasitaire tropicale et intertropicale caractérisée par la présence dans l'organisme, d'un parasite du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre de l'anophèle femelle.

Le paludisme touche plus de 90 pays, avec deux milliards quatre cent millions (2 400 000 000) de personnes exposées (40% de la population mondiale), 515 millions d'accès palustres par an, 1,5 millions à 2 millions de décès par an, en particulier chez les enfants de moins de 5 ans. On estime que 90% des cas intéressent les pays de l'Afrique subsaharienne (incidence en Afrique : 500 à 900 pour 1000 ; en Asie : 5 à 6 pour 1000). La maladie tue un enfant toutes les 30 secondes. Le poids du paludisme n'a pratiquement pas changé dans les zones où sa transmission était la plus élevée, notamment en Afrique **(1)**. Cette lourde mortalité s'explique en partie par l'émergence rapide de la résistance à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine qui, étaient pendant longtemps les médicaments les plus utilisés en Afrique **(2)**.

Cette résistance de *P. falciparum* compromet l'efficacité et la prise en charge sans délai qui constitue une stratégie prioritaire dans le cadre des efforts actuellement déployés pour lutter contre le paludisme **(1, 2)**

Le phénomène de la chimiorésistance a été observé pour la première fois en Afrique de l'Est en 1978, mais on a signalé plus tard sa présence dans presque tous les pays d'endémie palustre du continent africain **(3)**. Jusqu'à une date récente, on considérait comme allant de soi que la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) prendrait le relais de la chloroquine. Cependant, la résistance à ce dernier se développe encore plus rapidement que celle de la chloroquine, même dans les conditions actuelles de son utilisation **(4, 5)**, ce qui réduit sa durée de vie thérapeutique.

Face à l'apparition et à la propagation rapide de ce phénomène de résistance, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) dans le cadre de la politique de lutte contre le paludisme afin d'éviter l'occurrence d'une résistance médicamenteuse et de répondre au problème de leur demi-vie relativement courte.

En effet, il a été montré en Asie du Sud-est que les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine avaient une meilleure efficacité thérapeutique et elles permettaient également de contenir la progression de la pharmacorésistance **(6, 7, 8)**. Ces

associations permettent par ailleurs une guérison clinique et parasitologique plus rapide **(9)**. Un traitement par combinaison d'antipaludiques consiste à l'administration simultanée d'au moins deux schizontocides sanguins, dont les modes d'actions sont indépendants et dont les cibles biochimiques intraparasitaires sont différentes. Le concept est basé sur le potentiel qu'ont deux ou plusieurs schizontocides administrés simultanément et ayant des modes d'action indépendants d'améliorer l'efficacité thérapeutique et aussi de retarder l'apparition d'une résistance contre chacun des médicaments de l'association. Cette définition exclut les polychimiothérapies comportant une molécule dépourvue d'action antipaludique dont le but est d'accroître l'effet antipalustre d'un schizontocide sanguin ; de même, certains antipaludiques qui répondent à la définition d'une association synergistique fixe, sont considérés, d'un point de vue opérationnel, comme des produits simples en ce sens qu'aucun de leurs constituants ne serait administré en monothérapie pour traiter un paludisme. La sulfadoxine-pyriméthamine en constitue un exemple **(5)**.

La recherche de ressources nouvelles pour la lutte contre le paludisme ainsi que la redéfinition des stratégies curatives et préventives font, actuellement l'objet d'initiatives internationales et nationales. L'exemple de l'initiative africaine indique le chemin à suivre : réduire significativement la morbidité et la mortalité, identifier des stratégies adaptées à chaque situation, mobiliser les ressources humaines des secteurs publics et privés, associer les communautés aux actions de lutte. C'est la stratégie « Roll back malaria », « Faire reculer le paludisme » développée par l'OMS en 1998 **(10)**.

Toutefois, il est admis que les combinaisons thérapeutiques constituent une méthode rationnelle de prise en charge des cas en Afrique. La preuve de leur efficacité dans la région a été démontrée dans plusieurs études **(20, 21,22)**. C'est dans ce contexte que le Burkina Faso a opté en Février 2005 pour une nouvelle politique nationale de traitement basée sur l'utilisation de deux combinaisons thérapeutiques (Artémether-Luméfantrine et Amodiaquine+Artesunate) comme traitements de première intention dans la prise en charge du paludisme simple **(11)**. Depuis l'adoption de cette nouvelle politique, plusieurs études sur ces deux combinaisons ont été conduites au Burkina Faso. Cependant, une seule étude a été menée en condition de vie réelle par Guiraud **(40)**. En effet, dans la plupart des études réalisées, les traitements ont été administrés sous observation, alors que nous savons que dans les conditions de vie réelle, les traitements se font en ambulatoire sans observation. De plus, l'étude effectuée par Guiraud a concerné la combinaison Amodiaquine+Artesunate sous sa forme co-formulé, alors que la forme la

plus disponible au moment de notre étude au niveau de nos formations sanitaires périphériques était la forme non co-formulé (co-blister). Par conséquent, il était important dans un tel contexte d'initier la présente étude avec pour but d'évaluer l'efficacité des combinaisons Artémether-Luméfantrine versus Amodiaquine+Artésunate (non co-formulé) pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* en ambulatoire au Burkina Faso.

II / EPIDEMIOLOGIE

II.1/ L'agent pathogène

II.1.1 / Le parasite

Le parasite du paludisme est un protozoaire de l'embranchement des Apicomplexa, ordre des Coccidies, subdivision des Haemosporidies, appartenant au genre *Plasmodium*. Quatre espèces sont parasites de l'Homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*.

De ces quatre espèces pathogènes pour l'Homme, *P. falciparum* est la plus redoutable. C'est également l'espèce la plus répandue dans les régions chaudes du globe. Elle est responsable de la fièvre tierce maligne ainsi que des formes graves de paludisme.

Au Burkina Faso ce sont surtout *Plasmodium falciparum* (90%), *Plasmodium malariae* (3 à 8%) et dans une moindre mesure *Plasmodium ovale* (0,5 à 2%) qui sont transmis à l'Homme lors de la piqûre de l'anophèle femelle.

II.1.2 / Le cycle évolutif

La biologie des plasmodiums exige leur passage obligatoire dans l'organisme de deux hôtes ; l'Homme, considéré comme le réservoir de virus, et l'anophèle qui est le vecteur.

Le cycle évolutif comprend :

- une multiplication asexuée ou schizogonie
- une multiplication sexuée ou sporogonie

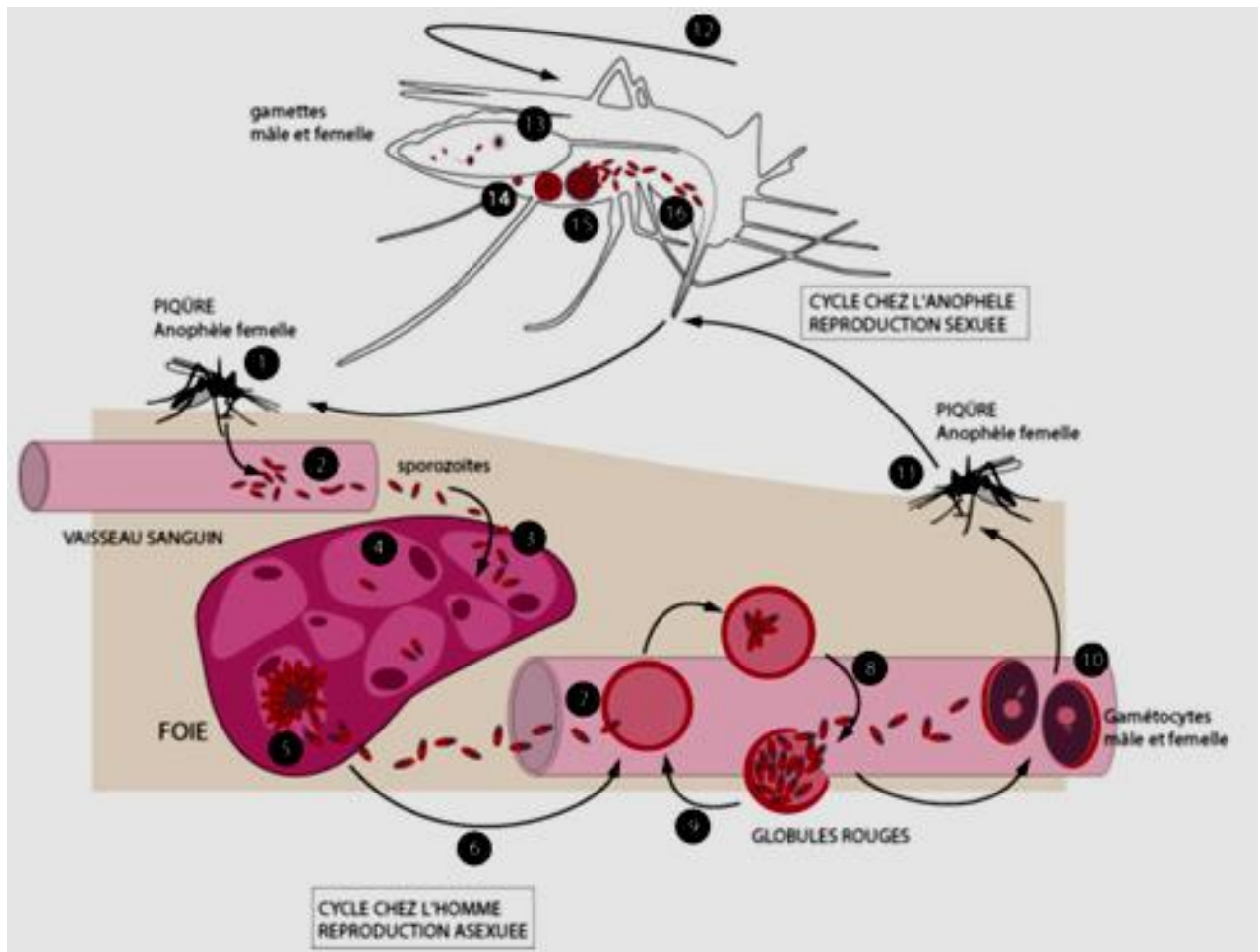


Figure 1 : Cycle de transmission palustre (15)

II.2 / Le vecteur

La transmission du paludisme est assurée par des moustiques appartenant tous au genre *Anopheles*, de la famille des *Culicidae* de l'ordre des diptères. Il existe plus de 300 espèces dont 60 peuvent assurer la transmission du paludisme (2).

En Afrique, les deux principales complexes espèces vectrices sont : *A. funestis* et *A. gambiae*. Pour toutes les espèces, c'est la femelle hématophage, qui pique et inocule le parasite à l'Homme. L'activité de ces moustiques est accrue la nuit. Les anophèles femelles se reconnaissent à leur position de repos, oblique par rapport au support sur lequel elles sont posées, et à leurs appendices céphaliques.

II.3 / L'hôte

L'homme est un hôte intermédiaire dans la transmission du paludisme. Les conditions nécessaires à la transmission du paludisme sont :

- la présence d'humains parasités,
- la présence d'humains neufs pour le parasite (enfants, voyageurs et migrants).

Il n'y a pas d'immunité naturelle totale vis-à-vis du paludisme, mais certaines conditions liées à l'hôte auront un effet favorable ou défavorable **(2)**.

Les circonstances favorables qui entraînent une relative protection vis-à-vis du paludisme sont :

- la présence d'hémoglobine S (entraînant la sicklémie traduite sur un frottis par des hématies falciformes),
- la présence d'hémoglobine F (protège le nouveau-né pendant les premières semaines de vie),
- la thalassémie chez l'adulte,
- la malnutrition protéino-calorique,

Les circonstances défavorables qui entraînent un caractère aggravant du paludisme sont :

- un déficit en G6PD (risque hémolytique),
- un déficit immunitaire,
- la grossesse.

II.4 / Faciès épidémiologiques

Le concept de faciès épidémiologiques a été établi pour l'Afrique de l'Ouest par P. CARNEVALE. **(3)**, puis généralisé à toute la région afro-tropicale par J. MOUCHET **(12)**. Dans cette notion de faciès sont intégrées les caractéristiques climatiques et phytogéographiques des grandes régions d'Afrique subsaharienne (forêt, savane, sahel, steppes, plateaux et zones montagneuses). Plusieurs faciès ont été décrits :

- **Faciès équatorial ou paludisme endémique à transmission permanente.**
- **Faciès tropical ou paludisme endémique à transmission saisonnière.**
- **Faciès sahélien ou paludisme à transmission épisodique.**

- **Faciès désertique et montagnard ou paludisme à transmission sporadique.**

II.5 / Evaluation épidémiologique du paludisme

La diversité de ces faciès selon les strates épidémiologiques (Nord, Centre, Sud), la saison (sèche, humide), et la localisation (urbaine, rurale) se traduit par des indices ou marqueurs du niveau d'endémie palustre dans la population humaine et anophélienne.

Indices relatifs à l'anophèle:

- *indice sporozoïtique* : c'est le pourcentage d'anophèles femelles porteurs de sporozoïtes. Ce sont les véritables transmetteurs de la maladie humaine.
- *indice oocystique* : c'est le pourcentage d'anophèles femelles porteurs d'oocystes.

Indices relatifs à l'homme

- *indice plasmodique* : c'est le pourcentage d'humains porteurs de trophozoïtes sanguins.
- *indice gamétocytaire* : représente le pourcentage d'humains porteurs de gamétocytes sanguins. Ce sont les véritables réservoirs de parasites.
- *indice splénique* : il définit le pourcentage d'enfants de 2 à 9 ans présentant une splénomégalie. La splénomégalie de l'enfant en région d'endémie est le signe de réinfestations successives entraînant un paludisme viscéral évolutif. Cet indice permet le classement en zones d'*hypo-endémie* (indice splénique de 0 à 19 %), en zones de *méso-endémie* (indice splénique de 20 à 49 %), en zones d'*hyper-endémie* (indice splénique de 50 à 75 %) et en zones d'*holo-endémie* (indice splénique supérieur à 75 %).

III / MANIFESTATIONS CLINIQUES

III.1 / Evolution schématique du paludisme

Après une infestation suite à la piqûre anophélienne, l'évolution schématique du paludisme comporte trois phases : une phase d'incubation, une phase de primo-invasion et une phase d'accès intermittents.

➤ **La phase d'incubation**

Elle est de durée variable selon les espèces plasmodiales (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*), l'intensité et le mode d'infestation, la réceptivité génétique et l'état immunitaire du sujet infesté.

➤ **L'accès de primo-invasion**

Il se manifeste le plus souvent par des signes généraux (fièvre, céphalées, courbatures, malaise général) associés à des signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée) avec parfois à l'examen physique, une splénomégalie et une légère hépatomégalie. Non reconnu, ni traité, cet accès peut guérir spontanément, mais évolue le plus souvent, soit vers les accès simples, soit vers l'aggravation.

➤ **Les accès palustres intermittents**

Ils succèdent à l'accès simple et correspondent aux reviviscences schizogoniques. Avec la synchronisation du développement des parasites, ces accès vont réaliser des tableaux de fièvre tierce (*P. vivax*) ou maligne (*P. falciparum*) ou de la fièvre quarte (*P. malariae*). Classiquement, chaque accès se caractérise par la triade : frissons, chaleur, sueurs, soit après la phase prodromique qui comprend des céphalées, une anorexie, des nausées, soit brutalement. Des signes accompagnateurs peuvent s'associer et sont constitués par l'anémie, l'hépatomégalie et/ou la splénomégalie et le subictère. Ces accès vont se répéter tous les deux ou trois jours selon l'espèce plasmodiale pendant environ une dizaine de jours. Ils peuvent donner lieu ultérieurement à quelques rechutes similaires plus ou moins éloignées (*P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*), ou évoluer à tout instant vers une forme grave (*P. falciparum*).

En pratique, les accès ne se reproduisent pas toujours de façon stéréotypée. Il existe des formes larvées, paucisymptomatiques, mais surtout la forme rémittente liée à des infestations massives et répétées à *Plasmodium falciparum*. Non traitée, cette forme évolue vers un paludisme viscéral évolutif (*P. vivax*) ou vers une forme grave (*P. falciparum*).

III.2 / Formes cliniques du paludisme

III.2.1 / Formes symptomatiques

➤ Le paludisme viscéral évolutif

C'est une forme subaiguë ou chronique à *P. vivax* et à *P. falciparum* et il s'observe chez des sujets exposés à des réinfestations répétées ou pratiquant une prophylaxie à la chloroquine avec des hématozoaires résistants. Il associe des signes généraux (fébricule intermittente, asthénie, amaigrissement...), d'hémolyse (pâleur, ictère) qui sont très variables et une splénomégalie qui est le signe majeur associée à une hépatomégalie. Une complication peut survenir en l'absence de traitement : la rupture splénique qui peut être soit spontanée, soit provoquée à la faveur d'un traumatisme même minime.

➤ La fièvre bilieuse hémoglobinurique

Elle est due à la quinine après une sensibilisation antérieure et serait déclenchée par certains facteurs tels que le froid et la réadministration de la quinine. Elle se traduit par une hémolyse intense et associe cliniquement : un état de choc avec une anémie, une fièvre, une hémoglobinurie et secondairement une anurie.

➤ Le paludisme grave

Selon l'OMS, le paludisme grave se définit comme la présence d'un ou de plusieurs des critères suivants en présence d'une parasitémie asexuée à *P. falciparum* :

- Manifestations cliniques :
 - . Prostration,
 - . Troubles de la conscience,
 - . Détresse respiratoire,
 - . Convulsions multiples,
 - . Collapsus cardio-vasculaire,
 - . Œdème pulmonaire,

- . Hémorragies spontanées ou CIVD,
- . Ictère,
- . Hémoglobinurie.
- Manifestations biologiques :
 - . Anémie sévère,
 - . Hypoglycémie,
 - . Acidose,
 - . Hyperlactatémie,
 - . Hyperparasitémie,
 - . Insuffisance rénale.

➤ **Les formes associées**

Les associations morbides sont fréquentes, surtout dans les pays en voie de développement ou leur apparition est favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène.

Les associations les plus fréquemment rencontrées sont :

- . Paludisme et salmonellose ;
- . Paludisme et amibiase ;
- . Paludisme et hépatite virale.

III.2.2 / Formes selon le terrain

➤ **Le paludisme de l'enfant**

Le paludisme est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez l'enfant, surtout en zone d'endémie.

L'accès palustre simple chez l'enfant se manifeste le plus souvent sous forme de gastro-entérite fébrile associant : fièvre, diarrhée, vomissement.

L'examen clinique retrouve le plus souvent un subictère, une splénomégalie et une hépatomégalie modérée.

Les manifestations les plus fréquentes de l'accès compliqué du jeune enfant sont les convulsions, l'hypoglycémie et l'anémie sévère **(13)**.

➤ **Le Paludisme de la femme enceinte**

La femme enceinte est plus réceptive au paludisme. La gravité est fonction de l'espèce plasmodiale en cause et de l'état immunitaire de la mère. Les accès sont plus fréquents au second trimestre de la grossesse et leur gravité est plus marquée au cours du troisième trimestre de la grossesse. Le risque d'accès grave croît lorsque *P. falciparum* est en cause. Les avortements, les accouchements prématurés, l'hypotrophie fœtale et la mortinatalité sont des complications souvent rencontrées. Quelque soit l'espèce plasmodiale en cause, le paludisme aggrave l'anémie gravidique et on note une hypoglycémie sévère après le début du traitement par la quinine (qui favorise la libération d'insuline) **(14)**.

➤ **Le paludisme congénital**

La transmission par voie transplacentaire est possible, mais n'aboutit à un paludisme-maladie de l'enfant que dans un petit nombre de cas [médecine tropicale]. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours et le signe clinique constant est la fièvre **(1)**. Le risque de paludisme congénital est plus fréquent chez les enfants nés de mères non immunes et qui ne suivent pas une chimioprophylaxie antipalustre.

➤ **Le paludisme et l'infection VIH/SIDA**

Une élévation transitoire mais notable de la réplication du VIH en cas d'accès palustre concomitant augmente la prévalence de l'infection par le VIH. En cas de traitement, les prévalences de ces deux infections sont diminuées, avec un effet plus important pour le paludisme. Cette synergie néfaste entre ces deux infections peut en partie expliquer l'importance de la pandémie du VIH en Afrique subsaharienne et l'extension de plus en plus importante du paludisme. Il y a en particulier une nette augmentation de la prévalence et de la densité parasitaire moyenne de *P. falciparum* chez les femmes infectées par le VIH par rapport aux femmes séronégatives **(1)**.

IV / DIAGNOSTIC DU PALUDISME

IV.1 / Diagnostic présomptif

Il s'agit du diagnostic clinique d'un accès palustre sans recherche de la présence d'un parasite dans le sang du patient. Cette pratique est courante dans les pays africains ; devant toute fièvre, un traitement antipaludique est commencé sans recourir aux examens de laboratoire, ceci pour deux raisons :

- un délai important risquerait de mettre en danger la vie du patient.
- les examens de laboratoire représentent un surcoût financier pour les familles.

Au Burkina Faso, le paludisme doit être évoqué devant toute fièvre :

- température axillaire de 37°5 C ou plus ;
- corps chaud ou antécédent de corps chaud **(16)**.

L'examen parasitologique, au moins une goutte épaisse, doit donc être obtenu chaque fois que possible.

IV.2 Diagnostic spécifique

IV.2.1 / Le diagnostic parasitologique

Le diagnostic de certitude est apporté par la mise en évidence du parasite dans le sang.

➤ *Diagnostic direct*

Il se réalise par l'examen direct au microscope optique. Le prélèvement s'effectue de préférence avant toute prise d'antipaludique et au moment des pics fébriles.

Les techniques les plus utilisées sont la goutte épaisse (GE) et le frottis sanguin (FS).

- *Goutte épaisse /frottis mince*

La recherche parasitologique se fait par un examen rapide et simple à réaliser, la goutte épaisse et le frottis mince. Il s'agit de deux techniques complémentaires qui doivent être systématiquement associées.

La goutte épaisse entraîne une concentration des hématies, ce qui permet de détecter les faibles parasitémies. Le frottis mince permet de faire le diagnostic de l'espèce et de mettre en évidence les différents stades évolutifs du parasite.

Les deux techniques permettent la quantification de la densité parasitaire.

Formule de quantification de la densité parasitaire :

$DP = (\text{Nbr de parasites} \times \text{Taux normal de GB}) / \text{Nbr de GB lus}$. DP : densité parasitaire, Nbr : nombre, GB : globules blancs

- **Le Q B C (Quantitative Buffy Coat)**

L'acridine orange est un colorant capable de colorer tout organisme contenant de l'ADN/ARN. La technique Q B C consiste à utiliser des tubes contenant ce colorant. Ce qui va donc colorer le noyau plasmodial, facilitant ainsi sa visualisation avec un microscope contenant de la lumière ultraviolette. C'est une technique très sensible permettant de détecter jusqu'à 1-2 plasmodiums/ μl de sang.

➤ **La Polymerase Chain Reaction (PCR)**

C'est un processus d'amplification de l'ADN parasite utilisant des stades de dénaturation et d'amplification. Il s'agit d'une méthode très coûteuse limitant souvent son utilisation dans le diagnostic de routine du paludisme. Cette technique est surtout utilisée pour des besoins de recherche biomoléculaire.

IV.2.2 / Diagnostic immunologique

Il trouve son intérêt dans les enquêtes épidémiologiques. Il utilise des techniques de détection des antigènes et des anticorps circulants.

➤ **La technique de détection des antigènes circulants**

Il est d'un intérêt capital dans les régions à forte prévalence palustre où malheureusement la microscopie n'est pas accessible, faute de moyens humain et matériel.

C'est une technique d'immunochromatographie sur membrane de cellulose à partir de quelques microlitres de sang. Il existe trois groupes d'antigènes décelés par les tests de diagnostics rapides (TDR) disponibles en commerce **(33)** :

- . la protéine HRP2 (Histidine Rich Protein 2), spécifique de *P. falciparum*. Exemples de TDR de ce groupe : Palutop®, Rapimal®, Malaria Pf-Only Rapid test®
- . la pLDH (Plasmodium lactate deshydrogenase), utilisée dans les tests qui incluent les anticorps anti pLDH spécifiques de *P. falciparum* (*P. falciparum* spécifique), anti pLDH spécifiques de *P. vivax* (*P. vivax* spécifique) et anti pLDH communs à toutes les espèces plasmodiales (pan spécifique). Exemple : OpitMAL®
- . l'aldolase (pan spécifique)

Il existe des TDR combinés :

HRP2/ aldolase. Exemple : ICTMalaria Pf /pan®, Malaria Combo test®

HRP2/ pLDH. Exemple : Prascreen PAN/Pf®, Visitec®

➤ **la technique de détection des anticorps**

Il s'agit de l'immunofluorescence indirecte (IFI) et de l'Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Il n'a pas d'intérêt diagnostique en zone d'endémie car tous les sujets ont des anticorps palustres.

➤ **les modifications biologiques non spécifiques**

Certaines modifications biologiques peuvent être observées au cours du paludisme.

- . L'anémie hémolytique est présente dans les infections palustres. C'est une anémie microcytaire, le plus souvent normochrome, parfois hypochrome.
- . On observe le plus souvent une thrombopénie.
- . La fonction hépatique est souvent altérée avec une augmentation modérée des transaminases, de même que la fonction rénale avec une élévation de la créatinine.
- . Au cours de l'infection palustre, la production des cytokines augmente. Parmi ces cytokines, le Tumor Necrosis Factor (TNF) semble être un marqueur de gravité de l'accès palustre **(10)**.

V / TRAITEMENT DU PALUDISME

V.1 / Buts

Le but dans le traitement du paludisme simple est d'assurer une réponse clinique et parasitologique adéquate par un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée.

Dans les cas de paludisme grave, la prise en charge se fait en urgence avec parfois des mesures de réanimation.

V.2 / Moyens

Les moyens utilisés dans le traitement du paludisme sont surtout médicamenteux. Ces antipaludiques sont pour la plupart des produits de synthèse. Seule la quinine, puis récemment l'artémisinine sont des extraits naturels.

Ces antipaludiques sont classés en fonction de divers critères que nous retrouvons dans le tableau I ci-dessous.

Tableau I : Classification des principaux antipaludiques

Point d'impact	Délai d'action	Antipaludiques	Origine
Schizontocides	Groupe I	Quinine Dérivés du quingaosu (<i>Artémisinine, Artéméther, Artésunate</i>)	Antipaludiques N=naturels
	Action rapide	Amino-4-quinoléines (<i>Chloroquine, Amodiaquine</i>)	Antipaludiques de synthèse
	Résistance lente	Amino-aryl alcool (<i>Méfloquine, Halofantrine</i>)	
	Groupe II	-Antifoliques (<i>Sulfone, Sulfamide</i>)	
	Action lente	-Antifoloniques (<i>Proguanil, Pyriméthamine</i>)	
Gamétocytocides	Action lente	Amino-8-quinoléines (<i>Primaquine</i>)	

V.2.1 / Les schizonticides d'action rapide

a) Les amino4-quinoleines

Elles sont représentées par la Chloroquine et l'Amodiaquine. Elles étaient largement utilisées du fait de leur faible coût et de leur bonne tolérance mais l'apparition de la résistance de *P. falciparum* à la Chloroquine a diminué leur utilisation.

➤ Mécanisme d'action

Ce sont des schizonticides de la phase endo-érythrocytaire. Une fois absorbés, ils se concentrent dans le noyau, bloquant la réplication de l'ADN parasitaire et la dégradation de l'hémoglobine en hématine nécessaire au métabolisme du parasite.

➤ Cinétique

Ce sont des médicaments complètement résorbés. La demi-vie est de 40 à 70 heures (3 à 7 jours pour l'Amodiaquine). L'élimination est urinaire et lente.

En l'absence de résistance, la chloroquine est administrée à la dose de 25mg/kg répartie en trois jours : 10mg/kg le premier jour et le deuxième jour, puis 5mg/kg le troisième jour. Elle se présente sous forme de comprimés dosés à 100 milligrammes, 150 milligrammes, 300 milligrammes, et sous forme de poudre pour suspension buvable dosée à 5 milligrammes pour 1 millilitre.

➤ Les effets secondaires sont à types de troubles digestifs, de prurit.

L'amodiaquine se révèle plus efficace que la chloroquine en situation de chloroquinorésistance (8). Elle est disponible sous forme de comprimés dosés à 150 milligrammes et 200 milligrammes, et sous forme de poudre pour suspension buvable dosée à 50 milligrammes pour 5 millilitres.

b) Les alcaloïdes de quinquina (Quinine)

Il s'agit d'un extrait de l'écorce de quinquina, isolé pour la première fois en 1820. C'est l'antipaludique de premier choix dans le traitement du paludisme grave.

➤ *Mécanisme d'action*

Son action est érythrocytaire par blocage de la division du trophozoïte en schizonte (17).

➤ *Cinétique*

L'absorption digestive de la quinine est pratiquement complète. Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes vers la deuxième ou troisième heure.

Sa demi-vie est courte, de 11 heures à 18 heures. Son métabolisme est hépatique et son élimination est biliaire à 80% et urinaire à 20% sous forme inchangée.

➤ *Présentations*

La quinine se présente sous forme de comprimés dosés à 125 milligrammes, 300 milligrammes, 500 milligrammes, et sous forme injectable dosée à 200 milligrammes pour 2 millilitres et 400 milligrammes pour 4 millilitres.

➤ *Posologie et mode d'administration*

Par voie orale, la posologie quotidienne efficace est de 8 milligrammes par kilogramme de poids corporel toutes les 8 heures pendant 5 à 7 jours.

La forme injectable est utilisée dans le paludisme grave avec une dose de charge de 20 milligrammes de sels de quinine par kilogramme de poids corporel et une dose d'entretien de 10 milligrammes de sels de quinine par kilogramme de poids corporel.

➤ Effets secondaires

La quinine peut entraîner une hypoglycémie dont il faut tenir compte lors de la prise en charge des patients.

Les autres effets secondaires sont à type de manifestations neurosensorielles (bourdonnements d'oreilles, hypoacousie), des troubles hématologiques (hémolyse surtout en cas de déficit en G6PD).

c) Les amino-aryl alcools

Ce groupe comprend la méfloquine (Lariam*) et l'halofantrine (Halfan*).

Leur mécanisme d'action est proche de celui des amino-4-quinoléines (blocage de la réplication de l'ADN parasite).

La méfloquine est une 4 quinoléine méthanol. Elle a une demi-vie longue de 7 à 30 jours variable d'un individu à l'autre. La résistance de *Plasmodium falciparum* à cette molécule est aussi en extension dans le monde. Elle a été signalée en Thaïlande **(18)** mais également des cas sporadiques ont été notés en Afrique de l'Est et de l'Ouest **(3)**.

Des effets secondaires à type de troubles digestifs, neurologiques et psychiatriques ont été décrits.

L'halofantrine ou 9 - phénanthrène méthanol a le même spectre d'activité que la méfloquine et est efficace sur les souches résistantes à la méfloquine **(17)**. Elle se présente sous forme de comprimés dosés à 250 milligrammes et sous forme de suspension buvable dosée à 100 milligrammes pour 5 millilitres. Elle est administrée à la dose de 24 milligrammes par kilogramme de poids corporel en trois prises espacées de 6h. Sa demi-vie est de 24 à 48 heures.

Ses effets secondaires sont à type de prurit, de troubles digestifs, et d'anémie hémolytique aiguë.

d) L'Artémisinine et ses dérivés

L'artémisinine est une molécule extraite de *Artemisia annua*, une plante médicinale chinoise. L'artémisinine et ses dérivés que sont l'artémether et l'artésunate sont parmi les antipaludiques les plus efficaces avec un spectre d'activité large, une absorption (avec premier passage hépatique) et une élimination rapide par voie hépatique et rénale **(19, 20)**.

Ils ont une demi-vie courte d'environ 1 heure à 2 heures **(21)** et sont actifs sur les différents stades du parasite **(22)** ainsi que sur la gamécytogenèse **(23)**.

Des effets secondaires à type de neurotoxicité ont été rapportés, mais des études menées n'ont pu confirmer cette assertion **(24)**.

L'artémisinine et ses dérivés sont uniquement utilisés en traitement curatif.

L'artésunate est commercialisée sous forme de comprimés sécables sous le nom d'Arinate dosé à 50 milligrammes et 100 milligrammes ; Arsumax se présente sous forme de comprimés dosés à 50 milligrammes et Plasmotrim se présente sous forme de comprimés dosés à 200 mg et sous forme de suppositoires dosés à 50 milligrammes.

Il existe des formes injectables et des formes à suspension buvable.

V.2.2 / Les schizonticides d'action lente

Ils sont composés de deux groupes : Les antifoliques et les antifoliniques

- **Les antifoliques** : ils sont représentés par les sulfones et les sulfamides. Leur action consiste en l'inhibition de l'acide aminobenzoïque utile à la croissance du parasite. Les antifoliques peuvent provoquer des effets secondaires majeurs tels que le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens Johnson. Les sulfures sont commercialisés sous forme de disulone ou de dapsons, et les sulfamides sous forme de sulfadoxine et de sulfamétopyrazine (sulfalene ou kelfizine)

- **Les antifoliniques** : ils sont représentés par les biguanides ; le chlorhydrate de proguanil (Paludrine*) ; les diaminopyrimidines dont la pyriméthamine (Malocide*) et le triméthoprime (Bactrim*). Ils inhibent la réductase de l'acide dihydrofolique et empêchent la formation de l'acide folique.

Les antifoliques potentialisent l'action des antifoliniques et l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) est la plus connue.

V.2.3 / Les gamétocytocides

Ce sont les amino-8-quinoléines (rhodoquine, primaquine, pamaquine). Ils sont actifs sur la transformation des gamétocytes du sang chez l'homme en gamètes chez le moustique empêchant ainsi la transmission de l'espèce plasmodiale. Cependant elles sont douées de toxicité, ce qui limite leur utilisation.

V.2.4 / Les antibiotiques

Les cyclines (Doxycycline, Tétracycline), les macrolides (Erythromycine, Clindamycine), la Ciprofloxacine et la Rifampicine ont des propriétés antipaludiques (17). Ils sont surtout utilisés en complément de traitement à la quinine.

V.2.5 / Les associations médicamenteuses

Le recours aux combinaisons thérapeutiques se justifie par la résistance de *P.falciparum* aux antimalariques usuels.

L'OMS recommande depuis 2002 l'utilisation des associations d'antipaludiques schizonticides à effet synergique comportant un dérivé d'artémisinine. Le but de cette nouvelle thérapie est d'augmenter l'efficacité et d'obtenir une protection mutuelle de ces molécules contre l'acquisition de résistance du parasite. On distingue deux types d'association.

a) Les associations sans artémisinine

- **Chloroquine (CQ) plus Sulfadoxine – Pyriméthamine (SP)** : la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine sont des antipaludiques qui ont été fréquemment utilisés en Afrique en première intention ou en seconde intention pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* (18).

- **Méfloquine (MQ) plus Sulfadoxine-Pyriméthamine (Fansimef*)** : utilisé en Asie du Sud-est, elle n'est plus recommandée depuis 1990 pour un usage général (20).

- **Chloroquine plus Proguanil (Savarine*)** : utilisée uniquement en chimioprophylaxie.

- **Atovaquone plus Proguanil (Malaron*)** : il s'agit d'une association efficace contre les souches résistantes à la CQ et à la MQ avec des taux de guérison élevés : 94 à 100%. En revanche son coût reste élevé, ce qui limite son utilisation à grande échelle (17).

- **Amodiaquine (AQ) plus Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP)**. Au Burkina Faso, une étude sur l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance de l'amodiaquine, de la sulfadoxine-pyriméthamine et de leur combinaison a montré que l'efficacité de AQ+SP est supérieure à celle des monothérapies avec un taux de recrudescence de 1,3% contre 7,5% pour la SP et 8,8% pour l'amodiaquine. L'étude a également montré une bonne tolérance des trois régimes thérapeutiques (25).

b) Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine

Les avantages des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine tiennent aux propriétés et aux modes d'action particuliers de l'artémisinine et/ou de ses dérivés :

- la réduction sensible et rapide de la densité parasitaire
- la disparition rapide des symptômes cliniques
- leur efficacité sur *P. falciparum* polyrésistant
- la réduction de la charge gamétocytaire.

En raison de leur demi-vie très courte, l'artémisinine et ses dérivés imposent en monothérapie un traitement de longue durée. Leur association avec un antipaludique à demi-vie plus longue permet de réduire la durée du traitement tout en augmentant leur efficacité et en réduisant la probabilité d'apparition d'une résistance à l'autre constituant de l'association.

L'artémisinine et ses dérivés potentialisent l'action des autres antipaludiques associés et la combinaison présente peu d'effets secondaires indésirables.

- **Artésunate+Chloroquine (AS+CQ)** : des essais cliniques randomisés en double aveugle avec groupe placebo, conduits au Burkina Faso, en Cote d'Ivoire, et à Sao Tomé et Principes ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'association AS+CQ **(20)**. La combinaison AS+CQ ne peut être au vu de ces résultats, une option valable dans les régions où il existe déjà une chloroquinorésistance à *P.falciparum*.
- **Artésunate+Sulfadoxine-pyriméthamine (AS+SP)**. La combinaison AS+SP ne peut être une option thérapeutique viable dans l'avenir que dans les zones où l'efficacité de la SP n'est pas encore compromise par la résistance des parasites **(24)**.
- **Artésunate + Amodiaquine (AS + AQ)**. Il s'agit d'une combinaison thérapeutique efficace dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*, surtout dans les zones où l'amodiaquine a un taux de résistance très faible **(13)**. L'association artésunate plus amodiaquine se révèle être une option valable, notamment dans les zones où l'efficacité de la chloroquine est déjà compromise. Toutefois, il

faudrait continuer à suivre l'évolution de la résistance à l'amodiaquine et surveiller avec soin l'impact de la résistance à cette molécule sur l'efficacité de l'association.

- **Artéméther+ Luméfantrine (Coartem®)** : le Coartem est un antipaludique très efficace et bien toléré, qui permet de guérir jusqu'à 95% des cas, même dans les régions où cette maladie résiste généralement aux autres traitements. Il est recommandé dans le traitement du paludisme à *P. falciparum*. Cette association est une combinaison à dose fixe (20 milligrammes d'artemether et 120 milligrammes de luméfantrine).

Au Burkina Faso, un essai clinique évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association artemether + lumefantrine comparées à l'association amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine a montré que l'association amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine était plus efficace que artemether + luméfantrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. Au jour 28, de suivi le taux d'échec était de 4,2% (11/260) pour l'association amodiaquine + sulfadoxine –pyriméthamine contre 14,2% (37/261) pour l'association artemether + luméfantrine **(26)**.

D'autres combinaisons médicamenteuses ont été déjà étudiées ou sont en voie d'essai.

- **Artésunate + Méfloquine ;**
- **Dihydroartémisinine + Pipéraquline (DHA+ PQ).**
- **Pyronaridine + Artésunate**
- **Naphtoquine +dihydroartémisinine**

V.3 / Aspects thérapeutiques

V.3.1 / Traitement curatif

Il existe un traitement préventif et un traitement curatif dans la prise en charge du paludisme. La prescription des antipaludiques tient compte de la sensibilité des souches en présence, du degré d'immunité des patients, de la forme clinique, du coût, de la voie d'administration et de la tolérance de la molécule.

V.3.2 / Traitement prophylactique

Elle a pour but de protéger les individus en rompant la chaîne de la transmission.

a) La lutte antivectorielle

Elle comporte plusieurs méthodes :

- l'aspersion intra domiciliaire d'insecticides à effet rémanent
 - les moustiquaires imprégnées d'insecticides (pyréthrinoides) : elles ont fait la preuve de leur efficacité, mais la résistance des vecteurs est préoccupante. Il est donc nécessaire d'imprégner régulièrement les moustiquaires tous les 6 mois pour maintenir leur efficacité
 - les répulsifs (insecticides) ont une durée d'action limitée (3 heures à 6 heures).
 - l'aménagement de l'environnement destiné à diminuer le nombre de gîtes anophéliens.
- Les précautions en vue d'une protection efficace contre les piqûres des moustiques doivent être prises dès la tombée de la nuit.

b) La chimioprophylaxie

La prophylaxie médicamenteuse est indispensable pour des séjours de durée inférieure à 3 mois dans les zones où sévit le paludisme à *P.falciparum*. Elle n'est pas efficace à 100%.

c) Les candidats vaccins contre le paludisme

La difficulté de mise en place d'un vaccin antipalustre s'explique par la complexité de l'agent pathogène qu'est le plasmodium.

Néanmoins des essais basés sur les divers antigènes issus des différents stades du cycle évolutif parasitaire sont en cours.

- Vaccin anti stade exo-erythrocytaire
- Vaccin anti-stade sanguin asexué (antimérozoïtes) : il empêche les mérozoïtes de pénétrer ou de se développer dans les globules rouges.
- Vaccin bloquant la transmission de la maladie : il induit des anticorps empêchant la maturation des stades sexués du parasite chez le moustique **(1)**.

V.4 / La chimiorésistance

V.4.1 / Définition

La chimiorésistance du *Plasmodium falciparum* est définie *in vivo* et *in vitro*.

- *In vivo*, la chimiorésistance ou pharmacorésistance est l'aptitude du *Plasmodium falciparum* à survivre et à se multiplier malgré l'administration de médicaments utilisés aux doses habituellement recommandées mais restant dans les limites de tolérance de l'individu. La notion de dose est importante et doit être considérée avant de déclarer la résistance (27).
- *In vitro*, la chimiorésistance est l'aptitude d'un isolat de *Plasmodium falciparum* à poursuivre sa maturation *in vitro* en présence de la concentration seuil de médicament qui habituellement inhibe le développement du parasite.

V.4.2 / Historique de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum*

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine a été observée pour la première fois en Afrique de l'Est en 1978 (6). Des études menées en Afrique de l'Ouest jusqu'en 1985 ont montré que les souches de *Plasmodium* étaient très sensibles à la chloroquine (7). D'autres travaux effectués en 1983 et en 1984 dans différentes régions de la savane par Baudon et Coll. avaient également montré un haut niveau de sensibilité *in vivo* des souches de *Plasmodium falciparum* vis-à-vis de la chloroquine (8).

Au Burkina Faso la surveillance *in vivo* et *in vitro* de la du *Plasmodium falciparum* est régulièrement menée depuis 1985 par l'équipe de paludologie du Centre Muraz, et depuis 1987 par l'équipe du Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme (C.N.R.F.P).

V.4.3 / Méthodes d'évaluation de la chimiosensibilité chimiorésistance

Les méthodes d'évaluation de la chimiorésistance se repartissent en méthodes *in vitro* et en méthodes *in vivo*.

a) *In vitro*

In vitro, on distingue la méthode classique, la Polymerase Chain Reaction (PCR) et la méthode DELI.

➤ La méthode classique

La sensibilité du parasite est testée dans des plaques de cultures dont les puits contiennent des doses croissantes d'antipaludiques.

Les techniques d'études sont :

- le microtest OMS
- le semi-test qui existe en version optique et en version isotopique.

➤ La PCR

La Polymerase Chain Reaction (PCR) est une technique dont le principe est basé sur des réactions de polymérisation en chaîne de la molécule d'ADN du parasite extraite. Elle permet ainsi l'amplification élective des gènes localisés sur l'ADN parasite.

➤ La méthode DELI

La méthode DELI (double-site-linked pLDH immunodetection) est basée sur l'immunodétection de la LDH, une enzyme du parasite. Ce test, facile à réaliser est plus rapide à mettre en œuvre que le microtest isotopique et peut donner des résultats pour des parasitémies aussi faibles que 0,0005%.

b) *In vivo*

L'évaluation clinique et parasitologique individuelle est effectuée par des tests d'efficacité chez le malade. Ces tests, conformément aux recommandations de l'OMS de 2003 **(29)** permettent de définir 3 réponses: une réponse clinique et parasitologique adéquate au traitement (RCPA), un échec thérapeutique précoce (ETP), un échec thérapeutique tardif (ETT) qui regroupe l'échec clinique tardif (ECT) et l'échec parasitologique tardif (EPT).

V.4.4 / Indications thérapeutiques

Pour chacune des formes cliniques, les indications thérapeutiques sont les suivantes:

➤ **Accès palustre simple**

En réponse à l'augmentation de la résistance aux antipaludiques, l'O.M.S. recommande aux pays qui observent une résistance aux monothérapies classiques, telles la chloroquine, l'amodiaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine, d'utiliser des associations thérapeutiques, de préférence celles qui contiennent des dérivés de l'artémisinine, contre le paludisme à *P. falciparum* (22).

Les options thérapeutiques actuellement recommandées par l'O.M.S. sont les suivantes:

- Artéméther-luméfantrine
- Artésunate plus amodiaquine (dans les zones où le taux de succès thérapeutique de l'amodiaquine en monothérapie est supérieur à 80%)
- Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine (SP) (dans les zones où le taux de succès thérapeutique de la SP en monothérapie est supérieur à 80%)
- Artésunate plus méfloquine .

Depuis 2001, 53 pays au total ont adopté une des combinaisons à base d'artémisinine recommandées par l'O.M.S., plusieurs comme traitement de première intention, et un petit nombre comme traitement de seconde intention. Le tableau III ci-dessous donne la liste des pays utilisant les CTA comme traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum*.

Tableau III. Liste des pays ayant adopté les CTA dans le traitement du paludisme non compliqués à *P. falciparum* en 1^{ère} et 2^{ème} intention.

Continent	Pays	Option thérapeutique	Ligne
AFRIQUE	Burundi, Cameroun, Côte d'Ivoire, République Démocratique du Congo, Guinée Equatoriale, Gabon, Ghana, Guinée, Liberia, Madagascar, Sénégal, Sao Tomé et Principe, Sierra Leone, Soudan (S), Zanzibar	AS + AQ	1 ^{ère}
	Angola, Bénin, Burkina Faso, Comores, Ethiopie, Gambie, Guinée Bissau, Kenya, Mali, Namibie, Niger, Nigeria, Rwanda, Ouganda, Afrique du Sud	AL	1 ^{ère}
	Côte d'Ivoire, Gabon, Mozambique, Soudan (N), Sao Tomé et Principe, Zanzibar	AL	2 ^{ème}
	Mozambique, Soudan (N), Afrique du Sud (Mpumalanga)	AS + SP	1 ^{ère}
ASIE	Cambodge, Thaïlande	AS + MQ	1 ^{ère}
	Bangladesh, Bhutan, Laos, Myanmar	AL	1 ^{ère}
	Indonésie	AS + AQ	1 ^{ère}
	Afghanistan, Inde (5 Provinces), Iran, Tajikistan	AS + SP	1 ^{ère}
	Viet Nam	DP	1 ^{ère}
	Papouasie Nouvelle Guinée	AS + SP	2 ^{ème}
	Philippines, Iran	AL	2 ^{ème}
AMERIQUE DU SUD	Equateur, Pérou	AS + SP	1 ^{ère}
	Bolivie, Pérou, Venezuela	AS + MQ	1 ^{ère}
	Brésil, Guyanes, Suriname	AL	1 ^{ère}

AS+AQ = artésunate+amodiaquine; AS+SP = artésunate+sulfadoxine/pyriméthamine;

AS+MQ = artésunate+méfloquine; AL = artémether/luméfantrine;

DP = dihydroartémisinine/pipéraquine

➤ **Accès grave**

La prise en charge comporte un traitement anti-parasitaire complété par un traitement adjuvant. La molécule de référence est la quinine en perfusion. Le

traitement adjuvant est fonction du tableau clinique. Il peut comporter un traitement anti-convulsivant (diazépam ou phénobarbital), une transfusion sanguine ou des antipyrétiques.

➤ **Paludisme viscéral évolutif**

La quinine est contre-indiquée. On utilise la chloroquine à la posologie de 5 mg par kg de poids corporel par jour pendant 10 jours puis 2 mg par kg de poids corporel par jour pendant trois mois.

➤ **Fièvre bilieuse hémoglobinurique**

L'administration de la quinine est contre-indiquée. On préfère les dérivés de l'artémisinine en particulier l'artémether par voie injectable. Ce traitement sera associé à une réanimation pouvant comporter une exsanguino-transfusion et/ou une épuration rénale.

V.4.5 / Surveillance de la chimiorésistance

a) La surveillance passive

Elle doit s'exercer dans toutes les formations médicales et être réalisée par l'ensemble du personnel qui, sensibilisé au problème de chimiorésistance, doit signaler tout cas suspect. Elle identifie une résistance de type clinique, c'est-à-dire une résistance de niveau élevé. C'est pourquoi elle doit porter surtout sur les sujets non immuns, chez qui se révèle d'abord le plus souvent, la chimiorésistance.

b) La surveillance active

Elle est assurée par des formations sanitaires sélectionnées dans toute l'aire d'endémie, formées à l'exécution des tests de chimiorésistance et capables de les réaliser sur le terrain.

Les tests *in vivo* peuvent être réalisés à tous les niveaux du système de surveillance tandis que les tests *in vitro* et la PCR ne peuvent être pratiqués que dans les centres nationaux ou dans un centre de références.

VII/ REVUE DE LA LITTERATURE

De nombreux pays en Afrique jugent capital le changement de nouvelles politiques de traitement du paludisme aigu sans complications. Notre revue de la littérature comportera des articles comparant AS+AQ versus AL ou l'une de ces combinaisons thérapeutiques avec un autre médicament.

VI.1 / EN AFRIQUE

➤ ANGOLA

En avril 2004, une étude a été menée à Caala en Angola pour évaluer l'efficacité de la combinaison amodiaquine + artésunate (ASAQ) par rapport à celle de l'association artéméther-luméfantrine (AL) dans le traitement du paludisme simple. 137 enfants de 6 mois à 59 mois ont été inclus dans l'étude pour un suivi de 28 jours. Le groupe AL comportait 68 enfants et l'ASAQ, 69 enfants **(30)**.

Après 28 jours de suivi, on notait 3,2% (2/61) de récurrences parasitémiqques dans le groupe AL et 6,2% (4/64) dans le groupe ASAQ, toutes classées comme réinfection après analyse à la Polymerase Chain Reaction (PCR). Dans les deux groupes l'IC95% : 94-100%.

L'anémie a été sensiblement améliorée après les 28 jours de suivi dans les deux groupes (AL : de 54,1% à 13,4% ; ASAQ : de 53,1% à 15,9%).

Après les 28 jours de suivi, 1,5% (1patient) a présenté des gamétocytes dans le groupe ASAQ contre 7,3% (5patients) dans le groupe AL.

Cette étude a montré l'efficacité des deux combinaisons dans le traitement du paludisme aigu sans complications.

➤ BURUNDI

Au Burundi, une étude comparative de 2 CTA (AS+AQ versus AL) a été menée selon le protocole de l'OMS modifié en 2001 d'octobre à novembre 2002 et cela dans deux sites représentatifs du pays **(31)**.

Dans cette étude, au total 295 enfants ont été recrutés, 153 enfants ont été traités avec l'association artésunate + amodiaquine et 142 enfants avec l'association artéméther-luméfantrine. Parmi les 295 enfants, 290 ont été suivis jusqu'à J14.

Sur les 149 enfants qui ont reçu la combinaison artésunate + amodiaquine, 142 (95,3%, IC95% : 91,9-98,7%) ont présenté une réponse clinique et parasitologique adéquate, 5 (3,3%) un échec parasitologique tardif, 1 (0,7%) un échec clinique tardif et 1 (0,7%) un échec thérapeutique précoce.

Sur les 141 enfants ayant reçu la combinaison artéméther-luméfantrine, 140 (99,3%, IC95% : 97,9-100%) ont présenté une réponse clinique et parasitologique adéquate et 1 (0,7%) un échec parasitologique tardif.

Ces deux traitements ont eu une action sur le nombre de porteurs de gamétocytes sans obtenir une disparition totale chez tous les malades.

Les effets secondaires étaient similaires dans les deux groupes de traitement, exceptés les vomissements qui étaient significativement plus fréquents à J1 et J2 dans le groupe artésunate + amodiaquine.

➤ CONGO

Une étude comparative de plusieurs combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine a été faite dans la République Démocratique du Congo dont; l'association artésunate + amodiaquine (ASAQ) et l'association artéméther-luméfantrine (AL) dans le traitement du paludisme aigu sans complications chez les enfants âgés de 6 à 59 mois **(32)**.

Les résultats après 28 jours de suivi étaient les suivants :

une récurrence de la parasitémie de 32% (31/97) dans le groupe ASAQ, 13% (13/100) dans le groupe AL.

Après correction par la PCR à J28, une réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) de 98,5% (IC95% : 92-100%) a été observée dans le groupe ASAQ et de 100% (95,8-100%) dans le groupe AL.

1,5% (IC95% : 0,0-8,0) d'échec thérapeutique a été enregistré dans le groupe ASAQ et 0,0% (IC95% : 0,0-5,2) dans le groupe AL.

Cette étude a révélé une plus grande efficacité clinique de l'association artéméther-luméfantrine par rapport à l'association artésunate + amodiaquine.

➤ GHANA

Une étude menée dans ce pays sur l'efficacité comparative de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine a été faite chez les enfants de moins de 5 ans. Les combinaisons utilisées étaient l'artésunate + amodiaquine et l'artéméther-lumefantrine. 54 enfants ont reçu de l'artésunate + amodiaquine et 51 de l'artéméther-lumefantrine **(33)**.

Les résultats obtenus avant correction à la PCR étaient les suivants :

- la RCPA était de 100% pour les deux combinaisons à J14
- la RCPA était de 74,5% et 83% respectivement pour l'artésunate + amodiaquine et l'artéméther-luméfántrine à J28.

Les résultats obtenus après correction à la PCR étaient de 100% pour l'artésunate + amodiaquine et de 97,5% pour l'artéméther-lumefantrine.

La proportion des enfants présentant une parasitémie ou de la fièvre a diminué dans les 7 jours de la période de suivi.

➤ NIGERIA

Une étude portant sur la comparaison de l'efficacité et la tolérance de l'ASAQ et AL chez les enfants de 6 mois à 10 ans présentant un paludisme simple à *P. falciparum* a été menée sur un suivi de 28 jours. Après randomisation, chaque enfant recevait AS + AQ ou AL en fonction du poids de l'enfant pendant 3 jours **(34)**.

Au total, 132 enfants (66 dans chaque groupe de traitement) ont été enrôlés. Les taux de guérison en analyse per protocole au 28^e jour non corrigé par la PCR étaient de 93% pour ASAQ et 95% pour AL ($p=0,66$). Après correction par la PCR, les taux de guérison étaient de 98,4% pour ASAQ et de 100% pour AL.

La conclusion était que les deux médicaments étaient efficaces et bien tolérés.

➤ SENEGAL

Une étude descriptive, analytique, ouverte et randomisée a été menée au Sénégal en 2007 pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de quatre combinaisons thérapeutiques. Parmi ces combinaisons, artéméther-luméfántrine et artésunate + amodiaquine ont été étudiées **(35)**.

Dans le groupe artésunate + amodiaquine, 360 patients ont reçu cette combinaison thérapeutique avec une réponse clinique et parasitologique adéquate de 100% à J14, un pourcentage d'échec clinique de 1,4% à J2.

Dans le groupe artéméther-luméfantine, 140 patients ont reçu cette combinaison (régime de quatre doses) avec une réponse clinique et parasitologique adéquate de 99,3% à J14, un pourcentage d'échec clinique de 3,6% à J21.

Les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives.

Au 28^{ème} jour de suivi, la réponse clinique et parasitologique adéquate avant correction par la PCR était de 82,8% dans le groupe artéméther-luméfantine et 97,5% dans le groupe artésunate + amodiaquine. Cette différence observée dans le groupe artéméther-luméfantine était statistiquement significatif par rapport au groupe artésunate + amodiaquine ($P < 0,0001$). Après correction par la PCR à J28, 100% et 96,4% de RCPA, respectivement pour le groupe artésunate + amodiaquine et pour le groupe artéméther-luméfantine ont été observées.

Aucun gamétocyte n'a été observé à J28 après correction par la PCR et les effets secondaires étaient mineurs dans chaque groupe et n'ont pas exigé de thérapie spécifique.

Cette étude a montré une bonne efficacité clinique et parasitologique de ces deux combinaisons thérapeutiques.

➤ TANZANIE

Martenson et al en Tanzanie ont conduit une étude sur l'efficacité de ASAQ et AL chez des enfants pendant 42 jours **(36)**. Au total, 408 enfants présentant un paludisme simple à *P. falciparum* ont été recrutés. Les enfants de 6 à 8 mois et/ou pesant entre 6 à 8 kg recevaient l'ASAQ pendant une durée de 3 jours et les enfants de 9 à 59 mois pesant moins de 9 kg recevaient par randomisation AL ou ASAQ pendant 3 jours également. Le taux de guérison non corrigé par la PCR était de 56% (116/206) dans le groupe ASAQ et de 77% (151/197) dans le groupe AL ($p < 0,001$). Les taux de réinfestations au jour 42 étaient de 36% (65/181) dans le groupe ASAQ et de 17% (31/182) dans le groupe AL. Les deux médicaments étaient efficaces et bien tolérés.

VI.2/ AU BURKINA FASO

Ouédraogo JB et AL. Au cours de l'année 2006, un essai clinique ouvert randomisé portant sur l'évaluation de l'efficacité Artéméther+Luméfantrine et Amodiaquine+Artésunate (suivi de 28 jours selon le guide OMS 2005) a été effectuée à GOURCY et DANDE **(37)**.

Des deux sites, 119 patients ont été inclus dans l'étude dont 61 patients traités avec Artéméther+Luméfantrine et 58 avec Amodiaquine+Artésunate. L'efficacité des régimes de traitement était équivalente avec au moins 83% de taux de guérison en fin de suivi et un taux d'échec supérieur à 10% dans les 2 groupes de traitement.

Après correction par la PCR, on a observé une efficacité d'AL supérieure à ASAQ. Tous les deux régimes ont été bien tolérés.

Bihoun B. à Nanoro, en 2009, a comparé l'efficacité non corrigée par la PCR de ASAQ et AL à travers une étude randomisée de phase IV **(38)**.

Au total 185 enfants de 6 à 59 mois présentant un paludisme simple à *P. falciparum* ont été inclus. Il y avait 93 patients dans le groupe AL et 92 dans le groupe ASAQ. Ce sont 92 patients dans le groupe AL et 91 dans le groupe AL qui ont achevé le suivi de 28 jours. L'analyse en per protocole modifiée selon les critères de l'OMS n'a pas rapporté de différence significative des taux de RCPA à J14 : 98,9% pour ASAQ contre 93,48% pour AL (p=0.12).

A J28 ASAQ avait une efficacité supérieure à AL : 70,33% et 38,04% respectivement (p<0,05).

A J2 aucun patient n'était fébrile dans le groupe ASAQ contre 4 dans le groupe AL mais cette différence n'était pas significative. A J3 tous les patients avaient une goutte épaisse négative.

En l'absence de la PCR, ASAQ avait une efficacité supérieure à AL dans le traitement du paludisme simple à *P.falciparum* chez les enfants de Nanoro.

Guiraud I a comparé l'efficacité et la tolérance des 2 ACT adoptées au Burkina Faso. Il s'agit d'une étude randomisée de phase IV, ouverte à 2 bras. 340 enfants âgés de 6 à 59 mois ont été inclus, soit 170 dans le groupe AL et 170 dans le groupe ASAQ. Parmi eux, ce sont 165 patients dans le groupe AL et 165 dans le groupe ASAQ qui ont achevé le suivi de 42 jours **(40)**.

L'analyse en per protocole modifiée selon les critères de l'OMS a montré une différence significative des taux de réponses clinique et parasitologique adéquate à J28 avant correction par la PCR : 60% pour ASAQ contre 46% pour AL (RR, 1,77 ; IC95%, 1,12-2,81 ; p=0,01). Après correction par la PCR, les taux de réponses clinique et parasitologique étaient similaires dans les deux groupes avec 90% pour ASAQ et 91% pour AL (RR, 1 ; IC95%, 0,45-2,23 ; p=1,13). De même à J42, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de traitement avant et après correction par la PCR. Après correction par la PCR, les taux de réponses clinique et parasitologique adéquate étaient de 83% et 89% respectivement pour ASAQ et AL (p=0,10 ; RR, 0,56 ; IC95%, 0,27-1,11). Seulement 2% des patients avaient une parasitémie dans le groupe AL et 3% dans le groupe ASAQ à J7. Le niveau moyen de l'hémoglobine a augmenté de manière significative dans chaque groupe soit, 2,1g/dl pour le groupe AL, et 2,38g/dl pour ASAQ. Mais entre les deux groupes, il n'y avait pas de différences significatives. Les évènements indésirables comme la diarrhée et les vomissements étaient plus fréquents dans le groupe AL comparé à ASAQ. Dans le groupe ASAQ, la toux était plus fréquente que dans le groupe AL.

Les deux combinaisons étaient efficaces avec une bonne tolérance dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez les enfants à Nanoro.

DEUXIEME PARTIE : NOTRE TRAVAIL

I / OBJECTIF DE L'ETUDE

I.1 / Objectif général

Comparer l'efficacité des combinaisons Artésunate + Amodiaquine (non co-formulé) vs Artéméther-Luméfantrine en prise non supervisée pour le traitement du paludisme simple à Nanoro au Burkina Faso.

I.2 / Objectifs spécifiques

- Déterminer l'efficacité des deux combinaisons dans le traitement du paludisme simple de l'enfant lorsqu'elles sont utilisées en ambulatoire.

- Déterminer la tolérance des deux combinaisons dans le traitement du paludisme simple de l'enfant lorsqu'elles sont utilisées en ambulatoire.

II / METHODOLOGIE

II.1 / Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée dans le district sanitaire de Nanoro au Burkina Faso.

II.1.1 / Données sur le Burkina Faso

Le Burkina Faso est situé au cœur de l'Afrique de l'Ouest (Figure II). Sa superficie est de 274.200 km² avec une population de 14.017.262 habitants en 2006. Le taux brut de natalité est de 46 ‰, celui de la fécondité globale est de 10% (indice synthétique 6,2), et le taux d'accroissement annuel est 3,1%. La population est essentiellement rurale (77,3%) **(41)**.

Le Burkina Faso se caractérise par une morbidité et une mortalité générales élevées dues surtout à des maladies endémo-épidémiques. Les principales causes de consultation dans les services de santé de base sont le paludisme, les infections respiratoires, les maladies diarrhéiques, la rougeole et les infections sexuellement transmissibles. La stratification de la transmission du paludisme est calquée sur les zones climatiques :

- Permanente dans les régions du sud et du sud-ouest ;
- Saisonnière longue au centre sur 4-6 mois
- Saisonnière courte (2-3 mois) au nord avec des risques potentiels d'épidémie.

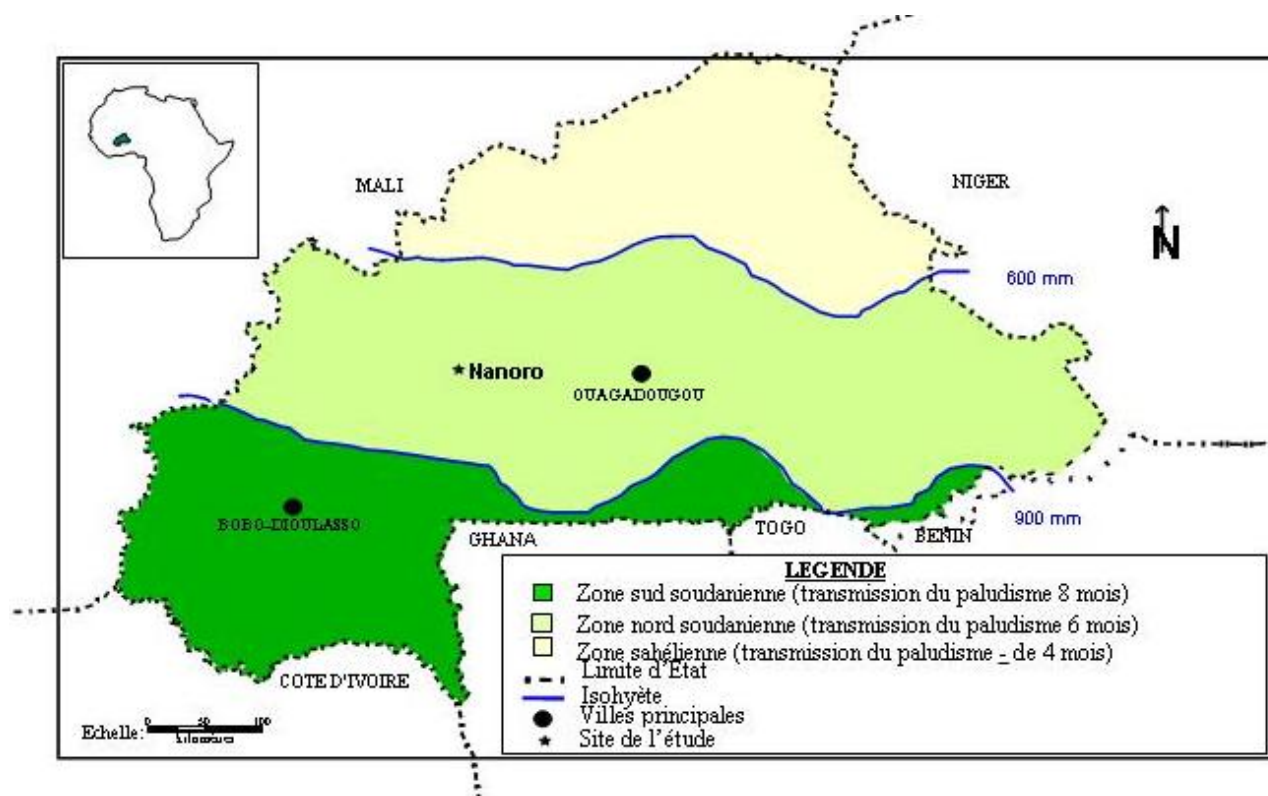


Figure 2 : Situation géographique de Nanoro et zones climatiques du Burkina Faso

II.1.2 / Le district sanitaire de Nanoro

Le district sanitaire de Nanoro est l'un des 5 districts de la région sanitaire du Centre-Ouest (Figure 2). Il s'étend sur 5 départements : Siglé, Kindi, Nanoro, Pella et Soaw. Il a une superficie de 1302 Km². Sa population était estimée à 131.710 habitants dont 22183 ont entre 6 et 59 mois en 2007. L'espérance de vie moyenne était de 50 ans en 2003. Le taux de mortalité est de 21,5‰ (41).

Le climat est de type soudano-sahélien avec deux saisons : une saison pluvieuse de Mai à Octobre et une saison sèche de Novembre à Mai. La pluviométrie annuelle est 450 à 700 mm. Les patients de notre étude provenaient de Nanoro et de ses environs (Figure 3).

Le district sanitaire compte 13 formations sanitaires périphériques et un Centre Médical avec Antenne Chirurgicale.

II.1.3 / Le Centre Médical avec Antenne Chirurgicale (CMA) Saint Camille de Nanoro

Le CMA Saint Camille de Nanoro est une structure de soins créée et dirigée par les Religieux Caméliens en collaboration avec le Ministère de la Santé. Il comprend :

- un service de médecine générale,
- un service de pédiatrie,
- un service de maternité,
- un bloc chirurgical,
- un dépôt de Médicaments Essentiels Génériques,
- un centre de dépistage volontaire et de traitement du VIH/SIDA et de la tuberculose.
- une unité d'odontologie,
- un laboratoire d'analyses biomédicales,
- un centre de récupération nutritionnelle,
- une unité d'imagerie médicale (radiologie et échographie).
- Il y est prévu l'ouverture d'une unité de gastro-entérologie au cours de l'année 2009.

Le CMA emploie 7 médecins dont 3 sont au compte de la fonction publique et 4 au compte de la congrégation religieuse. L'un des médecins affectés par l'état est le médecin-chef du district (MCD). Le CMA compte également, 1 conseiller de santé, 11 attachés de santé, 10 sages femmes/maïeuticiens d'état, 25 infirmiers(ères) diplômé(e)s d'état (IDE), 7 infirmier(e)s breveté(e)s, 1 technicien de radiologie, 3 techniciens de laboratoire, 23 techniciens de surface. Grâce à la coopération, le centre bénéficie de l'appui de compétences extérieures dans les domaines spécialisés.

II.2 / Type et durée de l'étude

Il s'agit d'un essai clinique randomisé de phase 4, ouvert à 2 bras. L'étude s'est déroulée de septembre 2006 à décembre 2006.

II.3 / Population et méthode d'étude

II.3.1 / Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été déterminée pour un essai de non infériorité, en considérant un taux de réponse thérapeutique adéquate attendu de 70% pour le

médicament de référence. Avec une puissance de 80% et une erreur α de 10%, 80 patients par groupe sont nécessaires pour montrer une différence de moins de 20% entre les deux groupes. Prenant en compte un taux de perdu de 5%, la taille d'échantillon nécessaire est de 84 patients par bras d'étude, soit 168 au total.

II.3.2 / Population d'étude

Notre étude a concerné les enfants des deux sexes âgés de 6 à 59 mois qui ont consulté au CMA Saint Camille de Nanoro et répondant aux critères d'inclusion.

II.3.2.1 / Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- enfants des deux sexes âgés de 6 à 59 mois inclus.
- 5Kg et plus de poids corporel.
- confirmation microscopique d'une mono infection à *Plasmodium falciparum* (parasitémie $\geq 2000/\mu\text{L}$ à $200000/\mu\text{L}$).
- fièvre (température axillaire $\geq 37,5^\circ\text{C}$) ou histoire de fièvre dans les 24 heures précédentes.
- taux d'hémoglobine $\geq 5,0$ g/dl.
- signature ou empreinte digitale (pouce) quand les parents/tuteurs sont illettrés, du formulaire de consentement par les parents ou tuteurs.
- l'engagement des parents ou tuteurs à respecter le protocole de l'étude pendant la durée de l'essai.
- Absence de pathologies fébriles causées par des maladies autre que le paludisme.

II.3.2.2 / Critères de non inclusion

Les patients répondant aux critères suivants n'ont pas été admis dans l'étude :

- participation à toute autre étude d'investigation (antipaludique ou autre) pendant les 30 jours précédents.
- hypersensibilité connue aux médicaments de l'étude.
- Paludisme grave.

- signes de danger : incapacité de boire ou de têter, vomissements (>2fois en 24 heures), histoire récente de convulsions (>1fois en 24 heures), état d'inconscience, incapacité de s'asseoir ou de se tenir debout.
- présence de maladie intercurrente ou toute autre condition médicale (cardiaque, rénale, hépatique) qui selon le jugement de l'investigateur placerait le sujet dans un risque potentiel où gênerait la conduite de l'étude.
- malnutrition sévère (définie pour poids/taille<70% de la médiane de référence NCHS/OMS).
- prophylaxie en cours avec des médicaments ayant une activité antipaludique tels que le cotrimoxazole, la doxycycline.
- Antécédents d'allergie aux médicaments utilisés dans l'étude.

II.3.2.3 / Critères d'arrêt et de retrait

- Le retrait du consentement est un critère de retrait du patient des évaluations ultérieures.
- la survenue d'un évènement indésirable grave était la condition principale d'un arrêt de participation à l'étude. L'évènement indésirable grave ou effet adverse grave est tout évènement médical fâcheux qui, à n'importe quelle dose remplit au moins un des critères suivants :
 - * entraîne la mort ;
 - * représente un danger pour la vie;
 - * exige une hospitalisation (autre que pour l'administration du médicament) ou la prolongation de l'hospitalisation existante ;
 - * entraîne une invalidité/incapacité persistante ou significative ;
 - * exige une intervention médicale ou chirurgicale spécifique pour empêcher l'un des résultats énumérés ci-dessus ;
- la violation du protocole était la seconde condition pour un retrait de l'étude. Elle a lieu quand un évènement qui n'autorise pas une interprétation précise de la réponse au traitement se produit. Ceci peut concerner aussi bien les critères de sélection des patients que le déroulement et le suivi du protocole. Tout le problème est d'évaluer pour chaque violation du protocole les conséquences que cela peut avoir sur la signification du résultat final pour le patient ayant été l'objet de cette violation. On parle souvent de déviations "mineures" ou "majeures" qui sont autant de violations du protocole.

II.4 / Traitement

II.4.1 / Médicaments de l'étude

Les médicaments de l'étude étaient :

- Artémether-Luméfranine (AL, Coartem®). Comprimés contenant 20 mg d'Artémether et 120 mg de Luméfranine (Tableau III).
- Amodiaquine + Artésunate (AQ + AS, Arsucam®). Co-blister contenant 135 mg d'amodiaquine et 50 mg d'artésunate (Tableau IV).

Ils ont été conservés dans des conditions requises de température et de sécurité.

Lorsque le patient répondait à tous les critères d'inclusion et à aucun critère de non inclusion, il était affecté par randomisation à l'un des deux groupes de traitement. La première dose de médicament était administrée aux patients par un infirmier de l'étude. Les autres doses étaient administrées par les parents ou tuteurs des patients à domicile. Ils devaient revenir ensuite au CMA conformément au calendrier de visite. Les tableaux IV et V résument les schémas thérapeutiques de ces 2 combinaisons.

Tableau IV : Schéma thérapeutique pour artémether-luméfantrine (Coartem®20/120 mg)

Poids	Posologie		
	J0	J1	J2
5 – 15 kg	Matin: 1 cp	Matin : 1 cp	Matin : 1 cp
	Soir : 1 cp	Soir : 1 cp	Soir : 1 cp
15 – 25 kg	Matin: 2 cp	Matin : 2 cp	Matin : 2 cp
	Soir : 2 cp	Soir : 2 cp	Soir : 2 cp
25 – 34 kg	Matin: 3 cp	Matin : 3 cp	Matin : 3 cp
	Soir : 3 cp	Soir : 3 cp	Soir : 3 cp

Tableau V : Schéma thérapeutique utilisé pour Artésunate+Amodiaquine

Poids	Formulation	Posologie (Comprimés/jour)
< 09,0 Kg	25 mg/67,5 mg	01
09,0 - 17,9Kg	50 mg/135 mg	01
18,0 - 35.9 Kg	100 mg/270 mg	01

II.4.2 / Traitements associés

Selon l'intensité des signes cliniques, il était associé aux antipaludiques de l'étude des antipyrétiques et/ou des antibiotiques sans aucune activité antipaludique (pénicillines, céphalosporines). La dose, la voie d'administration et la durée de ces traitements étaient notifiées.

Tous les antipaludiques ou antibiotiques avec activité antipaludique tels que érythromycine et autres macrolides, cotrimoxazole, sulfonamides, toute tétracycline comprenant la doxycycline, la clindamycine et les quinolones n'étaient pas autorisés pendant le suivi.

II.4.3 / Traitement de remplacement

En cas de vomissements persistant, le patient était retiré de l'étude et traité par la quinine par voie orale ou parentérale.

Les patients présentant un échec thérapeutique y compris parasitologique voyaient leur suivi arrêté et étaient traités également par la quinine (10mg/kg de quinine prise oralement 3 fois /jour pendant 7 jours).

Tous les patients qui étaient diagnostiqués avec un paludisme grave ou des signes de danger pendant le suivi, ont été référés au CMA de Nanoro pour un traitement avec de la quinine par voie parentérale et des traitements de soutien.

II.5 / Considérations éthiques

Les deux médicaments étudiés ici sont ceux choisis par le programme national de lutte contre le paludisme du Burkina Faso dans sa nouvelle politique de prise en charge du paludisme simple. Avant le début de l'étude, le protocole a reçu l'approbation du comité d'éthique institutionnel du Centre Muraz. Tous les parents/tuteurs des enfants ont reçu une explication complète de l'étude proposée avec les risques potentiels et les bénéfices de la part de l'investigateur ou un membre de l'équipe de recherche spécifiquement désigné par l'investigateur. Avant l'inclusion dans l'étude, un consentement éclairé écrit a été obtenu. Les patients étaient libres de se retirer de l'étude à tout moment pour n'importe quelle raison et leur décision de ne pas continuer à la participation n'a en aucun cas compromis leur accès aux soins.

II.6 / Examens des patients

II.6.1 / Examen clinique

Chaque patient inclus dans l'étude bénéficiait d'un examen clinique complet. L'examen clinique était pratiqué à J0, J3, J7, J14, J21, J28, J35, J42 selon le tableau VI ci-dessous.

II.6.2 / Examens biologiques

a) Examen parasitologique

La goutte épaisse et le frottis mince étaient pratiqués chez tous les patients inclus pour déterminer l'espèce plasmodiale et la densité parasitaire à J0, J3, J7, J14, J28, J35, J42. Du sang était recueilli sur papier filtre à J0, J3, J7, J14, J21, J28, J35, J42 pour la PCR afin de différencier les recrudescences des nouvelles infections

b) Hématologie

L'Hématologie comprenait la mesure du taux de l'hémoglobine mesuré à l'hémocue à J0, J14, J21, J28, J42.

Chaque fois qu'un patient se présentait à la formation sanitaire en dehors du calendrier des visites (visites non programmées), un examen clinique complet était réalisé. Une goutte épaisse, un frottis mince, et un prélèvement sur papier filtre pour la PCR étaient systématiquement faits. Le taux d'hémoglobine était aussi réalisé.

Tableau VI: Planning du suivi clinique et biologique

Jour	0	1	2	3	7	14	21	28	35	42	Tout autre jour
Histoire (symptômes)	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Consentement informé	X										
Examen (Clinique)	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Température	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Goutte épaisse/ Frottis sanguin	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Traitement concomitant	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Hémoglobine	X					X		X		X	X
Médicament de l'étude	X	X	X								

II.7 / Evaluation et critères de jugement de l'efficacité des traitements

II.7.1 Définition des principaux critères d'évaluation

Ces critères sont définis sur la base de la classification de la réponse thérapeutique OMS 2003 évaluée aux jours 28 et 42 en prenant en compte la PCR. Cette classification regroupe les réponses thérapeutiques en échecs thérapeutiques précoces (ETP),

échecs thérapeutiques tardifs (ETT), et en réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA).

L'échec thérapeutique précoce (ETP) correspond à l'un des cas suivants :

- Développement de signes de danger ou de paludisme grave au jour 0, jour 1, jour 2 ou jour 3, en présence de parasitémie ;
- Densité parasitaire au jour 2 > à celle du jour 0, indépendamment de la température axillaire ;
- Présence de parasitémie au jour 3 avec fièvre (température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) ;
- Parasitémie au jour 3 $\geq 25\%$ à celle du jour 0.

Echec Thérapeutique Tardif (ETT):

L'ETT est divisée en Echec clinique tardif et Echec parasitologique tardif :

– *Echec Clinique Tardif (ECT) :*

- Développement de signes de danger ou de paludisme grave après le jour 3 en présence de parasitémie.
- Présence de parasitémie et de fièvre à n'importe quel jour après le jour 3 sans avoir répondu aux critères de l'ETP.

– *Echec Parasitologique Tardif (EPT) :*

- Réapparition de la parasitémie après le jour 3 en l'absence de fièvre (Température axillaire $< 37,5^{\circ}\text{C}$) sans avoir précédemment répondu aux critères d'ETP ou d'ECT.

La réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) :

Elle est définie comme l'absence de parasitémie à la fin de la période de suivi (jour 28 et 42), indépendamment de la température axillaire sans avoir répondu précédemment à aucun des critères d'échec thérapeutique précoce ou tardif.

II.7.2 / Critères secondaires de jugement de l'efficacité

Les critères d'efficacité secondaire sont:

- La réponse clinique et parasitologique adéquate brute ou non-corrigée par la PCR au Jour 28 et 42 (RCPA non-corrigée par la PCR).
- Le temps de clairance des parasites, défini comme le temps (en jours) allant du début de traitement d'un patient aux 2 lames négatives consécutives (prélevées à différents jours).
- L'efficacité hématologique au jour 42. L'anémie était définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl.

II.8 / Critères pour l'évaluation de la tolérance

Ils sont basés sur l'avènement des effets adverses (effets adverses mineurs et effets adverses graves) et l'appréciation du taux de l'hémoglobine au cours du suivi (augmentation significative du taux d'hémoglobine à la fin de l'étude).

II.9 / Analyse statistique

Les données des patients ont été consignées sur des cahiers d'observation individuels. Elles ont ensuite été saisies en double sous Epi Data 3.1.

L'analyse a été effectuée à l'aide des logiciels, SPSS 11.5.

Les tests de Student et de Chi2 ont été utilisés respectivement pour la comparaison des moyennes et des proportions avec un seuil de significativité de 5 % ($p < 0,05$).

L'analyse de l'efficacité qui a été réalisée en Per Protocole modifié ne tient compte que des patients ayant déclaré avoir pris la totalité des doses de traitement et qui ont été suivis jusqu'à J28 puis J42.

III / Résultats globaux

Au total 348 patients ont été examinés pour suspicion de paludisme au cours de notre étude. L'indice plasmodique était de 76,2% (265 gouttes épaisses positives). Parmi eux, 165 patients qui répondaient aux critères d'inclusions ont été enrôlés et randomisés dans les deux groupes de traitements dont 84 patients dans le groupe AL et 81 patients dans le groupe AS+AQ. La figure 3 résume la répartition des enfants selon le traitement alloué et les motifs d'exclusion.

Pour les deux médicaments, au jour 42 les résultats étaient interprétables pour 83 dans le groupe AL et 78 dans le groupe AS+AQ.

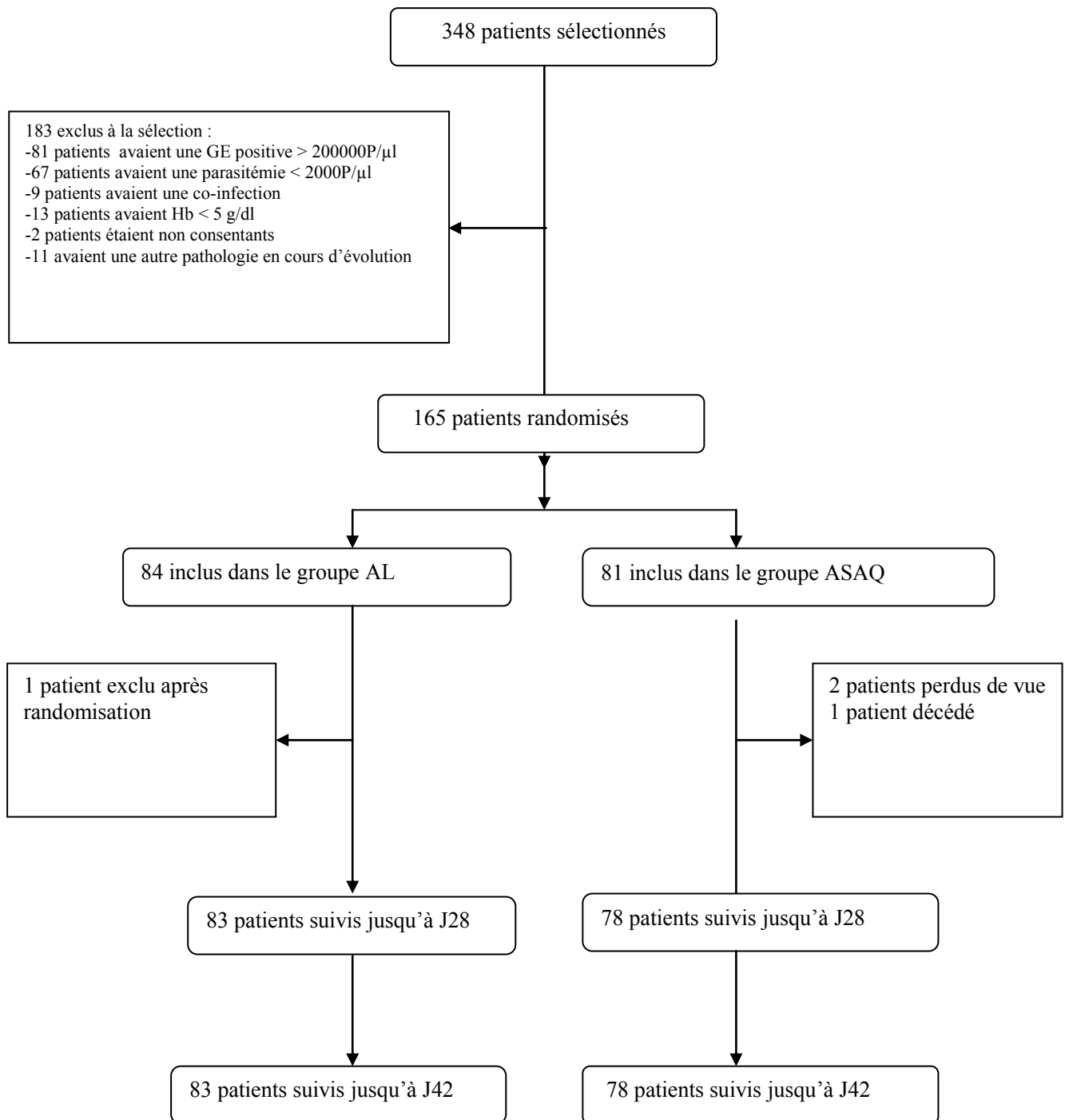


Figure 3 : Répartition des patients par groupe de traitement au cours du suivi

III / 1 Caractéristiques de la population d'étude

Tous les patients provenaient pour la plupart de Nanoro (51%) et de ses environs (49%). Le tableau VII résume les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes de traitement.

Tableau VII : caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude

	Groupe de traitement	
	AL (n=84)	AS+AQ (n=81)
Sexe : féminin	30 (35,71)	35 (43,21)
Age (en mois)		
Moyenne	25,98	25,98
Ecart-type	13,55	13,25
Poids (en kg)		
Moyenne	10,01	10,14
Etendu	5,96 – 19,14	5,68 – 15,50
Température (en °C)		
Moyenne	37,98	38,00
Ecart-type	1,09	1,16
Densité parasitaire		
Moyenne géométrique	14288,75	18158,69
Etendu	2000 – 187840	2000 – 113000
Taux de gamétocytes		
Moyenne	6	10
Pourcentage	7,14	12,84
Taux d'hémoglobine à J0		
Moyenne	7,64	8,11
Ecart-type	1,89	1,77

III.1.1 / caractéristiques démographiques

III.1.1.1 / Age

L'âge des enfants variait de 6 à 59 mois avec une moyenne d'âge de $25,98 \pm 13,55$ mois dans le groupe AL et également de 6 à 59 mois avec une moyenne d'âge de $25,98 \pm 13,25$ mois dans le groupe AS+AQ. La figure 4 montre la distribution des patients par tranche d'âge et par groupe de traitement. La différence n'était pas statistiquement significative ($p=1$).

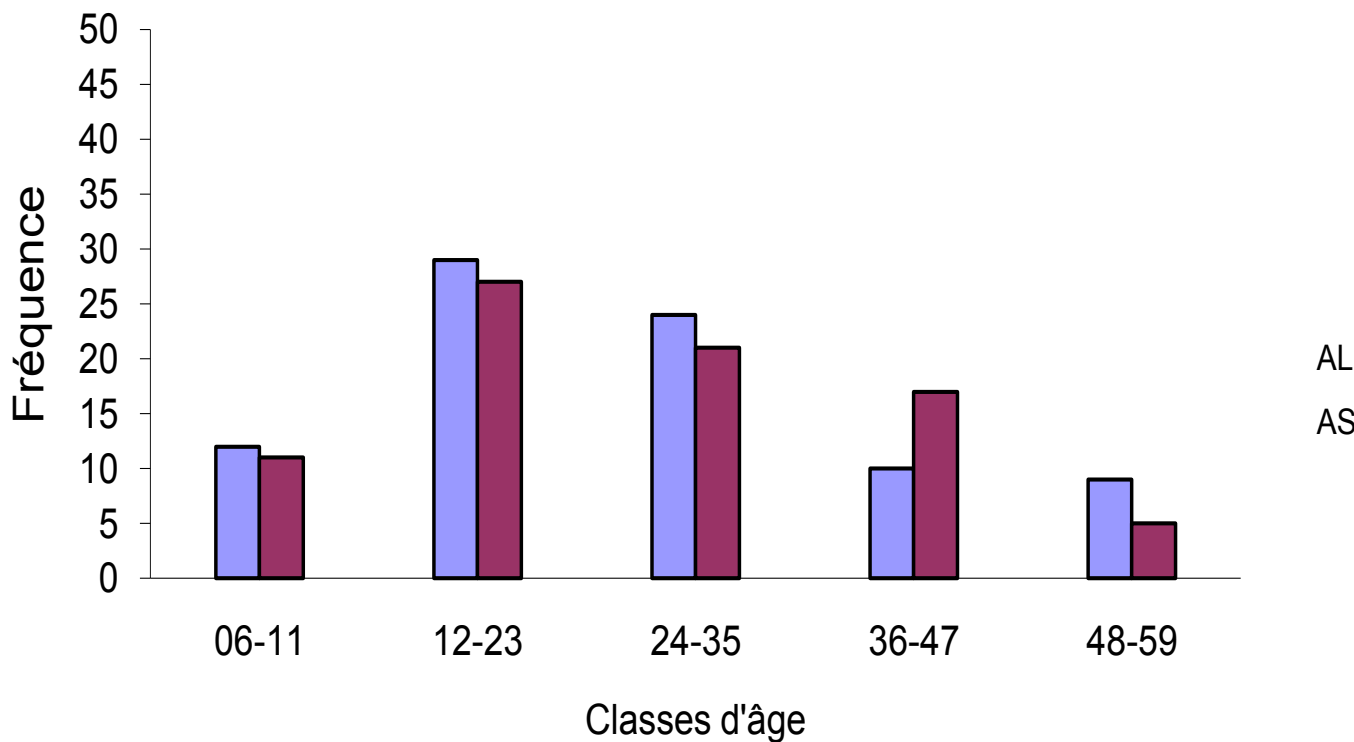


Figure 4 : Distribution des enfants par tranche d'âge et par groupe de traitement

III.1.1.2 / Sexe

L'échantillon comprenait 65 patients de sexe féminin contre 100 patients de sexe masculin avec un sexe ratio (F /M) de 1,5. Le sexe ratio était de 1,7 dans le groupe AL et de 1,3 dans le groupe AS+AQ. La différence n'était pas statistiquement significative ($p>0,05$).

III.1.2 / caractéristiques cliniques

III.1.2.1 / Poids

A l'inclusion les poids des enfants variaient entre 5,96 Kg et 19,14Kg dans le groupe AL avec une moyenne de 10,01 Kg et entre 5,68 Kg et 15,50 Kg dans le groupe AS+AQ avec une moyenne de 10,14 Kg.

Il n'y avait pas de différence statistique entre les deux groupes ($p > 0,05$)

III.1.2.2 / Température

La figure 5 résume la répartition par classe de température et par groupe thérapeutique. A l'inclusion 72 patients (43,64%) étaient non fébriles, 17 patients (10,30%) avaient une fièvre légère, 61 patients (36,96%) présentaient une fièvre modérée et 15 patients (9,10%) une fièvre élevée.

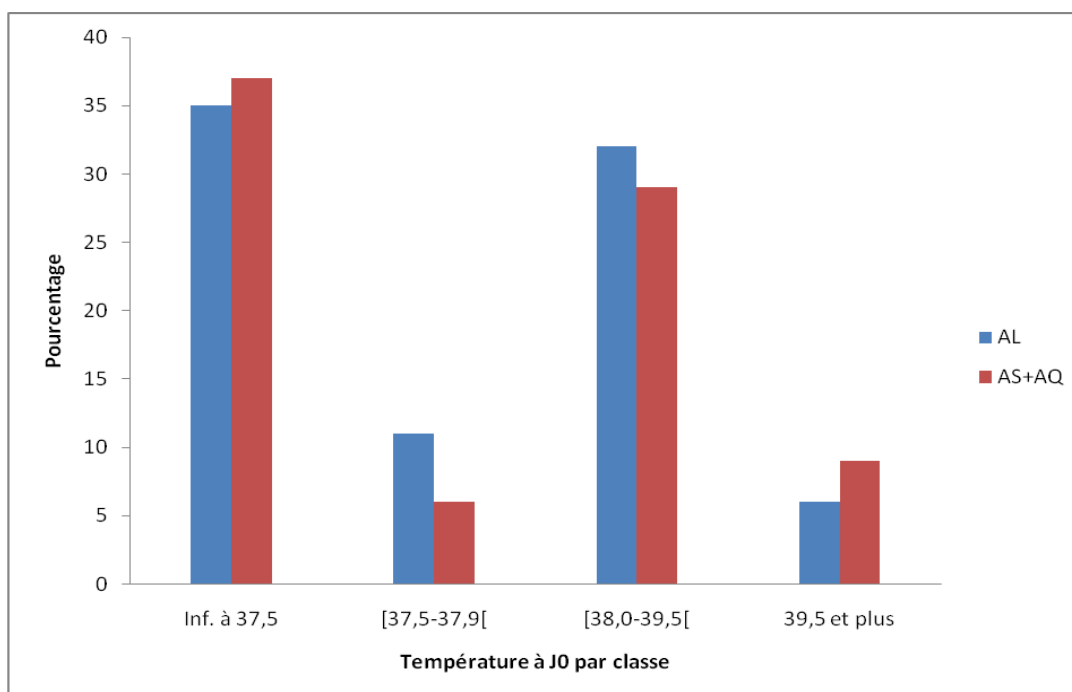


Figure 5 : Répartition des patients selon la classe de température et traitement

III.1.3 / Les caractéristiques paracliniques

III.1.3.1 / La parasitémie

a) les formes asexuées

La figure 6 résume la répartition des patients selon la classe de densités parasitaires et le groupe de traitement à l'inclusion. La densité parasitaire à J0 variait entre 2000 et 187840 formes asexuées de *P. falciparum* / μ l avec une moyenne géométrique de 14288,75 dans le groupe AL et entre 2000 et 113000 formes asexuées/ μ l avec une moyenne géométrique de 18158,69 dans le groupe AS+AQ.

La différence n'était pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

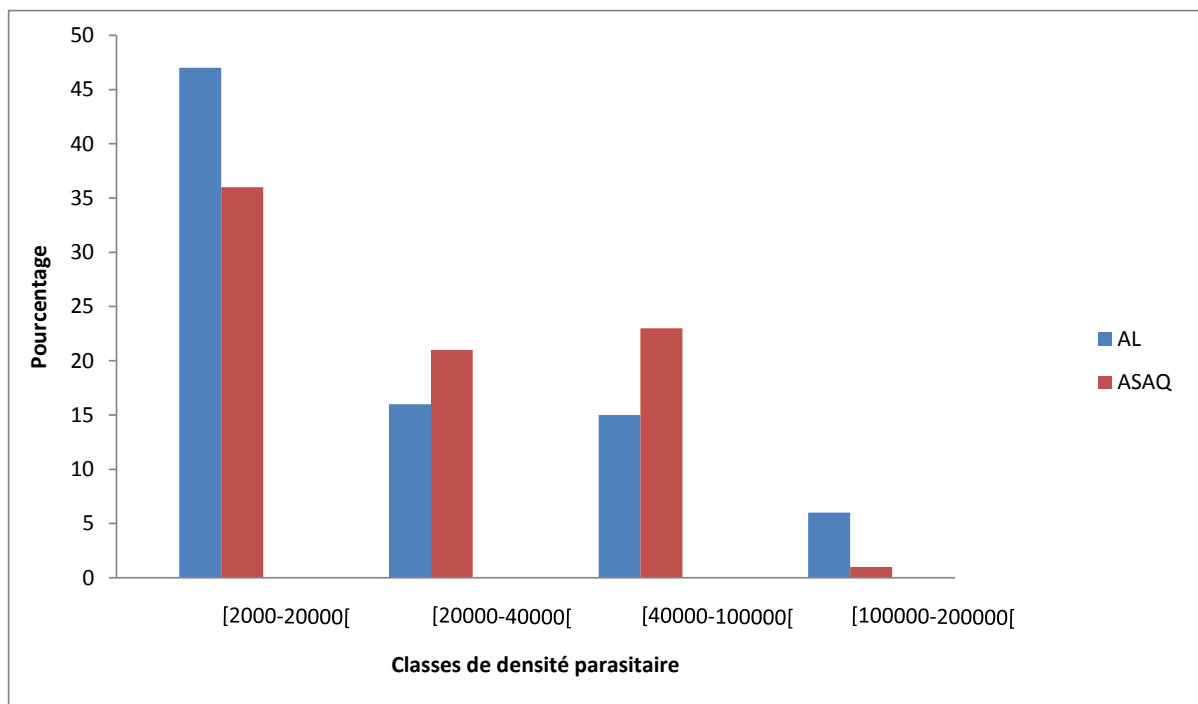


Figure 6 : Répartition des patients selon la classe de densités parasitaires et le groupe de traitement à l'inclusion.

b) les formes sexuées

D'une manière générale, 9,7% (16 sur 165) des malades étaient porteurs de gamétocytes de *Plasmodium falciparum* à l'inclusion. Dans le groupe AL, ils étaient au

nombre de 6 soit 7,14% et 10 dans le groupe AS+AQ, soit 12,34%. Il n'y a pas de différence statistique dans les deux groupes de traitement ($p=0,39$).

III.1.3.2 / Le taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine à l'inclusion était de $7,64\pm 1,89$ g/dl dans le groupe AL et de $8,11\pm 1,77$ g/dl dans le groupe AS+AQ ($p=0,10$).

III. 2 / L'efficacité thérapeutique de AL et de AS+AQ aux jours 28 et 42

Les tableaux IX et X résument les réponses aux traitements dans les deux groupes à J28 et J42.

Au jour 28, nous avons noté 11 cas d'ECT dans le groupe AL et 5 cas d'ECT dans le groupe AS+AQ. La différence observée n'était pas statistiquement significative ($p=0,23$). Pour ce qui concerne les Echecs Parasitologiques Tardifs (EPT), nous avons trouvé 33 cas dans le groupe AL et 23 cas dans le groupe AS+AQ ($p=0,23$). Le taux de guérison non corrigé par la PCR était de 46,99% dans le groupe AL contre 64,10% pour le groupe AS+AQ. La différence observée était statistiquement significative ($p= 0.04$). Les RCPA corrigées par la PCR étaient similaires dans les 2 groupes de traitement et la différence observée n'était pas statistiquement significative (RR, 1,40 ; IC95%, 0,85-2,30, $p=0,22$).

A J42, le taux de guérison était similaire dans les 2 groupes avec 73,49% de RCPA corrigée par la PCR pour AL et 76,96% pour AS+AQ (RR, 1,10 ; IC95%, 0,75-1,62 ; $p=0,75$). Il en était de même pour les RCPA non corrigées par la PCR avec 39,76% et 48,71% de taux de guérison respectivement pour AL et AS+AQ. Il n'y avait pas de différence statistique significative pour les ECT et les EPT entre les 2 groupes. ($p=0,05$).

Tableau IX : Réponses au traitement de la population analysée en per protocole modifiée à J28 en fonction des deux groupes de traitement.

J28	AS+AQ (%) n=78	AL (%) n=83	RR	IC95%	P
ETP	0	0	-	-	-
ECT	05 (06,41)	11 (13,25)	0.62	0,29 -1,31	0.23
ECT Recrudescence	01 (01,28)	07 (08,43)	0.25	0,04 -1,56	0.08
ECT Nouvelle infection	04 (05,13)	04 (04,81)	1.03	0,51- 2,11	0.23
EPT	23 (29,49)	33 (39,76)	0.78	0,55 -1,13	0.23
EPT recrudescence	10 (12,82)	12 (14,46)	0.90	0,57 -1,51	0.94
EPT Nouvelle infection	13 (16,67)	21 (25,30)	0.75	0,47 -1,18	0.25
ETT (non corrigée)	28 (35,90)	44 (53,01)	0.69	0,49 -0,98	0.04
RCPA non corrigée par PCR	50 (64,10)	39 (46,99)	1.45	1,02 – 2,03	0.04
RCPA corrigée par PCR	67 (85,90)	64 (77,11)	1.40	0,85 -2,30	0.22

Tableau X : Réponse au traitement par AL et AS+AQ avant et après PCR analysée en per protocole modifiée à J42 en fonction des deux groupes de traitement. [%(n/N)]

J42	AS+AQ (%) n=78	AL (%) n=83	RR	IC95%	P
ETP	0	0	-	-	-
ECT	11 (14,18)	13 (15,66)	0,94	0,59 -1,50	0,96
ECT Recrudescence	5 (06,41)	9 (10,84)	0,72	0,35 -1,48	0,48
ECT Nouvelle infection	6 (07,69)	4 (04,82)	1,26	0,74 - 2,14	0,67
EPT	29 (37,18)	37 (44,58)	0,85	0,61- 1,19	0,43
EPT recrudescence	13 (16,67)	13 (15,66)	1,04	0,68- 1,58	1,03
EPT Nouvelle infection	16 (20,51)	24 (28,91)	0,78	0,51 - 1,16	0,29
ETT (non corrigée)	40 (51,28)	50 (60,24)	0,83	0,61 - 1,14	0,32
RCPA non corrigée par PCR	38 (48,71)	33 (39,76)	1,20	0,88 - 1,65	0,32
RCPA corrigée par PCR	60(76.96)	61(73.49)	1.10	0.75- 1.62	0.75

III.3 / Résultats des critères d'évaluation secondaire

III.3.1 / Clairance thermique

La température moyenne à J0 était de 37,99°C chez l'ensemble des patients à l'inclusion. La température moyenne était de 37,98°C dans le groupe AL et de 38°C dans le groupe ASAQ.

La température moyenne à J3 chez l'ensemble des patients était de 36,52°C. La température moyenne dans le groupe AL était de 36,71°C et de 36,63°C dans le groupe ASAQ ($p=0,56$).

III.3.2 / Clairance parasitaire

Nous avons noté une bonne clairance parasitaire dans les deux groupes de traitement dans les 72 premières heures (figure 7). La densité parasitaire moyenne à l'inclusion était de 14288,75 dans le groupe AL et 18158,69 dans le groupe ASAQ. Il n'y avait pas de différence significative. Au jour 3, la densité parasitaire était nulle dans les deux groupes thérapeutiques.

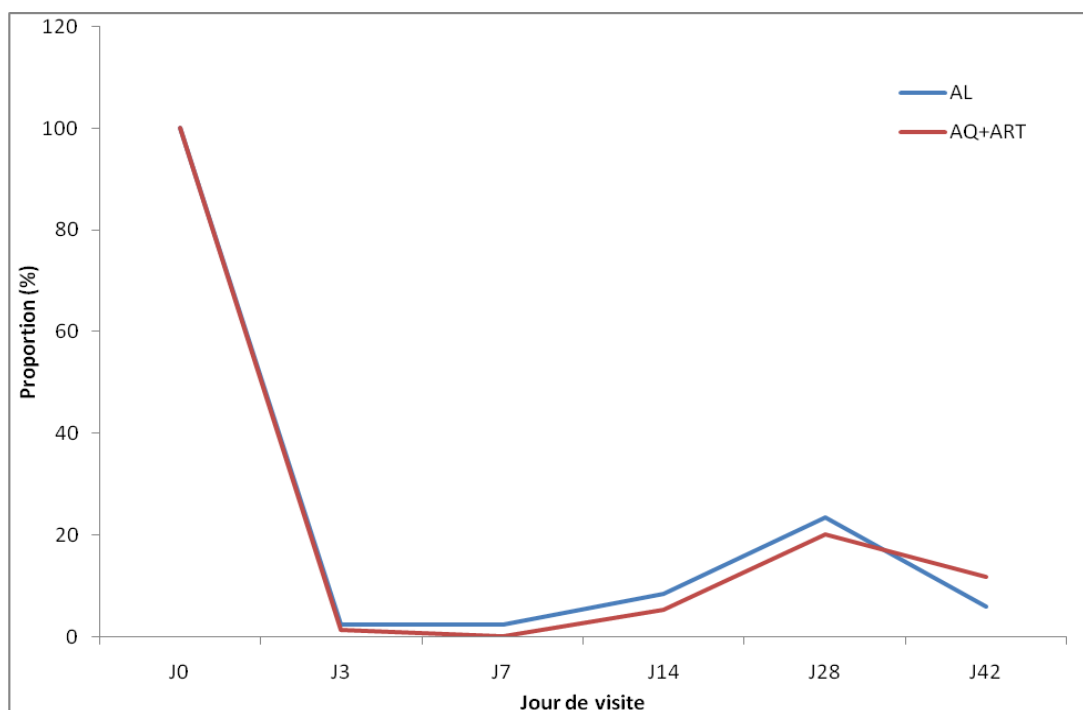


Figure 7 : Proportion des patients porteurs des parasites au cours du suivi.

III.3.3 / Efficacité hématologique des deux groupes de traitement

Le tableau XI indique les variations du taux d'hémoglobine selon le jour de suivi.

Le taux d'hémoglobine à l'inclusion était de $7,64 \pm 1,89$ g/dl dans le groupe AL et de $8,11 \pm 1,77$ g/dl dans le groupe AS+AQ ($p=0,10$). A J28 on note une baisse de la proportion des patients avec anémie avec cependant une différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement ($p=0,03$). A J42, le taux d'hémoglobine était de $9,97 \pm 1,39$ g/dl dans le groupe AL et de $9,87 \pm 1,81$ g/dl dans le groupe ASAQ sans que cette différence ne soit statistiquement significative ($p=0,77$)

Tableau XI : Variations du taux d'hémoglobine selon les jours de suivi

	J0	J14	J28	J42
	n=84	n=83	n=77	n=34
AL	$7,64 \pm 1,89$	$8,88 \pm 1,91$	$8,39 \pm 3,56$	$9,97 \pm 1,39$
	n=81	n=78	n=75	n=51
ASAQ	$8,11 \pm 1,77$	$9,38 \pm 1,11$	$9,47 \pm 2,56$	$9,87 \pm 1,81$
P	0,101	0,043	0,033	0,774

III.3.4 / Portage gamétocytaire

A l'inclusion, 9,7% (16 sur 165) des malades étaient porteurs de gamétocytes de *Plasmodium falciparum*. Dans le groupe AL, ils étaient au nombre de 6 soit 7,14% et 10 dans le groupe AS+AQ, soit 12,34%.

La différence observée n'était pas statistiquement significative ($p=0,39$).

A J7, en per protocole les gamétocytes ont été retrouvés chez 18,07% (15 sur 83) des patients du groupe AL contre 8,97% (7 sur 78) des patients du groupe AS+AQ.

($p= 0.15$).

A J14 on retrouvait des gamétocytes chez 8,43% (7 sur 83) des enfants du groupe AL versus 8,97% (7 sur 78) dans le groupe AS+AQ ($p>0,05$).

A J28, 1,20% des sujets (1 sur 83) étaient porteurs de gamétocytes dans le groupe AL et 5,13% (4 sur 78) étaient porteurs de gamétocytes dans le groupe AS+AQ ($p=0,33$).

A J42 aucun patient n'a présenté de gamétocytes.

III.4 / Tolérance

Le tableau XII et la figure 8 présentent les événements indésirables les plus rencontrés au cours du suivi. Les douleurs abdominales (50% dans chaque groupe) représentaient les événements indésirables les plus rencontrés. L'anorexie était de 66,67% dans le groupe AL et 33,33% dans le groupe AS+AQ. La diarrhée représentait 47,22% des cas dans le groupe AL et 52,78% dans le groupe AS+AQ. Cependant, la différence entre les deux groupes n'était pas significative pour l'ensemble de ces événements indésirables ($p>0,05$).

Tableau XII : Proportion selon le groupe de traitement des patients ayant présenté les événements indésirables les plus fréquents.

	Total	AL		AS+AQ		p
		n	%	n	%	
Diarrhée	36	17	47,22	19	52,78	0,69
Vomissements	04	04	100,00	00	00,00	-
Douleurs abdominales	04	02	50,00	02	50,00	1,33
Céphalées	01	01	100,00	00	00,00	-
Asthénie	02	02	100,00	00	00,00	-
Anorexie	03	02	66,67	01	33,33	1,04
Nausées	01	01	100,00	00	00,00	-

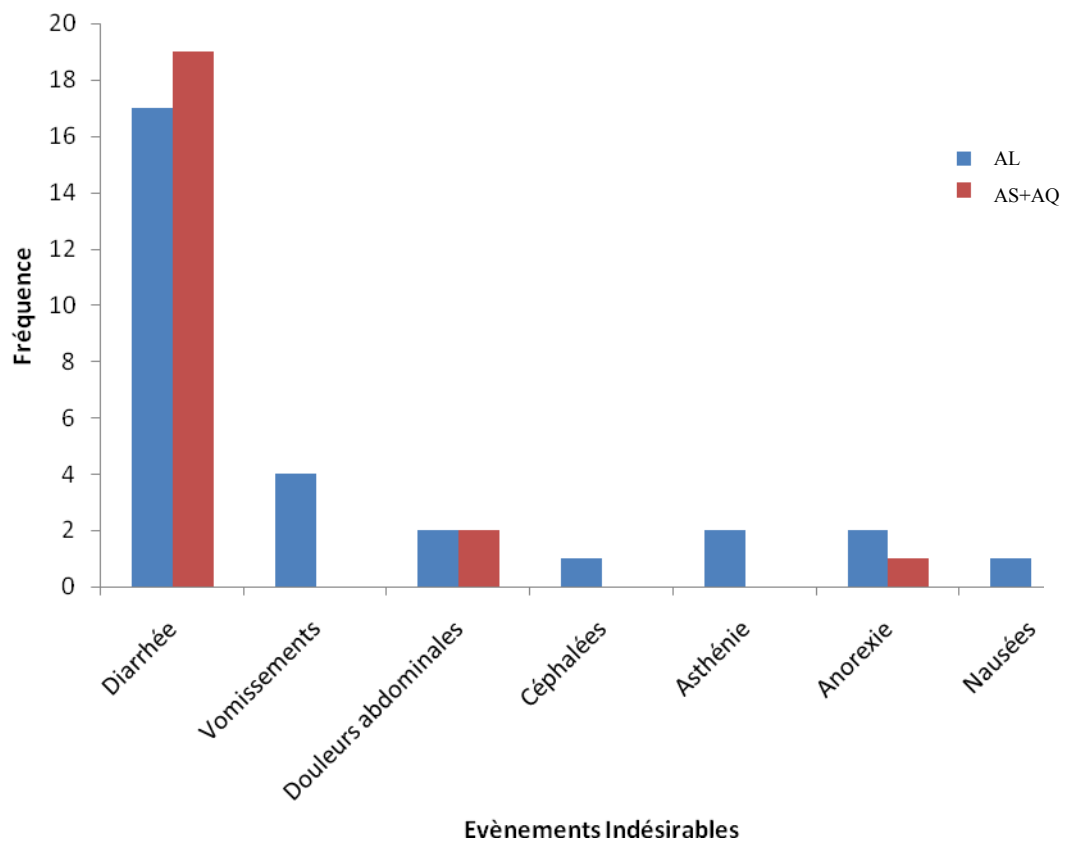


Figure 8 : Répartition des évènements indésirables cliniques au cours du suivi.

IV / DISCUSSION

IV.1 / Limites et contraintes de l'étude

IV.1.1 / Du type d'étude

Le type de l'étude ne nous a pas permis de mesurer la température et la parasitémie des patients dans les 48 premières heures précises suivant l'inclusion. Elle a été conçue pour évaluer l'efficacité des deux traitements en condition de vie réelle avec une prise des médicaments en ambulatoire afin d'estimer l'efficacité des traitements.

Par ailleurs, notre étude était ouverte et les cliniciens connaissaient le traitement reçu par chaque patient ce qui peut constituer un biais dans l'évaluation des événements indésirables.

IV.1.2 / Du cadre de l'étude

Le site de Nanoro a déjà hébergé plusieurs autres études sur le paludisme simple. Les populations sont de ce fait, bien sensibilisées aux différents critères de sélection, aux avantages et inconvénients liés aux études. Ce fait obligeait à plus de vigilance au niveau de l'histoire médicale et des antécédents médicaux à l'inclusion même si cela a joué en faveur du suivi du calendrier des visites.

IV.1.3 / De la durée du suivi

Après l'amendement des signes cliniques, certains patients s'estimant guéris, ne jugeaient plus nécessaire de revenir aux autres rendez-vous de suivi. Cependant, la notification exacte des adresses et l'identification des lieux d'habitation à l'inclusion par les agents communautaires de santé (guides), nous ont permis de minimiser le taux de perdus de vue avec seulement un taux de 1,2%.

IV.1.4 / De l'absence de données sur la mesure de l'hémoglobine chez tous les patients au cours du suivi.

Les taux d'hémoglobine n'ont pu être mesurés chez tous les patients aux jours prévus par le protocole compte tenu des moyens matériels et financiers très limités.

Malgré ces limites, les résultats obtenus nous permettent d'évaluer l'efficacité et la tolérance des 2 traitements lorsqu'ils sont administrés en condition de vie réelle. En plus, du fait de la randomisation, les possibles biais causés par ces limites sont équitablement répartis dans les deux groupes de traitement.

IV.2 / Résultats

IV.2.1 / Caractéristiques de la population

A l'inclusion, les deux groupes étaient comparables à tous points de vue ($p > 0,05$). Cela dénote de l'importance de l'approche par randomisation qui est une approche capitale dans ces types d'études. En effet, elle permet de minimiser les différents biais **(42)**.

IV.2.2 / Indice plasmodique

Au cours du processus de sélection, nous avons trouvé un indice plasmodique de 76.2%. Ce fort taux d'infestation palustre témoigne du poids du paludisme dans notre site d'étude où il représente 39,97% des nouvelles consultations curatives dans toutes les formations sanitaires du district **(43)**. Cet indice est similaire aux résultats rapportés par Bihoun en 2009 dans la même zone qui trouvait un indice plasmodique de 88,80% **(38)** et ceux de Guiraud qui a trouvé 71% comme indice plasmodique **(39)**.

IV.2.3 / Efficacité thérapeutique

IV.2.3.1 Efficacité selon la classification OMS

A J28, nous avons observé un taux de guérison non corrigé par la PCR de 46,99% pour AL et 64,10% pour ASAQ ($p > 0,05$), ce qui donne un taux de guérison plus élevé dans le groupe ASAQ que dans le groupe AL et ce résultat était statistiquement significatif

($p=0,04$). Nos résultats suivaient la même tendance que ceux de Guiraud au Burkina Faso **(40)**, qui a retrouvé 46% pour AL et 60% dans le groupe ASAQ (avant correction par la PCR) avec cependant des taux de guérison dans notre étude légèrement supérieurs à ceux de Guiraud. Cependant, nos résultats sont en termes de tendance, supérieurs à ceux de Bihoun pour AL au Burkina Faso **(38)**, qui a trouvé 70,33 pour ASAQ et 38,04 pour AL. Ces résultats ne sont pas similaires à ceux de Meremikwu et *al* au Nigeria **(34)** avec respectivement 83% et 98% pour ASAQ et AL. De même Ouédraogo et *al* au Burkina Faso **(37)** ont trouvé des résultats supérieurs aux nôtres : 83,4% versus 83,0% pour AL et ASAQ respectivement. Contrairement à nos résultats, Van Den Broek et *al* **(32)** au Congo : 87% pour AL et 68,04% pour ASAQ ($p<0,05$) et Martenson **(36) en Tanzanie**: 56% pour ASAQ et 77% pour AL ($p<0,001$) ont retrouvé un taux de guérison non corrigé par la PCR plus élevé dans le groupe AL que dans le groupe ASAQ. Cette différence pourrait s'expliquer par la résistance à l'amodiaquine plus importante dans ces deux pays **(32, 36)**.

Au Sénégal, Faye et *al* **(35)** trouvaient un taux de guérison de 97,5% pour ASAQ et 82,8% pour AL. Ces résultats, meilleurs aux nôtres pourraient s'expliquer par la prise supervisée des médicaments de cette étude, alors qu'elle ne l'était pas dans notre étude. Après correction à la PCR, nous avons noté un taux de guérison de 85,90% pour AS+AQ et de 77,11% pour AL mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,22$). Nos résultats sont proches de ceux de Guiraud en ce qui concerne AL. En effet Guiraud a obtenu 92,1% pour ASAQ et 79,69% pour AL. Le fait que Guiraud ait utilisé une combinaison fixe pour ASAQ dans son étude pourrait expliquer le taux de 92,1% de guérison obtenu par rapport au 77,11% obtenu dans le nôtre. Les taux de guérison rapportés par Meremikwu et *al* au Nigeria étaient meilleurs aux nôtres avec 98,4% pour ASAQ et 100% pour AL.

A J42, avant la correction par la PCR, nous n'avons pas noté de différences significatives entre les 2 groupes thérapeutiques : 39,76% et 48,71% de RCPA respectivement pour AL et ASAQ ($p=0,32$). Après correction par la PCR, nous avons noté un taux de 73,49% pour AL et 76,66% pour ASAQ. Ces résultats sont légèrement inférieurs à ceux de Guiraud au Burkina Faso qui a rapporté 83% pour ASAQ et 89% pour AL. Ces résultats montrent des taux non satisfaisants et doivent tirer sur la sonnette d'alarme**(44)** sur l'efficacité des ces deux combinaisons thérapeutiques administrées en ambulatoire au Burkina Faso. Il serait tout de même nécessaire de maintenir une surveillance de ces 2 médicaments afin de prévenir les problèmes de résistances. Les taux d'échecs obtenus après correction à la PCR (23,96% pour AL et 26,51% pour

AS+AQ avec $p>0,05$) indiquent que les deux médicaments ont la même efficacité car il n'y avait pas de différence statistiquement significative. Cependant on note un meilleur taux de l'association ASAQ par rapport à l'association AL. Cela pourrait s'expliquer par l'absence d'ingestion d'aliments gras concomitamment à la prise de AL rapportée par certaines mères (qui favorise l'absorption du médicament) et par le goût amer de AL rapporté par les grands enfants.

Nos résultats ont rapporté des taux inférieurs à ceux de Matersson et *al* de la Tanzanie qui ont retrouvé après correction à la PCR à J42 : 91% et 94% ($p=0,11$) respectivement pour ASAQ et AL. Cette différence avec nos résultats pourrait s'expliquer par le fait que dans l'étude Tanzanienne, l'administration était observée alors que dans notre étude l'administration était faite à domicile par les parents.

IV.2.3.2 / Clairance parasitaire

Au jour 3, la densité parasitaire était nulle dans les 2 groupes de traitement.

Ces résultats montrent la clairance parasitaire rapide des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine rapportée également dans d'autres études (**31, 32,36**).

IV.2.3.3 / De l'efficacité hématologique

A l'inclusion, le taux d'hémoglobine était de $7,64\pm 1,89$ g/dl dans le groupe AL et de $8,11\pm 1,77$ g/dl dans le groupe ASAQ. Il n'y avait pas de différence significative ($p=0,1$). A J42, on note une augmentation du taux d'hémoglobine dans les deux groupes de traitement. Soit une augmentation de 2,33 g/dl dans le groupe AL (9,97 g/dl à J 42) et une augmentation de 1,76 g/dl dans le groupe ASAQ (9,87 g/dl à J42). La différence observée entre les 2 groupes n'était pas significative ($p=0,77$). Ces résultats sont similaires à ceux de Martenson et *al* en Tanzanie (**36**) où l'augmentation entre J0 et J42 était de 2 g/dl dans les 2 groupes de traitement. Cette augmentation est due à l'élimination rapide des plasmodies du sang permettant ainsi une bonne tolérance de l'anémie et une bonne érythropoïèse (**30, 33,35**).

IV.2.3.4 / Tolérance aux deux traitements

Parmi les évènements indésirables rencontrés au cours du suivi, les diarrhées étaient plus fréquentes dans le groupe ASAQ (52,78%) que dans le groupe AL (47,22%), sans

que la différence ne soit statistiquement significative ($p>0,05$). Les vomissements étaient seulement observés dans le groupe AL (4cas) qui, était habituellement observés dans le groupe ASAQ.

Au cours du déroulement de notre étude, nous avons noté un cas de décès survenu dans le groupe ASAQ au jour 6 après une absence constaté au jour de visite 7. L'autopsie verbale réalisée ce même jour aurait révélé une interruption de la prise du médicament de l'étude au jour 2. Sinon, les traitements étaient bien tolérés dans l'ensemble des 2 groupes de traitement.

IV.2.3.5 / Portage des gamétocytes

Au jour 7, 18,08% (15/83) étaient porteurs de gamétocytes dans le groupe AL contre 8,97% (7/78) dans le groupe ASAQ mais la différence entre les 2 groupes n'était pas statistiquement significative. Nos résultats sont proches de ceux de Ndayiragije et *al* au Burundi (31) qui trouvaient à J7 11,4% (17/149) dans le groupe ASAQ et 7,8% (11/141) dans le groupe AL, avec cependant un portage moins important dans le groupe AL. Les deux traitements ont eu une action grâce aux dérivés de l'artémisinine sur le nombre de porteurs de gamétocytes avec à J42 une absence des gamétocytes chez tous les malades.

V / CONCLUSION

Des deux combinaisons thérapeutiques testées dans notre étude, seule ASAQ était non co-formulé. Un suivi sur le plan clinique et biologique a été assuré sur 42 jours. Aux jours 28 et 42, aucune différence significative n'a été retrouvée au niveau du temps de clairance thermique et parasitaire entre les deux groupes de traitement. Sur le plan hématologique, nous avons noté une réduction significative des patients anémiés de J0 à J42. De même, nous n'avons pas enregistré de différence significative dans les taux de réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) avant et après correction à la PCR entre les deux associations au jour 42. Au vu des résultats obtenus, nous concluons à une efficacité non satisfaisante de ces deux combinaisons lorsqu'elles sont administrées en condition de vie réelle, et notamment pour AL qui a présenté un taux de RCPA inférieur à 80% à J28. Ces faibles taux de RCPA pourraient s'expliquer par le caractère ambulatoire des traitements car dans des études où ces combinaisons ont été administrées sous observation, l'efficacité était supérieure à 90%. Cela doit inciter les prescripteurs à insister auprès des patients sur la nécessité de prendre correctement les traitements. Toutefois des études du même type couplé à une sensibilisation poussée devraient être réalisées dans d'autres localités du pays afin de mieux apprécier la tolérance et l'efficacité de ces deux combinaisons lorsqu'elles sont utilisées en condition de vie réelle sur l'ensemble du territoire.

VI / SUGGESTIONS

Au ministère de la santé

Assurer la disponibilité et une meilleure accessibilité des médicaments antipaludiques efficaces en l'occurrence l'association à dose fixes de l'ASAQ.

A l'OMS

Financer davantage les essais cliniques d'évaluations des autres CTA présentes sur le marché afin de maintenir une surveillance de ces médicaments et promouvoir la recherche de nouvelles CTA moins coûteuses.

Au PNLP

Rendre disponible auprès de la population, la combinaison ASAQ sous une formulation fixe, ce qui améliorerait davantage l'observance au traitement.

Aux prescripteurs

Surveiller la fréquence des échecs thérapeutiques et notifier aux autorités compétentes car tout changement peut être le signe d'une modification de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à ces nouvelles molécules.

A la population

Respecter les prescriptions médicales par une grande observance du traitement avec ces nouvelles associations thérapeutiques afin d'éviter l'émergence de souches résistantes.

VII / RESUME

En 2005, le Burkina Faso a adopté une nouvelle stratégie dans la prise en charge du paludisme simple à *P. falciparum* par l'introduction de deux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine : Artéméther-Luméfantrine et Artésunate + Amodiaquine selon les recommandations de l'OMS.

Notre étude a consisté à évaluer l'efficacité et la tolérance de ces deux combinaisons thérapeutiques en condition de vie réelle.

Au total, 165 patients ont été inclus dans notre étude dont 84 patients dans le groupe Artéméther-Luméfantrine et 81 patients dans le groupe Artésunate+Amodiaquine. Parmi eux, 161 patients ont été suivis jusqu'au jour 42. L'analyse en per protocole modifiée selon les critères de l'OMS n'a pas montré de différence statistique significative entre les deux groupes de traitement après correction par la PCR au jour 28: la réponse clinique et parasitologique adéquate était de 77,11% dans le groupe AL et de 85,90% dans le groupe ASAQ ($p=0,22$). Au jour 42 les réponses cliniques et parasitologiques adéquates avant et après correction par la PCR n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux groupes de traitement : 39,76% pour AL et 48,71% pour ASAQ ($p=0,32$) avant correction par la PCR et de 73,49% pour AL et 76,96% pour ASAQ ($p=0,75$) après correction par la PCR. Le taux de parasitémie positive au jour 7 était de 1,2% (2 patients) pour l'ensemble des deux groupes thérapeutiques soit 1 patient dans chaque groupe. Le taux d'hémoglobine a significativement augmenté dans l'ensemble des 2 groupes (2,33 g/dl pour AL et 1,76 g/dl pour ASAQ) et la différence n'était pas significative ($p=0,77$). Les évènements indésirables les plus rencontrés étaient les diarrhées, les vomissements et l'anorexie avec cependant une bonne tolérance sur le plan clinique. Les deux combinaisons thérapeutiques ont montré une efficacité insatisfaisante avec cependant une bonne tolérance chez les enfants de 6 à 59 mois à Nanoro.

VIII / ABSTRACT

In 2005, Burkina Faso adopted a new strategy for the treatment of *P. falciparum* uncomplicated malaria with the introduction of two artemisinin based combination treatment: artemether-Lumefantrin and Artesunate + Amodiaquine (non co-formulated).

The purpose of our study was to assess the effectiveness and safety of both treatments administrated in real life condition.

In total, 165 patients were enrolled in the study among those, 84 patients were assigned to Artemether-Lumefantrin and 81 to Artesunate + Amodiaquine.

Out of them, 161 completed the 42-day follow-up. The analysis in per protocol modified according to W.H.O criteria showed that there was no statistically significant difference between the two treatment groups after PCR correction at day 28: the clinical and parasitological adequate response was 77, 11% in the AL group and 85, 90% in the ASAQ group respectively ($p=0, 22$). At day 42 the clinical and parasitological adequate responses before and after PCR correction were not significant between the two treatment groups: 39, 76% for AL and 48, 71% for ASAQ ($P=0, 32$) before PCR correction and 73, 49% for AL and 76, 96% for ASAQ ($P=0, 75$) after PCR correction. The positive parasitemia rate at day 7 was 1.2% (two patients) with one in each group. The haemoglobin rate has significantly increased in both groups (2, 33 g / dl for AL and 1, 76 g/ dl for ASAQ) and the difference was not statistically significant ($P=0, 77$). The common adverse events were: diarrhoea, vomiting, and anorexia. However none of them were clinically significant. In conclusion, both combinations therapies have shown effectiveness unsatisfactory however with a good tolerance in children 6-59 months leaving in Nanoro.

IX/ BIBLIOGRAPHIE

1- Aubry P. Paludisme, Actualités 2007. Mise à jour le 19 Octobre 2007

www.medecine tropicale.free.fr

2- Duriez.T, Dujarden.L, Afehain.D.

Le paludisme ; Laboratoire de parasitologie de la faculté de pharmacie de Lille. Juillet 2009.

3- Carnevale.P., Robert.V., Molez.J.F., Baudon.D.

Faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique Sub-saharienne. *Etudes médicales* 1984 ; 3 : 123-133.

4- Mouchet.J., Carnevale.P., Coosemans.M et Coll.

Typologie du paludisme en Afrique. *Cahiers Santé*. 1993 ; 3 : 220-238.

5- WHO. Guidelines for the treatment of malaria.

WHO/HTM/MAL/2006.1108

6- Simo-Moyo.J. Ketchiozo.P. Tchokoten PF et al.

Neuropaludisme de l'enfant. A propos de 11 cas. *Cahier Anesthesiol.* 1995 ; 43(5) : 461-465.

7-Programme National de lutte contre le paludisme(PNLP) : Directives Nationales pour la prise en charge du paludisme au Burkina-Faso.

Ministère de la santé : mai 2005 ; vol.12

8- WHO.

Severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000 ; 94 suppl : 1-90.

9- Witch C.D.

Mode of action of antimalarial drugs. Ciba foundation symposium, 1983. 94/222-232.

10- Olliaro.P., Nevill.C., Le Bras.J., Ringwald.P., Mussana.P., Brasseur.P. Systematic review amodiaquine treatment of uncomplicated malaria. *Lancet*. 1996; 348: 1126-1201.

11-Ogutu.RB.

The efficacy of pyrimethamine-sulfadoxine resistance of *Plasmodium falciparum* malaria in Kenyan children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94: 83-84.

12- Del Nero.L, Lamizana.L, Pietra.V, Rotigliano.G.

A national survey of the prevalences of chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* in Burkina-Faso. *J Trop Med Hyg* 1993; 96: 86-90.

13- Gbary A.M, Guiguemde T.R, Ouedraogo.J.B, Baudon.D, Douchet.C.J, Le Benz, Buman.J.

L'OCCGE et la surveillance de la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antipaludéens. *Bull Soc Path Exot* 1987 ; 80 : 461-468.

14- Baudon.D, Devoucoux.R, Roux.J, Sondo.B.

Etude de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans une zone de savane au Burkina-Faso à paludisme hyperendémique. Utilisation des tests *in vivo* et *in vitro*. Mise en évidence d'une souche résistante *in vitro*.

Bull Soc Exot 1984 ; 77 : 658-665.

15- Anonyme : cycle de développement du *Plasmodium falciparum*.

http://www.gsk.fr/gsk/votresante/paludisme/mci_cycle.html.

16- Programme National de lutte contre le paludisme (PNPL) : Directives Nationales pour la prise en charge du paludisme au Burkina Faso.

Ministère de la santé : mai 2005 ; Vol.12

17- Looareesuwan. S., Viravan C., Webster H.K., Kyle D.E., Hutchinson D.B., Canfield D.J.

Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *American Journal*.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 1996; 54(1): 62-66

18- Moges K., Meengusha T., Makonnen Y.

Un essai clinique randomisé de l'association CQ+SP contre la SP seule pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* sans complication chez les enfants à Meteher, en

Ethiopie centrale. La troisième conférence panafricaine de la MIM sur le paludisme. Arusha Tanzanie ; 2002 74 p 392

19- Shapira A., Schwalbach J.P.L.

Evaluation of four therapeutic regimens for falciparum malaria in Mozambique. *Bulletin of the World Health Organisation*. 1988; 66, 219-226.

20- WHO.

Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Rapport d'une consultation technique de l'OMS.

Genève 2001; WHO/CDS/2001/354.

21- Dinis D.V., Scharpa A.

Comparative study of the efficacy and side-effects of two therapeutic regimens against chloroquine resistance falciparum malaria in Maputo, Mozambique. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1990; 83: 521-528.

22- Faye B., Gaye O., Dieng Y.E.

Etude comparative évaluant l'efficacité d'une association libre amodiaquine+amodiaquine versus sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement de l'accès simple à *Plasmodium falciparum* au Sénégal.

La troisième conférence panafricaine de la MIM sur le paludisme. Arusha, Tanzanie ; 2002 ; 67p 39

23- Kofoed P.E., Poulsen A., Co F.

Artesunate combiné à la chloroquine pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* en Guinée-Bissau. La troisième conférence panafricaine de la MIM sur le paludisme. Arusha, Tanzanie ; 2002 ; 75 p 392

24- Malima R., Mac Arthur J., Smith J.

Artesunate plus sulfadoxine pyriméthamine contre sulfadoxine pyriméthamine pour le traitement d'infection simple à *Plasmodium falciparum* chez des enfants Tanzaniens. La troisième conférence panafricaine de la MIM sur le paludisme. Arusha, Tanzanie; 2002; 44 p 392

25- Assogba G.F., Zigani H., Zongo I., Rouamba N., Ouédraogo J.B.

Evaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance de l'Amodiaquine, Sulfadoxine-Pyriméthamine et de leur combinaison dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) : un essai clinique randomisé. *Société de Pathologie Exotique*, séance délocalisée, Ouagadougou, novembre 2006 ; www.pathexo.fr

26- Zongo I., Dorsey G., Rouamba N. et coll.

Artemether-lumefantrine versus amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated falciparum malaria in Burkina Faso: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2007,369,

27- OMS.

Chimiothérapie du paludisme et résistance aux antipaludiques. Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS.

Genève, Organisation Mondiale de la Santé , 1973 (OMS, Série de Rapports techniques, No 529)

28- Tinto H, Guekoun L, Zongo I, Guiguemdé TR, D'Alessandro U, Ouédraogo JB.

Chloroquine-resistance molecular markers (Pfcr1 T76 and Pfmdr-1 Y86) and amodiaquine resistance in Burkina Faso.

Tropical Medicine and International Health. 2008; 13(2): 238-40

29- Lewis SJ. Davidson RN. Ross EJ, Hall AP.

Severity of imported falciparum malaria: effect of taking antimalarial prophylaxis.

Br Med J 1992; 305:741-743.

30- Guthman JP, Cohuet S, Rigutto C et al.

Short report: High efficacy of two artemisinin - based combinations (Artesunate + Amodiaquine and Artemether + Lumefantrine) in Caala, Central Angola.

American Journal of tropical medicine and hygiene 75(1), 2006, pp.143-145.

31- Ndayiragije Athanase, Niyungeko Déo, Karenzo Jeanne, Ernest Niyungeko et al.

Efficacité de combinaisons thérapeutiques avec des dérivés de l'artémisinine dans le traitement de l'accès palustre non-compliqué au Burundi.

32- Van den Broek I, Kitz C, Al Attas S, Libama F, Balasegaram M, Guthmann JP.

Efficacy of three combinations therapies for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the Republic of Congo.

Malaria Journal. 2006 24; 5:113

33- Kwadwo A. Koram, Benjamin Abuaku and al.

Comparative efficacy of antimalarial drugs including ACTs in the treatment of uncomplicated malaria among children under 5 years in Ghana.

Acta Tropica 95 (2005) 194-203.

34- Falade C.O ,Oluwatoyin O ,Hanna O et al.

Evaluation of the efficacy and safety of artemether-lumefantrine in the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Nigerian infants and children.

Malaria Journal 2008, 7:246

35- Faye B, Ndiaye J.L, Ndiaye D et al.

Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal.

Malaria Journal 2007, 6:80.

36- Martenson A, Stomberg J, Sisowath C, Mwinyi I, Msellem J, Gil P et al.

Efficacy of Artesunate plus Amodiaquine versus that of Artemether-Lumefantrine for the treatment of uncomplicated childhood *Plasmodium falciparum* malaria in Zanzibar, Tanzania.

Clinical Infectious Diseases. 2005; 41(8): 1079-86

37- Zongo I., Rouamba N., Ouédraogo J.B et al.

Analyse de l'efficacité thérapeutique de l'Artemether-lumefantrine (Coartem) et de l'association amodiaquine (Flavoquine) artesunate (Arsumax) pour le traitement du paludisme simple au Burkina Faso, PNLP, rapport de surveillance 2006.

Ministère de la santé Avril 2007

38- Bihoun B.

Etude comparée de l'efficacité de la combinaison artémether-luméfranine versus artesunate-amodiaquine dans le traitement du paludisme simple à Plasmodium falciparum à Nanoro (Burkina Faso).

Thèse de doctorat en médecine n°40 année universitaire, 2008-2009. Université de Ouagadougou. UFR/ Sciences de la Santé

39- Barennes H, Nagot N, Valéa I, Koussoubé-Balima T, Ouédraogo A, Sanou T et al.

A randomized trial of amodiaquine and artesunate alone and in combination for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in children from Burkina Faso.

Tropical Medicine and International Health. 2004; 9(4): 438-44.

40- Guiraud I

Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance des combinaisons Artésunate-Amodiaquine versus Atémether-Luméfantine en prises non supervisée dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*

Thèse de doctorat en médecine n°72 année universitaire, 2008-2009. Université de Ouagadougou. UFR/Science de la santé.

41- Institut National de la Statistique et de la Démographie, Burkina Faso.

Recensement général de la population et de l'habitation de 2006 .Résultats définitifs.

Ministère de l'économie et des finances. Juillet 2008

42- Bouyer J, Hémon D Cordier S et al.

Epidémiologie : Principes et méthodes quantitatives. INSERM, Paris, 1995, p : 426

43- District sanitaire de Nanoro.

Présentation du District Sanitaire de Nanoro.

Ministère de la Santé Juillet 2007

44-WHO : Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* non compliqué.

X / ANNEXES

Annexe1 : répartition géographique de la chloroquinorésistance de *Plasmodium*

Falciparum (1)

<p>Pays du groupe I</p>	<p>Pas de Plasmodium falciparum ou pas de chloroquinorésistance rapportée</p>	<p>Afrique: Egypte, Maroc, Algérie, Ile Maurice, cap vert, Libye Amérique: Nord de l'Argentine, Belize, Bolivie (sud), Brésil (côtes est et sud), costa-rica, Guatemala, Haïti, Honduras, Mexique (chiapas), Nicaragua, Paraguay (est), Pérou (ouest), république dominicaine, El Salvador, Nord panama Asie: Azerbaïdjan (sud), Tadjikistan (sud), chine (Nord-Est) Moyen-Orient: Iran (sauf sud-est), Iraq, Syrie, Turquie</p>
<p>Pays du groupe II</p>	<p>Chloroquinorésistance moindre</p>	<p>Afrique: Afrique du sud (transval, natal), bénin, Botswana, Burkina Faso, côte d'ivoire, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Liberia, Madagascar, Mali, Mauritanie, Namibie, Niger, Sénégal, sierra Leone, somalie, Tchad, Togo Asie: Afghanistan, Bhoutan, Inde, Indonésie (sauf irian jaya), Malaisie, Népal, Pakistan, philippines, sri Lanka Moyen-Orient: Arabie saoudite (Ouest), émirats arabes unis, Iran(sud-est), Oman, Yémen</p>
<p>Pays du groupe III</p>	<p>Prévalence élevée de la chloroquinorésistance et multirésistance</p>	<p>Afrique: Angola, Burundi, Cameroun, Comores, Congo, Djibouti, Erythrée, Ethiopie, Gabon, Guinée équatoriale, Kenya, Malawi, mayotte, Mozambique, Nigeria, Ouganda, république Centrafricaine, Rwanda, sa tome et principe, Soudan, Swaziland, Tanzanie, zaïre, Zambie, Zimbabwe Amérique: Bolivie (Nord), Brésil (Amazonie), Colombie, équateur, Guyana, Guyane française (fleuves), panama (sud), Pérou(est), Surinam, Venezuela Asie: Bangladesh, Cambodge, chine (états du sud et haïnam), Indonésie, Laos, Myanmar (ex Birmanie), Thaïlande (zones frontalières), Viétnam Océanie: île Salomon, Papouasie nouvelle-Guinée, vanuatu</p>

Annexe 2 : Fiche de consentement

FICHE DE CONSENTEMENT

Tire de l'étude

Artemether-lumefantrine Vs Amodiaquine + Artesunate pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*: Un essai randomisé pour l'évaluation de la nouvelle politique de traitement du Burkina Faso

Principal Investigateur: _____

Adresse: _____

Je, mère/père/représentant légal déclare avoir compris les objectifs et intentions de cette étude. Je conviens que mon enfant pourrait participer à cette étude. Je suis au courant que je peux retirer mon enfant de l'étude à tout moment sans aucune conséquence pour mon enfant ou pour moi même.

Nom du parent/représentant légal

Signature ou empreinte du pouce *
du parent/ représentant légal

Date/Heure

*Si le parent ou le tuteur n'est pas à mesure de lire et/ou écrire, un témoin impartial devrait être présent au cours de la discussion de l'information de consentement. Après que l'information de consentement ait été lue et expliquée au parent ou au tuteur, et après qu'ils aient oralement consenti pour la participation de leur enfant à l'essai, et avoir signé ou apposé leur empreinte du pouce, le témoin devrait signer et dater personnellement la fiche de consentement. En signant la fiche de consentement, le témoin atteste que l'information

contenue dans la fiche ainsi que toute autre information écrite a été correctement expliquée et apparemment comprise par le parent ou le tuteur, et que le consentement a été librement donné par le parent ou le tuteur.

Nom de la personne assistant au consentement (écrit)

Signature de la personne assistant au consentement

Date/Heure



Projet Effectiveness / CMA NANORO

BULLETIN D'EXAMEN

BULLETIN D'EXAMEN

IDENTITE PATIENT	Visite num:.....
Nom:..... Prénom:.....	Numero d'inclusion : .../.../.../
Age :.....mois Sexe :.....(M ou F)	

GE / FROTTIS SANGUINS	RESULTATS
<p>Taux d'Hémoglobine :</p> <p>Densité Parasitaire :</p> <p>Gamétocytes :</p> <p>Espèces Plasmodiales : /... / Pf</p>	<p>.....g/dl</p> <p>...../ µl</p> <p>...../µl</p> <p>/... / Autres :</p>
L'infirmière	Le Laboratoire
Date : /..... /..... /..... / jj mm aaaa	Date : /..... /..... /..... / jj mm aaaa

Annexe 4: Formulaire clinique

Formulaire Clinique de l'étude intitulée: Artemether-lumefantrine Vs Amodiaquine + Artesunate pour le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*: Un essai randomisé pour l'évaluation de la nouvelle politique de traitement du Burkina Faso

A. Données à l'admission

Date (jj/mm/aa)	__ / __ /20__		
Centre de Santé			
<i>Identification du Patient</i>			
Nom du patient		Initiales du Patient*	____ _
Nom du parent/gardien		Numéro de screening	
Adresse			

* initiales du nom de famille et prénoms (1er et 2ème)

1. ADMISSION: est-ce que le patient remplit tous les critères d'inclusion ? Répondre aux questions ci-dessous	
Inclusion (O/N) [TOUTES DOIVENT être OUI]	
Age entre 6 mois et 59 mois	
Mono infection à <i>P.falciparum</i> , densité entre 2000 et 200 000/ μ l	
poids \geq 05 kg	
Fièvre (température axillaire \geq 37,5°C) ou histoire de fièvre dans les 24heures précédentes	
Consentement éclairé librement donné par les parents/gardien de l'enfant	
Hématocrite \geq 15 % ou Hb \geq 5 g/dl	
Exclusion (O/N) [TOUTES DOIVENT être NON]	
Signes de danger ou de paludisme grave ou compliqué : incapacité de boire ou prendre le lait maternel, vomissement (>deux fois en 24H), histoire récente de convulsions (>1 en 24H), état d'inconscience, incapacité à rester assis ou debout	
Maladies récurrentes et/ou conditions médicales (cardiaques, rénales, hépatiques, malnutrition, déficience de G6PD) qui pourraient exposer les patients à une situation de danger ou interférer avec les résultats de l'étude.	

Malnutrition grave (poids par taille < 70% de la médiane (NCHS/WHO))	
Histoire d'allergie aux médicaments d'étude	
Prophylaxies en cours avec des médicaments avec activité antipaludéenne, comme le cotrimoxazole pour la prévention de la pneumonie due au Pneumocystis carini chez les enfants nés d'une mère positive au VIH.	
Histoire de traitement antipaludique adéquat dans le mois précédent (avant de répondre à cette question, faut répondre au tableau ci dessous)	

avez- vous été diagnostiqué pour un paludisme dans le mois précédent votre consultation (O/N)	
Si oui, comment avez-vous été traité ? cochez la case correspondante (X)	
Quinine (7j*)	
Amodiaquine (14 j)	
Fansidar (ou AQ+SP) (28 j)	
Halofantrine (14j)	
Artemether (Cotexin, Arinate) (7j)	
Chloroquine (14 j)	
Méfloquine (2mois)	
Autres (Préciser)	

2. INCLUSION : Si tous les critères d'inclusion sont OUI et tous les critères d'exclusion sont NON, continuer avec le processus de l'inclusion :

Donnez au patient un numéro d'inclusion séquentiel (par l'infirmière) et continuez à remplir le formulaire, autrement arrêté ici

3. DEMOGRAPHIE		Poids (kg)	
Age (mois) :		(mois) :	
			Sexe (M/F)
Date de naissance (jj/mm/aaaa)	-- / -- / ----		

4. ATTRIBUTION DU TRAITEMENT:

Calculer le nombre de comprimés à donner pour chaque traitement (AL ou AQ+ART) (voir schéma)

Nombre de comprimés par jour*	+
-------------------------------	---

Numéro d'inclusion*	---
----------------------------	-----

* Commence avec le numéro d'étude **001** jusqu'à **340**.

Nom de l'infirmière		Signature		Date	-- / -- / -- -
----------------------------	--	------------------	--	-------------	-------------------

B. Evaluation au cours du suivi

Centre de Santé		Initiales du Patient	---	Numéro d'inclusion	---
------------------------	--	-----------------------------	-----	---------------------------	-----

5. EVALUATION J0 (pre-Tx) - J7.	Jours Traitement			Suivi		
Date (jj/mm/aa)						
Jour de l'étude	J0			J3 (72hr)	J4-6	J7
Est-ce que le patient a été vu ? (O/N)						
Parasitologie	Densité calculée sur 200 Globules Blancs (goutte épaisse)					
<i>P.falciparum</i> (formes asexuées)						
Gamétocytes (préciser la densité)						
Température (axillaire): _ _ °C (TA)						
Signes & Symptômes*	Grade = 0 (absent); 1 (mineur); 2 (modéré); 3 (sévère); 4 (très sévère)					
Asthénie						
Céphalées *						
Vertiges						
Douleurs abdominales *						
Prurit						

Bourdonnements d'oreilles *						
Douleurs musculaires et/ou articulaires*						
Rhinite						
Convulsion						
Changement de comportement						
Toux						
Anorexie						
Nausées *						
Vomissements						
Diarrhées						
Autres (spécifier)						
Laboratoire						
Hématocrite / Hb						
Effets indésirables (O/N)*						
Echantillon sur papier filtre (O/N)						

***Toute nouvelle pathologie apparaissant au cours du suivi. Si OUI : remplir le formulaire**

N°8 «Effets indésirables»

NB : * = Seulement chez les enfants âgés ≥3 ans. Répondez N/A pour des enfants plus jeunes ou ceux incapable de répondre.

Centre de Santé		Initiales du Patient	_____	Numéro d'inclusion	---
------------------------	--	-----------------------------	-------	---------------------------	-----

6. EVALUATION: suivi						
Date (jj/mm/aa)						
Jour de l'étude	J14	J21	J28	J35	J42	Jnp**
Est-ce que le patient a été vu ? (O/N)						
Parasitologie	Densité calculée sur 200 Globules Blancs (goutte épaisse)					
<i>P.falciparum</i> (formes asexuées)						
Gamétocytes (préciser la densité)						
Température (axillaire)_ _._°C (TA)						
Signes & Symptômes*	Grade = 0 (absent); 1 (mineur); 2 (modéré); 3 (sévère); 4 (très sévère)					
Asthénie						
Céphalées *						
Vertiges						
Douleurs abdominales *						
Prurit						
Bourdonnement d'oreille*						
Douleurs musculaires et/ou articulaires*						
Rhinite						
Convulsion						
Changement de comportement						
Toux						
Anorexie						
Nausées *						
Vomissements						

Diarrhées						
Autres (spécifier)						
Laboratoire						
Hématocrite / Hb						
Effets indésirables (O/N)*						
Echantillon sur papier filtre (O/N)						

***Toute nouvelle pathologie apparaissant au cours du suivi. Si OUI : remplir le formulaire**

N°8 «Effets Indésirables»

**** vnp = Visite non programmée**

NB : * = Seulement chez les enfants âgés ≥3 ans. Répondez N/A pour des enfants plus jeunes ou ceux incapable de répondre.

D. Traitement alternatif

Centre de Santé		Initiales du Patient	_____	Numéro d'inclusion	---
------------------------	--	-----------------------------	-------	---------------------------	-----

Traitement alternatif	
Traitement alternatif administré ? (O/N)	

Si oui : nom du médicament (générique)	
Date début traitement ? (jj/mm/aaaa)	
Date fin traitement ? (jj/mm/aaaa)	
Nombre de doses par jour ?	
Mg par dose ?	
Voie d'administration? (oral/parentéral)	
Résultat ? (Amélioration (O/N))	

Si patient nécessitant une hospitalisation (remplir les cases)	
Diagnostic initial	
Diagnostic final	
Prise en charge	
Date début traitement ? (jj/mm/aaaa)	
Date fin traitement ? (jj/mm/aaaa)	
Voie d'administration? (oral/parentéral)	
Résultat ? (Amélioration (O/N))	

TRAITEMENT EFFETS INDESIRABLES					
Médicament (nom générique)	Effet indésirable (N°)*	Comprimés par dose	Doses par jour	Date début traitement (jj/mm/aa)	Durée du traitement (jours)

* voir tableau N°8 ci-dessous

Si décès remplir ce tableau

E. Effets indésirables

Centre de Santé		Initiales du Patient	_____	Numéro d'inclusion	---
------------------------	--	-----------------------------	-------	---------------------------	-----

8. EFFETS INDESIRABLES: si effet indésirable (même non lié au médicament d'étude) remplir ce formulaire ; si plus de 5 effets indésirables, utiliser une autre feuille selon le même format – NB : si un traitement a été administré, remplir le tableau ci-dessus.

Effet indésirable (Cercler le N° adéquat)	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5
Spécifier					
Date début/fin (jj/mm- jj/mm)					
Intensité	Mineure	Mineure	Mineure	Mineure	Mineure
(cocher la case concernée)	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère
	Très Sévère	Très Sévère	Très Sévère	Très Sévère	Très Sévère
	Inconnue	Inconnue	Inconnue	Inconnue	Inconnue
Lié au médicament	Improbable	Improbable	Improbable	Improbable	Improbable
(cocher la case concernée)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable
	Sûrement	Sûrement	Sûrement	Sûrement	Sûrement
	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu
Résultat	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison

(cocher la case concernée)	Toujours présent	Toujours présent	Toujours présent	Toujours présent	Toujours présent	
	Séquelles	Séquelles	Séquelles	Séquelles	Séquelles	
	Décès	Décès	Décès	Décès	Décès	
	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu	
Action prise	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune	
(cocher la case concernée)	Arrêt traitement d'étude	Arrêt traitement d'étude	Arrêt traitement d'étude	Arrêt traitement d'étude	Arrêt traitement d'étude	
	Hospitalisation	Hospitalisation	Hospitalisation	Hospitalisation	Hospitalisation	