

MINISTRE DE L'EDUCATION
NATIONALE

.....
UNIVERSITE DE BAMAKO

.....
FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMPOS)

REPUBLICQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi

.....

Année Scolaire : 2006-2007

TITRE :

EVALUATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE ET DE LA TOLERANCE
CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'ARSUCAM, DU COARTEM ET DE L'ARTEQUIN
DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME NON COMPLIQUE DE L'ENFANT A
LIBREVILLE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 17 Février 2007 devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Par

Mademoiselle Nellie Ubertine NGOMA
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLÔME D'ETAT)

JURY

PRESIDENT

Professeur Hamar A. TRAORE

MEMBRES

Docteur Massambou SACKO

Docteur Abdoulaye DJIMDE

DIRECTEURS DE THESE

Professeur Ogobara K DOUMBO

Professeur Maryvonne KOMBILA



ORGANIGRAMME

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2006-2007

ADMINISTRATION

DOYEN : **ANATOLE TOUNKARA** – PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR : **DRISSA DIALLO** – MAITRE DE CONFERENCES

2^{ème} ASSESSEUR : **SEKOU SIDIBE** – MAITRE DE CONFERENCES

SECRETAIRE PRINCIPAL: **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** – PROFESSEUR

AGENT COMPTABLE: **Mme COULIBALY FATOUMATA TALL**- CONTROLEUR DES FINANCES

LISTE DES PROFESSEURS HONORAIRES

| | |
|-----------------------|-------------------------------------|
| Mr Alou BA | Ophtalmologie |
| Mr Bocar SALL | Orthopédie Traumatologie Secourisme |
| Mr Souleymane SANGARE | Pneumo-phtisiologie |
| Mr Yaya FOFANA | Hématologie |
| Mr Mamadou L. TRAORE | Chirurgie générale |
| Mr Balla COULIBALY | Pédiatrie |
| Mr Mamadou DEMBELE | Chirurgie Générale |
| Mr Mamadou KOUMARE | Pharmacognosie |
| Mr Ali Nouhoum DIALLO | Médecine Interne |
| Mr Aly GUINDO | Gastro-Entérologie |

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. ET PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

| | |
|--------------------------|--|
| Mr Abdel Karim KOUMARE | Chirurgie Générale |
| Mr Sambou SOUMARE | Chirurgie Générale |
| Mr Abdou Alassane TOURE | Orthopédie Traumatologie, Chef de D.E.R |
| Mr Kalilou OUATTARA | Urologie |
| Mr Amadou DOLO | Gynéco-obstétrique |
| Mr Alhoussemi Ag MOHAMED | O.R.L. |
| Mme SY Assitan SOW | Gynéco-obstétrique |
| Mr Salif DIAKITE | Gynéco-obstétrique |
| Mr Abdoulaye DIALLO | Anesthésie-Réanimation |

2. MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---------------------|--------------------|
| Mr Abdoulaye DIALLO | Ophtalmologie |
| Mr Djibril SANGARE | Chirurgie Générale |

| | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP | Chirurgie Générale |
| Mr Abdoulaye DIALLO | Anesthésie –Réanimation |
| Mr Gangaly DIALLO | Chirurgie Viscérale |
| Mr Mamadou TRAORE | Gynéco-obstétrique |
| Mr Filifing SISSOKO | Chirurgie Générale |
| Mr Sékou SIDIBE | Orthopédie –Traumatologie |
| Mr Tiéman COULIBALY | Orthopédie –Traumatologie |
| Mme TRAORE J. THOMAS | Ophtalmologie |
| Mr Mamadou L. DIOMBANA | Stomatologie |
| Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE | Anatomie et chirurgie Générale |
| Mr Sadio YENA | Chirurgie Thoracique |
| Mr Youssouf COULIBALY | Anesthésie –Réanimation |

3. MAITRES ASSISTANTS

| | |
|-------------------------|---------------------------|
| Mr Issa DIARRA | Gynéco-obstétrique |
| Mr Samba Karim TIMBO | Oto-Rhino-Laryngologie |
| Mme TOGOLA Fanta KONIPO | Oto- Rhino- Laryngologie |
| Mr Zimogo Zié SANOGO | Chirurgie Générale |
| Mme Diénéba DOUMBIA | Anesthésie –réanimation |
| Mr Zanafon OUATTARA | Urologie |
| Mr Adama SANGARE | Orthopédie –Traumatologie |
| Mr Sanoussi BAMANI | Ophtalmologie |
| Mr Doulaye SACKO | Ophtalmologie |
| Mr Ibrahim ALWATA | Orthopédie –Traumatologie |
| Mr Lamine TRAORE | Ophtalmologie |
| Mr Mady MACALOU | Orthopédie –Traumatologie |
| Mr Aly TEMBELY | Urologie |
| Mr Niani MOUNKORO | Gynéco- Obstétrique |
| Mr Tiemoko D. COULIBALY | Odontologie |
| Mr Souleymane TOGORA | Odontologie |
| Mr Mohamed KEITA | Oto- Rhino- Laryngologie |
| Mr Bouraïma Maïga | Gynéco- Obstétrique |

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

| | |
|-----------------------------|--|
| Mr Daouda DIALLO | Chimie Générale et Minérale |
| Mr Siné BAYO | Anatomie-Pathologie- Histo-embryologie |
| Mr Amadou DIALLO | Biologie |
| Mr Moussa HARAMA | Chimie Organique |
| Mr Ogobara DOUMBO | Parasitologie –Mycologie |
| Mr Yénimégué Albert DEMBELE | Chimie Organique |
| Mr Anatole TOUNKARA | Immunologie, Chef de D.E.R. |
| Mr Bakary M. CISSE | Biologie |
| Mr Abdourahmane S. MAIGA | Parasitologie |
| Mr Adama DIARRA | Physiologie |
| Mr Massa SANOGO | Chimie Analytique |
| M. Mamadou KONE | Physiologie |

2. MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|-----------------------|--------------------------|
| Mr Amadou TOURE | Histo- embryologie |
| Mr Flabou BOUGOUDOGO | Bactériologie- Virologie |
| Mr Amagana DOLO | Parasitologie |
| Mr Mahamadou CISSE | Biologie |
| Mr Sékou F. M. TRAORE | Entomologie médicale |

Mr Abdoulaye DABO
Mr Ibrahim I. MAIGA

Malacologie, Biologie Animale
Bactériologie-Virologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Abdourahamane TOUNKARA
Mr Lassana DOUMBIA
Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Kaourou DOUCOURE
Mr Bouréma KOURIBA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Cheik Bougadari TRAORE

Biochimie
Chimie Organique
Hématologie
Parasitologie
Biophysique
Biologie
Immunologie
Bactériologie-Virologie
Anatomie-athologie

4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO
Mr Guimogo DOLO
Mr Abdoulaye TOURE
Mr Djibril SANGARE
Mr Mouctar DIALLO
Mr Bokary Y. SACKO
Mr Mamadou BA

Entomologie Moléculaire Médicale
Entomologie Moléculaire Médicale
Entomologie Moléculaire Médicale
Entomologie Moléculaire Médicale
Biologie-Parasitologie
Biochimie
Biologie Parasitologie Entomologie Médicale

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY
Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAIGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Mamadou M. KEITA
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Moussa Y. MAIGA
Mr Somita KEITA

Médecine Interne
Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie, Chef de D.E.R.
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Interne
Hématologie
Gastro-Entérologie-Hépatologie
Dermato-Leprologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA
Mr Boubakar DIALLO
Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE
Mr Saharé FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mr Toumani SIDIBE
Mme SIDIBE Assa TRAORE

Pneumo-Phtisiologie
Cardiologie
Médecine Interne
Radiologie
Médecine Interne
Radiologie
Néphrologie
Psychiatrie
Psychiatrie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Endocrinologie

3. MAITRES ASSISTANTS

- -

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme TRAORE Mariam SYLLA | Pédiatrie |
| Mr Adama D. KEITA | Radiologie |
| Mme Habibatou DIAWARA | Dermatologie |
| Mr Daouda K. MINTA | Maladies Infectieuses |
| Mr Kassoum SANOGO | Cardiologie |
| Mr Seydou DIAKITE | Cardiologie |
| Mr Arouna TOGORA | Psychiatrie |
| Mme DIARRA Assétou SOUCKO | Médecine Interne |
| Mr Boubacar TOGO | Pédiatrie |
| Mr Mahamadou TOURE | Radiologie |
| Mr Idrissa CISSE | Dermatologie |
| Mr Mamadou B. DIARRA | Cardiologie |
| Mr Anselme KONATE | Hépto-Gastro-Entérologie |
| Mr Moussa T. DIARRA | Hépto-Gastro-Entérologie |
| Mr Souleymane DIALLO | Pneumologie |
| Mr Souleymane COULIBALY | Psychologie |
| Mr Soungalo DAO | Maladies Infectieuses |
| Mr Cheïck Oumar GUINTO | Neurologie |
| Mme Tatiana KEITA | Pédiatrie |

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

| | |
|--------------------------|--|
| Mr Boubacar Sidiki CISSE | Toxicologie |
| Mr Gaoussou KANOUTE | Chimie Analytique, Chef de D.E.R. |

2. MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|------------------------|--------------------|
| Mr Ousmane DOUMBIA | Pharmacie Chimique |
| Mr Drissa DIALLO | Matières Médicales |
| Mr Boulkassoum HAIDARA | Législation |
| Mr Elimane MARIKO | Pharmacologie |
| Mr Alou KEITA | Galénique |
| Mr Benoît KOUMARE | Chimie Analytique |

3. MAITRES ASSISTANTS

| | |
|-------------------|----------------|
| Mme Rokia SANOGO | Pharmacognosie |
| Mr Ababacar MAIGA | Toxicologie |
| Yaya KANE | Galénique |

4. ASSISTANTS

| | |
|--------------------|---------------------------|
| Mr Saïbou MAIGA | Législation |
| Mr Ousmane KOITA | Parasitologie Moléculaire |
| Mr Boubacar TRAORE | Immunologie-Pharmacologie |

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS

| | |
|---------------------|---------------------------------------|
| Mr Sidi Yaya SIMAGA | Santé Publique, Chef de D.E.R. |
| Mr Sanoussi KONATE | Santé Publique |

- -

2. MAITRE DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique
Mr Adama DIAWARA Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique
Mr Massambou SACKO Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO Santé Publique
Mr Mamadou Soucalo TRAORE Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Samba DIOP Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA Epidémiologie
Mr Oumar THIERO Biostatistique
Mr Seydou DIARRA Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS ET ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA Botanique
Mr Bouba DIARRA Bactériologie
Mr Salikou SANOGO Physique
Mr Boubacar KANTE Galénique
Mr Souleymane GUINDO Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA Mathématiques
Mr Modibo DIARRA Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA Hygiène du milieu
Mr Mahamadou TRAORE Génétique
Mr Yaya COULIBALY Législation
Mr Lassine SIDIBE Chimie Organique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr Doudou BA Bromatologie
Pr Babacar FAYE Pharmacodynamie
Pr Mounirou CISSE Hydrologie
Pr Eric PICHARD Pathologie Infectieuse
Pr Amadou DIOP Biochimie
Mr Lamine Gaye Physiologie



**DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS**

A notre Dieu

Merci de m'avoir donné la force et le courage de mener à terme mes études. Que ton nom soit

- -
loué à jamais !

Aux feus

BOUCAVEL Guy Serge et ENGOHANG NZE Alain

Vous étiez impatients de me voir porter ce titre, mais Dieu en a décidé autrement et pourtant nous étions ci près du but. Merci pour votre soutien tout au long de ce parcours, vous serez toujours présents dans nos pensées. Puisse Dieu vous accueillir auprès de lui.

A ma Mère

Je ne saurais comment te remercier pour tout ce que tu as fait et que tu ne cesses de faire pour tes enfants. C'est toi qui ma façonné, ce travail est le résultat de toutes ces années de sacrifices.

Je te dis de tout cœur :

MERCI MAMAN !

A mon Père

Tu t'es éloigné de nous après nous avoir inculqué des principes qui m'ont permis de poursuivre jusqu'à terme mes études, merci d'avoir cru en moi.

A ma sœur Lena

En tant qu'aînée tu m'as toujours soutenu et épaulé, ensemble encadrons nos cadets : Yannick, Brice et Delph, afin que nos réussites soient pour eux un exemple à suivre.

A mes Oncles et Tantes

Mr et Mme VOUBOU, Dr MWANYOMBET Lucien, , OMPOUNGA Louis, OMPOUNGA Taiika, MAKOSSO Guy Alain, MAKOSSO JB, MAKOSSO Laure, Davy et Quevain, vos conseils et votre soutien n'ont pas été vains, je suis convaincu que vos enfants qui sont mes cadets en feront aussi bon usage. Merci d'avoir cru en moi !

A mon chéri Jean-Baptiste

Tu es à mes côtés depuis le début de ce long parcours et ton soutien moral, physique et financier a contribué à ma réussite. Donnons à nos enfants Eric et N'rica le maximum pour qu'ils aillent plus loin.

Aux Professeurs OGOBARA Doumbo et Maryvonne KOMBILA

Voici encore un des multiples fruits de votre passion pour la recherche. Vous ne cessez de par vos œuvres et votre dévouement d'éveiller en nous, étudiants, le désir de vous succéder un jour.

Sincères remerciements

Aux laboratoires pharmaceutiques :

- -

Sanofi-Saventis, Mépha et Novartis, qui nous ont offert tous les antipaludiques utilisés pour la réalisation de cette étude.

*Au Programme National de Lutte contre le Paludisme au Gabon (PNLP)
Particulièrement le Docteur MABIKA MANFOUMBI Modeste pour leur aide et le don des moustiquaires utilisées pendant le suivi des patients.*

*Aux responsables de l'Hôpital Régional de Melen
Pour nous avoir permis d'utiliser vos locaux et la mise à notre disposition le service de Pédiatrie et le Laboratoire afin de faciliter notre travail.*

*Au Docteur Issaka SAGARA du DEAP
Qui m'a aidé à rédiger le protocole d'étude sans lequel ce travail n'aurait pas été réalisé.*

*A toute l'équipe de l'Unité de Recherche Clinique sur le Paludisme (URCP):
MOUIDY Pacôme, MBADINGA Francky, OBIANG Nestor, NGALEKORI Hervé
Vous avez contribué énormément à la réalisation de ce travail, grâce à votre disponibilité et votre expérience dans ce domaine.*

MEFANE Emmanuel, Eric KENDJO et NGOUNGOU Edgard pour avoir accepté de vous occuper de la partie statistique de ce travail.

*Aux Docteurs
BOUYOU Marielle, NZE Pascal, OKISSI Blaise, DOUKI Jean-Bernard et PEMBA
Mireille*

Pour votre disponibilité et vos différentes interventions lors de la réalisation de ce travail.

A Aïcha et Yolande pour votre disponibilité et votre gentillesse.

A

Mr et Mme EYEGHE, Mr et Mme MONDJO, Franck et Leïla, Mme WANDE et à toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Remerciements aux honoraires et membres du Jury

*A notre maître et président du jury :
Professeur Hamar A. TRAORE*

*Professeur titulaire de Médecine Interne,
Chef de service de Médecine Interne à l'Hôpital du Point G,
Chargé des cours de Thérapeutique à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS).*

Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider cette soutenance de thèse malgré vos lourdes occupations.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profonde estime.

A nos membres du jury :

Docteur Massambou SACKO

Maître assistant en Santé publique.

Cher maître, nous avons bénéficié de votre enseignement au sein de cette faculté et nous avons admiré vos qualités pédagogiques. Nous sommes heureux de vous avoir comme membre du jury et vous remercions pour votre disponibilité.

Docteur Abdoulaye DJIMDE

PhD en microbiologie et immunologie,

Maître assistant de recherche au Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP),

Chef du laboratoire de l'unité d'Epidémiologie Moléculaire et de Chimiorésistance (UEMCR).

Nous vous remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre jury de thèse. Vous avez accepté que nous aussi puissions acquérir quelques connaissances dans le domaine de la biologie moléculaire en nous accueillant au sein de votre laboratoire, veuillez accepter toute notre reconnaissance.

A nos maîtres et directeurs de thèse :

Professeur Maryvonne KOMBILA

Professeur agrégé de parasitologie,

Professeur de parasitologie à la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé (FMSS) de Libreville/GABON

Chef du Département de Parasitologie, de Mycologie et des maladies Tropicales.

Une fois de plus, vous avez prouvé votre dévouement à la recherche en acceptant de vous investir dans la réalisation et la réussite de ce travail. Nous ne vous remercierons jamais assez pour votre soutien qui nous a permis de finaliser ce travail. Recevez notre profonde reconnaissance et toute notre gratitude.

Professeur OGOBARA K Doumbo

Professeur agrégé de parasitologie,

Professeur de parasitologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS) de Bamako/MALI

- -

***Médecin chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP),
Directeur du cours d'Epidémiologie pour cadres en santé de l'Afrique.***

Sans hésitation, vous avez donné votre accord pour la direction de ce travail en dépit de vos occupations; ce qui nous montre encore votre souci pour la formation des étudiants. Votre rigueur scientifique et vos qualités d'homme de science dévoué à la recherche font de vous une référence au Mali. Recevez ici, chère maître, nos sincères remerciements et toute notre reconnaissance.

Listes des abréviations, des tableaux et des figures.

Liste des abréviations

Ac : anticorps
ADN : Acide désoxyribonucléique
Ag : Antigène
An: Anophèle
AQ: Amodiaquine
ARN: Acide ribonucléique
Ato :Atovaquone
BCS: Blantyre Score Coma

- -

CHL : Centre Hospitalier de Libreville
CTAs : Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés de l'Artémisinine
CT : Combinaison d'antipaludiques
CQ : Chloroquine
DHA : Dihydroartémisinine
DHODase : Dihydrooroate déshydrogénase
DHPR : Dihydroptérase reductase
DHPS : Dihydroptéroate synthétase
ECT : Echec clinique tardif
EPT : Echec parasitologique tardif
ETP : Echec thérapeutique précoce
HPO : Hôpital Pédiatrique d'Owendo
HRP2 : Histidin Rich Protein 2
IO : Indice oocystique
IP : indice plasmodique
IS : Indice Splénique
ITT : Analyse en intention de traitement
LDH : Lactate Déshydrogénase
MdAQ : Monodéséthyl amodiaquine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : Polymérase Chain Reaction
Pfprt : *Plasmodium falciparum* chloroquine resistant transporter
Pfmdr : *Plasmodium falciparum* multidrug resistance
PNC : Paludisme non compliqué
PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme
PVE : Paludisme viscéral évolutif
RIP : Résistance de type I précoce
RIT : Résistance de type I tardive
RII : Résistance de type II
RIII : Résistance de type III
RCPA : Réponse clinique et parasitologique adéquate
SERCA : Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺ ATPase
SP : Sulfadoxine Pyriméthamine
TIE : Taux d'inoculation entomologique
TNF : Tumor Necrosis Factor
WHO : World Health Organisation

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I : Répartition des porteurs d'hématozoaires selon l'âge et la région au Gabon..... | 9 |
| Tableau II : Prévalence de <i>P.falciparum</i> dans le Haut-Ogoouée..... | 10 |
| Tableau III : Répartition des frottis positifs selon l'espèce plasmodiale..... | 11 |
| Tableau IV : Classification des pays en fonction de la chloroquinorésistance..... | 44 |
| Tableau V : Valeurs biologiques normales en fonction des tranches d'âge..... | 64 |

| | |
|--|----|
| Tableau VI : Plan de l'étude..... | 66 |
| Tableau VII : Répartition de l'ensemble de la population selon l'âge..... | 68 |
| Tableau VIII : Répartition du paludisme dans l'ensemble de la population..... | 69 |
| Tableau IX : Répartition de la population de l'étude selon l'âge..... | 70 |
| Tableau X : Répartition de la population d'étude par protocole selon le genre et l'âge..... | 70 |
| Tableau XI : Caractéristiques cliniques à l'inclusion..... | 72 |
| Tableau XII : Caractéristiques biologiques à l'inclusion..... | 73 |
| Tableau XIII : Nombre de patients venus à chaque visite..... | 74 |
| Tableau XIV : Evolution de la température..... | 74 |
| Tableau XV : Evolution de la parasitémie..... | 76 |
| Tableau XVI : Proportion d'enfants sans parasites au cours du suivi..... | 76 |
| Tableau XVII : Taux de réduction parasitaire (%)..... | 77 |
| Tableau XVIII : Proportion de porteurs de gamétocytes..... | 78 |
| Tableau XIX : Evolution de la gamétoctémie moyenne au cours du suivi..... | 79 |
| Tableau XX : Réponses thérapeutiques..... | 81 |
| Tableau XXI : Evolution de l'asthénie au cours du suivi..... | 81 |
| Tableau XXII : Proportion d'enfants avec des douleurs abdominales au cours du suivi..... | 82 |
| Tableau XXIII : Proportion d'enfants avec des épisodes de vomissements au cours du suivi..... | 83 |
| Tableau XXIV : Proportion d'enfants avec une pâleur au cours du suivi..... | 84 |
| Tableau XXV : Proportion d'enfants se plaignant de prurit au cours du suivi..... | 84 |
| Tableau XXVI : Proportion d'enfants ayant une éruption cutanée au cours du suivi..... | 85 |
| Tableau XXVII : Evolution de la splénomégalie au cours du suivi..... | 85 |
| Tableau XXVIII : Evolution du taux moyen d'hémoglobine (g/dl) dans les trois groupes de traitement au cours du suivi..... | 87 |
| Tableau XXIX : Prévalence de l'anémie dans les trois groupes de traitement au cours du suivi..... | 88 |
| Tableau XXX : Classification des anémies par groupe de traitement..... | 89 |
| Tableau XXXI : Evolution du taux de plaquettes ($10^3/\mu\text{l}$)..... | 89 |
| Tableau XXXII : Proportion de patients ayant une thrombopénie..... | 90 |
| Tableau XXXIII : Evolution du taux de leucocytes au cours du suivi..... | 91 |
| Tableau XXXIV : Evolution du taux de neutrophiles au cours du suivi..... | 91 |
| Tableau XXXV : Evolution du taux de lymphocytes au cours du suivi..... | 92 |
| Tableau XXXVI : Evolution du taux d'ALAT au cours du suivi..... | 93 |
| Tableau XXXVII : Evolution du taux des ASAT au cours du suivi..... | 94 |

| | |
|--|----|
| Tableau XXXVIII : Evolution du taux de bilirubine totale au cours du suivi..... | 95 |
| Tableau XXXVIX : Evolution du taux de créatinine au cours du suivi. | 96 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: «Les oreilles de l'hippopotame » manifestations, déterminants et estimations du fardeau du paludisme..... | 7 |
| Figure 2 : Prévalence moyenne de l'infection plasmodiale chez les enfants fébriles dans diverses localités du Gabon..... | 10 |
| Figure 3 : Cycle de <i>P. falciparum</i> chez l'homme..... | 14 |
| Figure 4 : Développement du <i>Plasmodium</i> chez son hôte moustique..... | 15 |
| Figure 5 : Répartition géographique du paludisme | 19 |

- -

| | |
|--|----|
| Figure 6 : Hôpital Régional de l'Estuaire (Melen)..... | 58 |
| Figure 7 : Salle d'attente du service de consultation externe de pédiatrie | 61 |
| Figure 8 : Répartition de l'ensemble de la population selon l'âge..... | 68 |
| Figure 9 : Répartition de la population d'étude par tranche d'âge et par protocole..... | 71 |
| Figure 10 : Evolution de la proportion d'enfants fébriles au cours du suivi..... | 75 |
| Figure 11 : Evolution de la proportion d'enfants porteurs de parasites au cours du suivi..... | 77 |
| Figure 12 : Evolution de la proportion de porteurs de gamétocytes..... | 78 |
| Figure 13 : Profil de l'étude..... | 80 |
| Figure 14 : Événements indésirables..... | 86 |
| Figure 15 : Evolution du taux moyen d'hémoglobine..... | 87 |
| Figure 16 : Evolution du taux des plaquettes au cours du suivi..... | 90 |
| Figure 17 : Evolution du taux de neutrophiles au cours du suivi..... | 92 |
| Figure 18 : Evolution des lymphocytes au cours du suivi..... | 92 |
| Figure 19 : Evolution du taux des ALAT au cours du suivi..... | 93 |
| Figure 20 : Evolution du taux des ASAT au cours du suivi..... | 94 |
| Figure 21 : Evolution du taux de bilirubine totale au cours du suivi..... | 95 |
| Figure 22 : Evolution du taux de créatinine au cours du suivi..... | 96 |

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| Objectifs de l'étude | 24 |
| I.1.Epidémiologie du paludisme..... | 26 |
| I.1.1.Morbidité et mortalité du paludisme..... | 27 |
| I.1.1.1.Dans le monde | 27 |
| I.1.1.2.En Afrique | 27 |
| I.1.1.3.Au Gabon | 29 |
| I.1.2.Les agents pathogènes | 32 |
| I.1.3.Les vecteurs | 33 |
| I.1.4.Cycle biologique de <i>Plasmodium falciparum</i> | 34 |
| I.1.4.1.Cycle chez l'homme (Figure 3) | 34 |
| I.1.4.2.Cycle anophélien (16) | 36 |

| | |
|---|----|
| I.1.5.Mode de transmission | 37 |
| I.1.6.Mode de dissémination | 38 |
| I.1.7.Indices épidémiologiques | 38 |
| I.1.7.1.Indices chez l'homme | 38 |
| I.1.7.2.Indices chez le vecteur : | 39 |
| I.1.8-Répartition géographique (Figure 5) | 39 |
| I.2-Physiopathologie du paludisme | 41 |
| I.2.1-Physiopathologie de l'accès palustre simple ou paludisme non compliqué (P.N.C)..... | 42 |
| I.2.1.1-la fièvre | 42 |
| I.2.1.2-L'anémie | 42 |
| I.2.1.3-La splénomégalie | 42 |
| I.2.1.4-L'hépatomégalie | 42 |
| I.2.2-Physiopathologie du paludisme sévère..... | 43 |
| I.3-Manifestations cliniques des accès palustres à P. falciparum | 43 |
| I.3.1-Paludisme non compliqué..... | 43 |
| I.3.2-Paludisme grave..... | 44 |
| I.4-Diagnostic | 45 |
| I.4.1-Frottis sanguin | 45 |
| I.4.2-Goutte épaisse..... | 45 |
| I.4.3- Tests de diagnostic rapides | 45 |
| I.5-Les molécules antipaludiques..... | 46 |
| I.5.1-Classification des molécules disponibles en fonction de leur mode d'action..... | 46 |
| I.5.2. Classification des antipaludiques en fonction de leur spectre d'activité..... | 47 |
| I.5.3. Les combinaisons thérapeutiques | 48 |
| I.5.3.1. Définition | 48 |
| I.5.3.2.L'artémisinine | 49 |
| I.5.4. Les médicaments de l'étude..... | 53 |
| I.5.4.1-Artésunate-Amodiaquine=Arsucam® | 54 |
| I.5.4.2. Artésunate-méfloquine=Artequin® | 58 |
| I.5.4.3. Artéméther-Luméfantrine=Coartem® | 61 |
| I.6-Résistance de P.falciparum aux antipaludiques..... | 64 |
| I.6-1-Généralités..... | 64 |
| I.6-1.1-Historique | 64 |
| I.6-1-2-Définition de la pharmacorésistance. | 64 |
| I.6.1-3-Chimiorésistance en Afrique et répartition mondiale (Annexe 3) | 64 |
| I.6.1-4-Facteurs favorisant la chimiorésistance | 66 |
| I-6.1.5- Conséquences de la chimiorésistance | 67 |
| I-6-2-Mécanismes d'action et de résistance aux antipaludiques..... | 70 |
| I-6-2-1. Chloroquine (CQ) | 70 |
| I-6-2-2. Amodiaquine (AQ) | 71 |
| I-6-2-3.Quinine, méfloquine et halofantrine (quinoline-méthanol) | 71 |
| I-6-2-4. Sulfadoxine-Pyriméthamine(SP) et antagonistes des folates | 72 |
| I-6-2-5-Atovaquone-Proguanil (AP) | 72 |
| I-6-2-6-Dérivés de l'artémisinine | 72 |
| I-6-2-7.-Amino-8-quinoléines | 73 |
| I-6-2-8.Antibiotiques | 73 |

| | |
|--|----|
| I-6-3-Etat de la chimiorésistance de <i>P. falciparum</i> au Gabon | 73 |
| I-6-3-1- Résistance à la chloroquine | 73 |
| I-6-3-1-1-Etudes in vitro | 73 |
| I-6-3-1-2-Etudes in vivo | 74 |
| I-6-3-2-Résistance aux autres antipaludiques utilisés au Gabon. | 75 |
| I-6-3-2-1-La quinine..... | 75 |
| I-6-3-2-2-L'association sulfadoxine-pyriméthamine | 75 |
| I-6-3-2-3-La méfloquine | 75 |
| I-6-3-2-4-L'halofantrine..... | 75 |
| I-6-3-2-5-L'amodiaquine | 76 |
| I-6-3-2-6-L'artésunate..... | 76 |
| I-6-4.Evaluation de la sensibilité aux antipaludiques | 76 |
| II- Notre étude | 79 |
| II-I.Patients et méthodes..... | 80 |
| II.1.1. Patients. | 80 |
| II.1.1.1. Type et durée de l'étude | 80 |
| II.1.1.2. Cadre de l'étude | 80 |
| II.1.1.3 Population d'étude | 81 |
| II.1.1.3.1 Critères d'inclusion | 81 |
| II.1.1.3.2. Critères de non inclusion | 81 |
| II.1.1.3.3. Critères de retrait | 81 |
| II.1.1.3.4.Calcul de l'échantillon..... | 82 |
| II.1.1.3.5. Randomisation des patients | 82 |
| II.1.1.6. Déroulement de l'inclusion. | 83 |
| II.1.2. Méthodes | 84 |
| II.1.2.1.Examens biologiques | 84 |
| II.1.2.1.1.Diagnostic du paludisme | 84 |
| II.1.2.1.2. L'hémogramme | 85 |
| II.1.2.1.3 Dosage des constantes biochimiques..... | 86 |
| II.1.2.2. Prise en charge des malades | 86 |
| II.1.2.2.1 Randomisation et mode d'administration des médicaments | 86 |
| II.1.2.2.2. Traitements adjuvants..... | 87 |
| II.1.2.2.3. Le suivi des patients | 87 |
| II.1.2.3. Principaux critères d'évaluation de l'efficacité thérapeutique. | 88 |
| II.1.2.4. Recueil des données | 89 |
| II.1.2.5. Méthodes statistiques | 89 |
| II.1.2.6. Considérations éthiques | 89 |
| II 2.Résultats | 89 |
| II.2.1. Caractéristiques générales de la population des enfants fébriles | 89 |
| II.2.1.1 Données démographiques | 90 |
| II.2.1.1.1. Répartition selon le genre..... | 90 |
| II.2.1.1.2. Répartition selon l'âge..... | 90 |
| II.2.2. Répartition du paludisme selon les tranches d'âge..... | 91 |
| II.2.3. Caractéristiques générales de la population d'étude | 91 |
| II.2.3.1. Données démographiques | 91 |
| II.2.3.1.1. Répartition selon l'âge..... | 91 |
| II.2.3.1.2. Répartition selon le genre..... | 92 |
| II.2.3.1.3. Répartition par groupe de traitement selon le genre et l'âge..... | 92 |
| II.2.3.2. Données cliniques à l'inclusion | 93 |

- -

| | |
|---|------------|
| II.2.3. Données biologiques à l'inclusion | 94 |
| II.2.4. Suivi des patients | 95 |
| II.2.4.1. Evolution de la température au cours du suivi | 96 |
| II.2.4.2. Evolution de la parasitémie au cours du suivi | 97 |
| II.2.4.2.1. Clairance parasitaire | 97 |
| II.2.4.2.2. Evolution de la proportion de porteurs d'hématozoaires au cours du suivi. | 98 |
| II.2.4.2.3. Taux de réduction parasitaire | 99 |
| II.2.4.3. Evolution de la gamétoctémie au cours du suivi | 99 |
| II.2.4.3.1. Evolution de la proportion de porteurs de gamétocytes | 99 |
| II.2.4.3.2. Evolution de la gamétoctémie moyenne..... | 100 |
| II.2.5. Classification des réponses thérapeutiques | 101 |
| II.2.6. Etude de la tolérance clinique et biologique..... | 103 |
| II.2.6.1. Evolution des paramètres cliniques au cours du suivi | 103 |
| II.2.6.1.1. Evolution de l'asthénie au cours du suivi..... | 103 |
| II.2.6.1.2. Les signes digestifs..... | 104 |
| II.2.6.1.3. Les signes cutanéomuqueux..... | 105 |
| II.2.6.1.4. La splénomégalie..... | 107 |
| II.2.6.1.5. Récapitulatif des événements indésirables (EI) apparus au cours du suivi | 107 |
| II.2.6.2. Evolution des paramètres biologiques au cours du suivi | 108 |
| II.2.6.2.1. Evolution du taux d'hémoglobine | 108 |
| II.2.6.2.2. Evolution du taux de plaquettes au cours du suivi | 111 |
| II.2.6.2.3. Evolution du taux de leucocytes au cours du suivi..... | 113 |
| II.2.6.2.4. Evolution des constantes biochimiques au cours du suivi..... | 115 |
| Discussion | 97 |
| Conclusion..... | 109 |
| Références | 136 |
| Annexes..... | 121 |

INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium* transmise à l'homme par un moustique femelle du genre *Anopheles*.

Il est responsable d'une maladie fébrile hémolysante qui représente un fléau mondial faisant du paludisme la plus grande endémie parasitaire et l'une des infections humaines les plus répandues à travers le monde. En Afrique sub-saharienne, les enfants de moins de 5 ans sont les plus vulnérables. En outre, les femmes enceintes (particulièrement les primigestes) et les personnes non immunes courent un plus grand risque d'avoir un accès sévère (1).

Dans les régions à transmission intense, un enfant âgé de un an a déjà contracté en moyenne trois infections plasmodiales potentiellement fatales et moins de la moitié des enfants africains du même âge souffrant du paludisme reçoivent un traitement antipaludique (2)

La principale cause de la dégradation de la situation du paludisme enregistrée au cours des 20 dernières années a été la propagation de la résistance des parasites aux antipaludiques. Elle a conduit à l'augmentation du taux de mortalité liée au paludisme (3).

Au Gabon, le paludisme est la principale cause des urgences neurologique, hématologique et infectieuse au CHL (Centre Hospitalier de Libreville), le plus grand centre hospitalier du pays (4). Le paludisme sévit selon un mode hyper endémique et la transmission est pérenne. Sa létalité hospitalière en 2001-2002 était de 9% (5).

La résistance à la chloroquine, antipaludique de première ligne jusqu'en 2003, a atteint 100% (6, 7). Des échecs thérapeutiques à la sulfadoxine-pyriméthamine et à l'amodiaquine ont été décrits (8).

Devant cette situation alarmante, un Atelier National de Consensus sur les perspectives thérapeutiques du paludisme a été organisé en juillet 2003 (9). Il a été décidé d'abandonner la chloroquine et d'adopter les combinaisons artésunate-amodiaquine en traitement de première ligne, artéméther-luméfantine en traitement de seconde ligne, pour le traitement du paludisme simple.

À cause des niveaux de plus en plus élevés de résistance de *P. falciparum* aux médicaments accessibles comme la chloroquine et la SP, il se pose un problème opérationnel pour les programmes de contrôle du paludisme à travers l'Afrique sub-saharienne nécessitant une nouvelle stratégie de traitement basée sur l'usage des combinaisons à base des dérivés de l'artémisinine (communication de l'OMS, annexe 1). Dans le but de se conformer aux recommandations de l'OMS, le Ministère de la Santé de notre pays a sorti un arrêté ministériel (annexe 2) qui est mis en application dans tous les secteurs de santé.

L'élaboration d'une méthodologie visant à déterminer et à surveiller l'efficacité thérapeutique des antipaludiques chez les malades est une priorité fixée par l'OMS, d'où la nécessité de réaliser des protocoles d'études destinés à évaluer le taux des échecs thérapeutiques, la tolérance et l'innocuité des nouveaux antipaludiques afin de guider les politiques nationales des pays endémiques.

Notre étude a pour but d'évaluer l'efficacité thérapeutique, la tolérance clinique et biologique de trois combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine (CTAs) ; Arsucam®, Artequin® et Coartem® six doses, dans le traitement du paludisme non compliqué chez les enfants de un à sept ans à Libreville.

Objectifs de l'étude

Objectif principal

Evaluer l'efficacité clinique, parasitologique ainsi que la tolérance clinique et biologique des trois combinaisons Arsucam®, Coartem® et Artequin® dans le traitement du paludisme non compliqué de l'enfant âgé de un à sept ans au Gabon.

Objectifs spécifiques

- Déterminer la clairance de la fièvre après traitement pour chacune des combinaisons ;
- Décrire les clairances parasitaires après traitement pour chacune des combinaisons ;
- Décrire l'évolution de la gamétoctémie après traitement pour chacune des combinaisons;
- Comparer la tolérance clinique et biologique ainsi que l'efficacité thérapeutique des trois combinaisons.

GENERALITES

I.1.Epidémiologie du paludisme

Divers facteurs, y compris la propagation de la résistance, font du paludisme l'infection humaine et la plus grande endémie parasitaire répandue à travers le monde (1).

Parmi ces facteurs peuvent être cités (3) :

- l'instabilité climatique à l'origine des inondations qui peuvent augmenter la transmission du paludisme dans différentes situations ;
- le réchauffement global de la planète peut accroître la transmission dans certaines régions, mais invraisemblablement conduire à une large diffusion géographique du paludisme,

- -

- les guerres civiles qui sont à l'origine de l'effondrement des programmes de lutte contre le paludisme et le surpeuplement des réfugiés, certains d'entre eux provenant de régions endémiques vers celles non endémiques, ce qui augmente encore la transmission et peut conduire aux épidémies ;
- l'infection à VIH augmente la susceptibilité au paludisme, accroît le fardeau dans les services de santé et réduit le nombre de personnel capable de traiter le paludisme (3) ;
- la résistance aux insecticides (3).

Les pays situés dans les zones endémiques voient évoluer leur taux de mortalité et de morbidité et l'alourdissement des fardeaux économiques et sociaux.

I.1.1.Morbidité et mortalité du paludisme

I.1.1.1.Dans le monde

Plus de 40% de la population mondiale vit dans les zones endémiques (1), soit 2,2 milliards de personnes exposées (3).

Il est estimé qu'il y a eu dans le monde 515 (300-600) millions d'épisodes cliniques de paludisme à *P.falciparum* en 2002 et 2 à 3 millions d'accès sévères (3). Au niveau régional, la plupart des événements cliniques attribuables à *P.falciparum* étaient concentrés en Afrique (70%) mais la région très peuplée de l'Asie du Sud Est contribue pour 25% d'accès fébriles mondiales en 2002 (10).

Selon des évaluations, la mortalité palustre serait de 1 million de décès par an, soit 3000 décès par jour (3).

En 1990, l'incidence annuelle globale de la maladie était de 213 millions de cas.

En 1995, on avait 221 millions d'attaques à *P. falciparum* en Afrique et 51,2 millions en dehors du continent africain (10).

En 1998 il y avait 273 millions d'attaques cliniques à travers le monde et 90% de l'incidence globale de la maladie est portée par l'Afrique (10).

I.1.1.2.En Afrique

A présent, 96,8 millions d'africains vivent dans 43 mégapoles dont 28 sont localisées dans les régions à risque de transmission du paludisme.

- **Mortalité**

Le continent africain connaît une énorme variation des risques d'infection palustre allant de moins d'une nouvelle infection par an à trois nouvelles infections par jour.

Le paludisme tue un enfant toutes les 30 secondes en Afrique selon l'OMS. Des estimations récentes indiquent qu'au moins 1 à 2,8 millions d'enfants meurent chaque année en Afrique et 95% des décès se produisent au Sud du Sahara, la plupart causés par *P. falciparum* (11).

Des études développées dans 29 pays d'Afrique ont permis d'affiner l'estimation de la mortalité palustre en utilisant la méthode des autopsies verbales. La mortalité moyenne serait de 7,3 pour mille années enfants, soit 21% des 15 665 décès d'enfants de moins de 5 ans pris en compte dans les sites. Ramené à l'ensemble de l'Afrique, le nombre de décès d'enfants de moins de 5 ans serait de 800 000 par an environ (11)

Dans une revue de mortalité infantile en Afrique de l'est et du sud, la mortalité palustre des moins de 5 ans avait augmenté de 6,5 pour mille enfants par an entre 1982 et 1989 à 11,9 pour mille enfants par an entre 1991 et 1998.

Dans les régions de paludisme stable, holo ou hyperendémique, dans lesquelles vivent 60% de la population africaine, 4% des décès des nourrissons et 25% de ceux de jeunes enfants de 1 à 4 ans, lui seraient attribuables ; dans les régions méso-et hypoendémique, 10% de la mortalité des 0-4ans et 6% de 6ans lui seraient également imputables. En partant de ces extrapolations, on avait évalué le nombre annuel de décès par paludisme à un million pour une population totale de 600 millions d'habitants (11).

En Afrique, la mortalité palustre reste élevée, en partie en raison de l'accès limité aux soins. Ainsi moins de 5% de sujets atteints consultent dans un hôpital, 15% consultent dans un dispensaire et 80% des sujets atteints se font traiter à domicile (12).

- **Morbidité**

La région afro tropicale est de loin la plus touchée par la maladie puisqu'elle héberge 85% à 90% des cas observés.

Dans les régions holo et hyperendémiques de paludisme stable, dans lesquelles vivent 60% de la population africaine, le taux d'accès varie de 0,45 à 0,65 par personne et par an, tous âges confondus .

Dans les régions méso et hypoendémiques à risque épidémique, le taux d'accès est de 0,25 par personne et par an.

La combinaison de ces données donne une fourchette de 200 à 280 millions de cas annuels pour une population de 450 millions d'habitants. Le nombre de porteurs de parasites était estimé entre 300 et 350 millions de sujets (11).

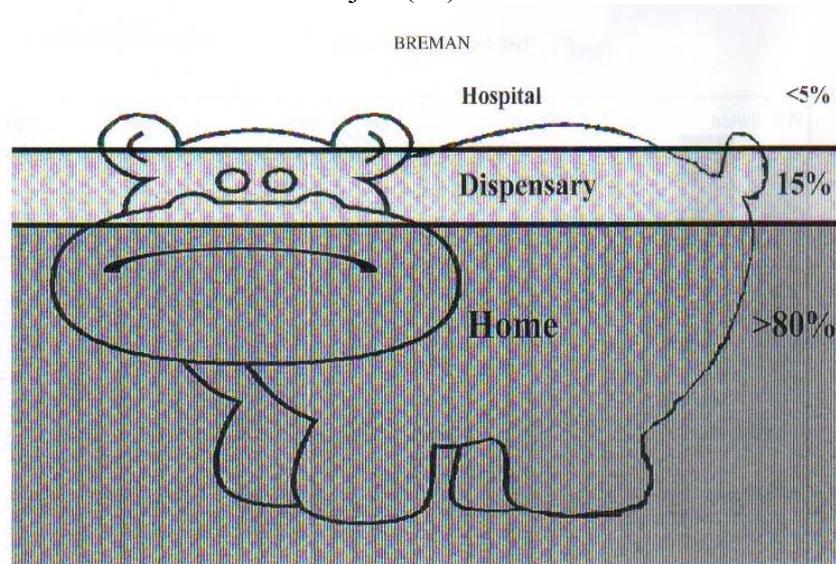


Figure 1 »the Ears of the hippopotamus » where malaria patients are managed ...and die (Breman JG, 2001)

I.1.1.3.Au Gabon

Le maintien de l'endémie palustre au Gabon résulte de la conjonction de multiples facteurs :

- un écosystème réunissant toutes les conditions nécessaires au développement des anophèles vectrices, donc à la transmission du paludisme ;
- des conditions socio-économiques défavorables ainsi qu'en témoignent la faiblesse des ressources financières des familles, l'inadéquation de la couverture sanitaire, le chômage et l'urbanisation anarchique favorisée par l'afflux des populations rurales créant ainsi des conditions propices au développement des anophèles ;
- un accès tardif aux structures sanitaires lié à l'automédication et un recours à d'autres pratiques (thérapeutiques) aggravant l'impact de cette maladie sur la mortalité et la morbidité.

- **Mortalité**

Une étude menée au CHL entre août 2000 et juillet 2002 sur 8036 enfants fébriles âgés de 0 à 10 ans, faisait ressortir un taux d'accès palustre de 39,3%, avec 18,4% cas de paludisme sévère et une létalité palustre de 9% (5).

- **Morbidité**

Une étude sur l'évolution du paludisme à l'Hôpital Pédiatrique d'Owendo (HPO) du 1er août 1984 au 1er décembre 1987 avait montré une augmentation du nombre de malades pour accès palustre, respectivement de 3,6% et 42,37%, correspondant au début de la chloroquinorésistance.

En 1992, 1592 enfants ont été hospitalisés dans le service de Pédiatrie Générale et de Néonatalogie de l'HPO. Il apparaît que près d'un enfant sur 5 (18,5%) est admis pour paludisme. Cette pathologie s'avère être la première cause d'hospitalisation devant les maladies diarrhéiques (12,50%), les affections respiratoires (12,40%), la drépanocytose (12,3%), les affections néonatales (7%) et la malnutrition (4%).

Au CHL de Libreville de 1992 à 1993, 1401 enfants ont été hospitalisés, dont 328 pour paludisme (23,4%), faisant de cette affection la première cause d'hospitalisation devant les diarrhées (16,49%), la drépanocytose (16,49%), les affections respiratoires (14,5%), les anémies non drépanocytaires (10,8%) et la malnutrition (5,6%).

Le paludisme au Gabon est hyperendémique avec un IP de 64,9% mesuré à Libreville et un TIE allant de 23 à 61 piqûres infectées par individu et par an à Lambaréné (13) en fonction des régions. La transmission du paludisme est intense et pérenne avec de petites fluctuations saisonnières.

Les enquêtes menées par l'équipe du Département de Parasitologie de 1983 à 1985 à partir des frottis réalisés chez des écoliers de 6 à 14 ans ont révélé des Indices Plasmodiques (IP) variables selon les localités (carte du Gabon annexe 4). En zone rurale, la situation était hyper endémique dans l'Estuaire, le Woleu Ntem, avec des IP de 54% à 64% (tableau I).

Tableau I : Répartition des porteurs d'hématozoaires selon l'âge et la région au Gabon (in Richard-Lenoble et al ; 1987)

| Régions | Porteurs d'hématozoaires (en %) selon l'âge (/an) | | | | |
|-------------|---|------|-----|-------|-----|
| | 0-1 | >1-4 | 5-9 | 10-14 | ≥15 |
| Woleu N'tem | 73% | 63% | 64% | 65% | - |
| Ambowe | - | - | 25% | 34% | - |

- -

| | | | | | |
|------------------------|---|--------------|--------------|------------|------------|
| Donguila | - | - | 70% | 46% | 25% |
| Fernan Vaz | - | 14,6% | 16,7% | - | - |
| Lébamba Mimongo | - | 40% | 51% | 37% | - |
| Doussala | - | - | 61% | 46% | - |

Absence de données : -

La prévalence plasmodiale moyenne est de 29% avec un écart type de 17% d'après les études menées sur toute l'étendue du territoire gabonais dans la population des enfants en âge scolaire (11). La prévalence selon l'âge montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de 5 à 10 ans.

Par ailleurs, chez les enfants fébriles âgés de 6 mois à 10 ans, l'infection plasmodiale est toujours supérieure à 30%, selon des enquêtes plus récentes (figure 2).

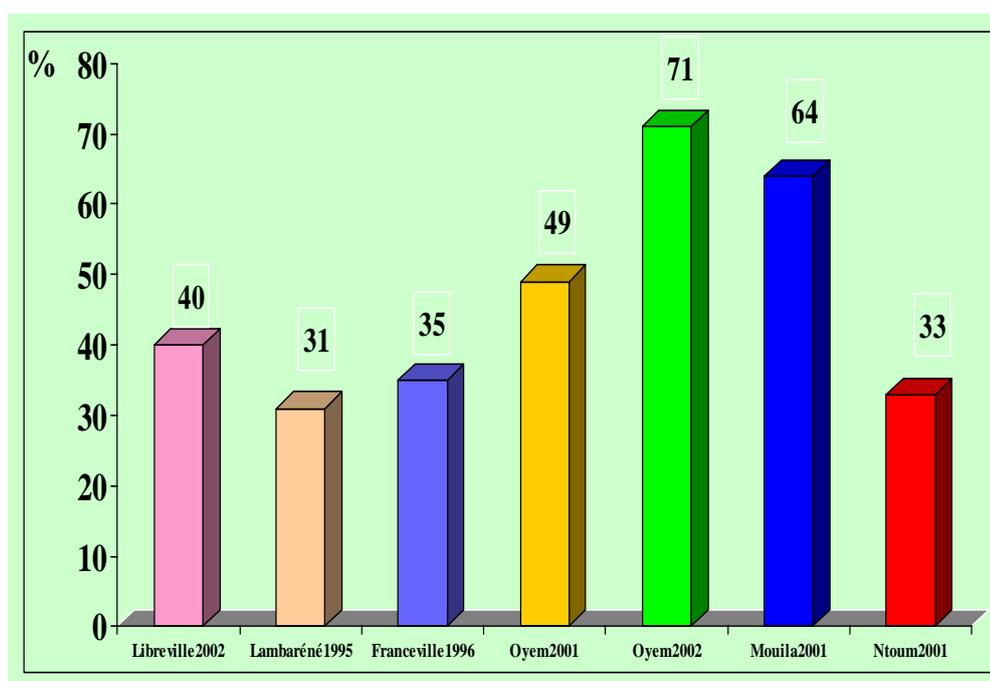


Figure 2 : Prévalence moyenne de l'infection plasmodiale chez les enfants fébriles

dans diverses localités du Gabon.

Dans la région septentrionale du pays, le Woleu-Ntem a une prévalence de 71% qui est la prévalence la plus élevée.

Dans les environs de l'hôpital Albert Schweitzer, près de Lambaréné, les IP était très bas, de 8% à 28%, peut être en raison de distribution de la chloroquine. Mais en zone rurale, à 50km de Lambaréné, la prévalence du paludisme oscillait entre 68% et 86% ; *P.falciparum* était responsable de 96% des infections et sa densité était constante toute l'année (11).

Dans le Haut-Ogooué et l'Ogooué-Lolo, la situation est identique (Tableau II).

Tableau II : Prévalence de *P.falciparum* dans le Haut-Ogooué (14)

| | Dienga | Benguia |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Effectifs | 301 (enfants) | 122 (enfants et adultes) |
| Transmission | Saisonnière | Pérenne |
| Taux d'inoculation entomologique | 100 piqûres infectées/pers/an | 300piqûres infectées /pers/an |
| Accès palustres/mois | 30-169‰ | 52-179‰ |
| Prévalence de <i>P.falciparum</i> | 28-42% | 22-50% |

I.1.2.Les agents pathogènes

Seules 4 espèces plasmodiales sur les 100 existantes sont infectieuses pour l'homme (1) et leur répartition géographiques est conditionnée par les isothermes de température :

Plasmodium falciparum : il est le seul incriminé dans le paludisme sévère. Il sévit dans les régions tropicales du globe. Il est présent chez 98% de sujets impaludés.

Plasmodium vivax : il est responsable de la fièvre tierce bénigne. Il s'étend au delà de l'aire de présence de *P.falciparum* notamment dans l'hémisphère Nord. Par contre il est rare en Afrique où sa transmission est limitée par une résistance génétiquement déterminée chez les africains du groupe Duffy (-).

Plasmodium ovale : il est répandu en Afrique intertropicale ; il est responsable de la fièvre tierce bénigne. Il est retrouvé chez 2 à 5% des porteurs.

Plasmodium malariae : agent de la fièvre quarte et responsable aussi d'atteintes rénales sévères (néphrite quartane), il est présent en Afrique tropicale et du Nord. Il se retrouve chez 15 à 30% de sujets.

Au Gabon, les différentes enquêtes effectuées sur l'ensemble du territoire chez les enfants en âge scolaire incriminent 3 espèces plasmodiales (15):

- *P. falciparum* : il est retrouvé chez plus de 96,4% des porteurs d'hématozoaires

- *P. malariae* : retrouvé seul ou en association dans 5,3 % des cas

- *P. ovale* : retrouvé dans 2,4% des cas.

A Lambaréné, une étude épidémiologique menée en 1992 par le laboratoire de recherche de l'Hôpital Albert Schweitzer a montré la prédominance de *P. falciparum* (Tableau III).

Tableau III : Répartition des frottis positifs selon l'espèce plasmodiale à Lambaréné.

| Espèce plasmodiale | <i>P. falciparum</i> | <i>P. malariae</i> | <i>P. ovale</i> |
|--------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| Indice d'infection | 88,7% | 8% | 0,6% |

I.1.3. Les vecteurs

Les vecteurs du paludisme sont des arthropodes appartenant à l'ordre des Diptères, au sous-ordre des Nématocères, à la famille des Culicidés, la sous-famille des Culicininés et au genre *Anopheles* (*An*).

Les anophèles femelles sont les seuls moustiques capables d'assurer le cycle sporogonique des plasmodies humaines. A l'échelle du globe, environ une soixantaine d'espèces d'anophèles ont été répertoriées comme hôtes et vecteurs de *Plasmodium* infectant l'Homme et capables d'assurer la transmission de façon naturelle. La majorité d'entre elles sont inféodées aux régions tropicales et sub-tropicales (16).

Sur le continent africain, *An. gambiae stricto sensu* constitue, du fait de sa large répartition géographique, de son abondance et de sa capacité vectorielle (durée de vie du vecteur, degré d'anthropophilie), le vecteur principal de *P. falciparum* (16).

En Afrique tropicale, les espèces anophéliennes vectrices les plus importantes sont : *An. gambiae*, *An. funestus*, *An. arabiensis*, *An. nili* et *An. moucheti*.

- -

An. gambiae dans ce complexe, *An.gambiae* s.s. forme « Forêt » serait le vecteur le plus important du pays. *An. moucheti*, *An.melas*, *An.funestus* , important dans les zones déboisées et *An. nili*, qui était abondant sur tout le territoire et formait de véritables foyers , sont des espèces considérées comme des vecteurs confirmés (13).

I.1.4.Cycle biologique de *Plasmodium falciparum*

Parasites hétéroxènes, les plasmodiums ont un cycle de développement bi-phasique, la phase asexuée se déroule chez l'homme, alors que le moustique qui représente l'hôte définitif, accueille la phase sexuée.

I.1.4.1.Cycle chez l'homme (Figure 3)

Au cours du repas sanguin, l'anophèle femelle transmet à l'homme les sporozoïtes contenus dans sa salive. Environ une demi-heure plus tard ceux-ci arrivent dans le foie où les hépatocytes seront infectés probablement par la voie des cellules de Küpffer.

La phase hépatique qui dure entre 10 et 15 jours permet la multiplication des parasites. A maturité, les schizontes exoérythrocytaires éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Bon nombre des mérozoïtes entrent dans les érythrocytes au niveau des sinusoides hépatiques amorçant le stade endo-érythrocytaire du parasite. Une bonne partie est phagocytée et détruite.

La durée du cycle de reproduction asexuée dans l'hépatocyte est variable suivant les espèces, le processus de reproduction se déclenche immédiatement dans tous les hépatocytes parasités pour les espèces *P. malariae* et *P. falciparum*.

Ce processus peut être retardé dans certains hépatocytes qui restent en attente (d'où leur nom d'hypnozoïtes) entre 1 à 18 mois, pour les espèces *P. vivax* et *P. ovale*.

Dans les globules rouges, le parasite poursuit son développement à l'intérieur de la vacuole parasitophore, formée à partir de la membrane interne de l'hématie. Les mérozoïtes se transforment en trophozoïtes qui emmagasinent les éléments nécessaires à la poursuite du cycle.

Dans chaque hématie envahie par un mérozoïte va se dérouler un cycle de reproduction asexuée. Toutes les espèces ont le même cycle de développement intra-érythrocytaire et passent par les stades de développement trophozoïte-schizonte et gamétocytes. Mais elles diffèrent sur le plan morphologique.

La durée du cycle et le nombre de mérozoïtes obtenus dans le schizonte mûr ou rosace sont caractéristiques de chaque espèce :

P. falciparum: durée 48 heures et 16 mérozoïtes

P. malariae: durée 72 heures et 8 noyaux

P. vivax: durée 48 heures et 16 à 24 mérozoïtes

P. ovale: durée 48 heures et 4 à 16 mérozoïtes

À l'issue de chaque cycle, les hématies parasitées éclatent de façon généralement synchrone et les mérozoïtes libérés envahissent des hématies saines.

Au cours de leur multiplication dans les hématies, les plasmodiums se nourrissent d'hémoglobine, dont le produit de digestion forme le pigment palustre ou hémozoïne.

L'éclatement des corps en rosace, contemporain des accès fébriles, détruit les hématies parasitées, libère les mérozoïtes qui envahissent de nouvelles hématies et entraînent une succession de cycles schizogoniques endo-érythrocytaires.

Après plusieurs cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes se transforment en éléments à potentiel sexué, les gamétocytes mâles ou femelles. Ils restent dans le sang en attendant d'y être puisés par l'anophèle qui seule peut en assurer l'évolution ultérieure.

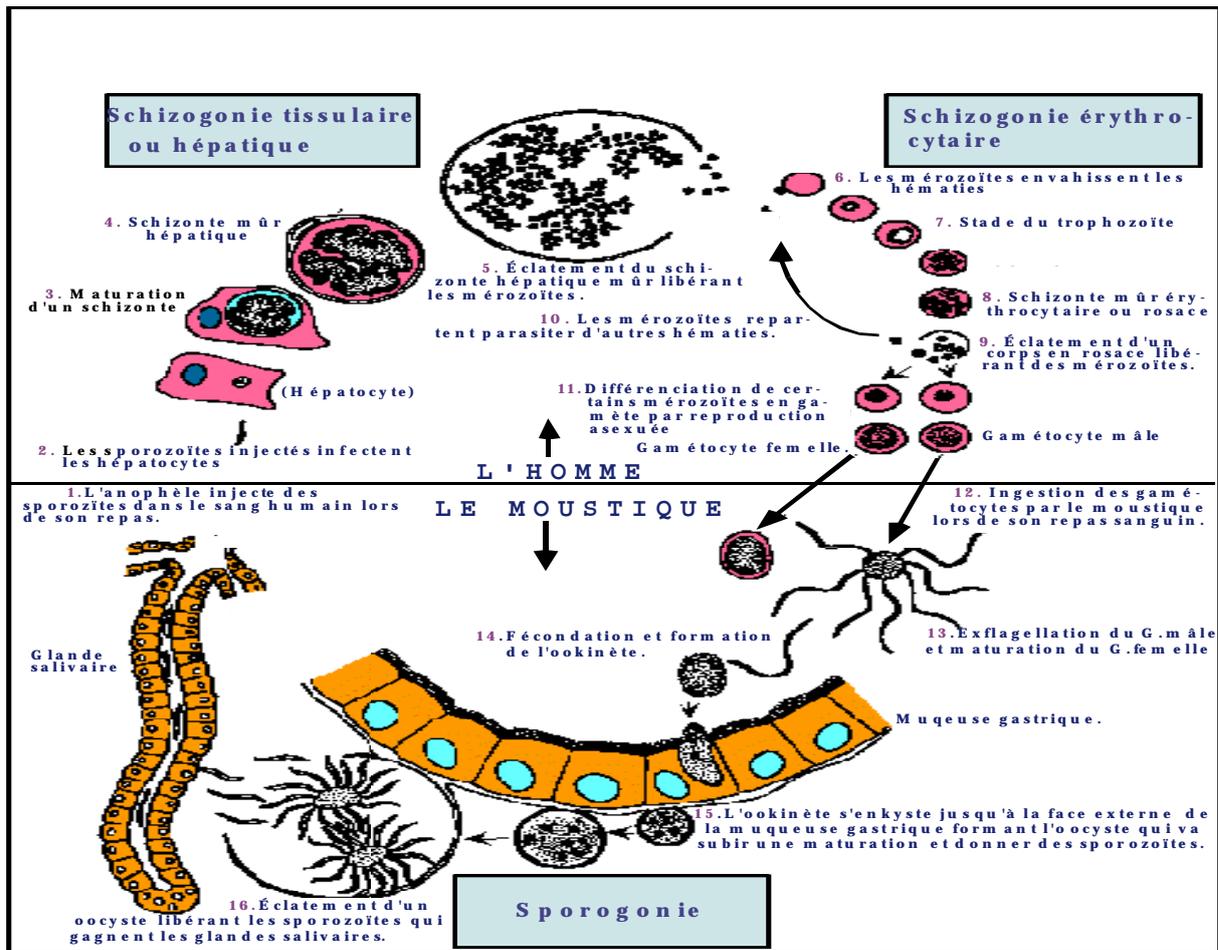


Figure 3 : Cycle de *P. falciparum* chez l'homme (source OMS : www WHO int).

I.1.4.2.Cycle anophélien (16)

Lors d'un repas sanguin, l'anophèle femelle ingère les gamétoocytes qui vont se différencier. Les gamétoocytes mâles subissent une exflagellation produisant 4 à 8 gamètes mâles alors que les gamétoocytes femelles subissent une maturation (fig 4) dans un délai de trente minutes. S'en suivent fécondation et formation d'un zygote diploïde. Au cours des 20 heures suivantes, le zygote se transforme en ookinète mobile au sein duquel va se produire la réduction méiotique. L'ookinète inter agit successivement avec la membrane péritrophique, structure amorphe qui entoure le repas sanguin, et l'épithélium intestinal qu'il traverse, avant de se loger au niveau de la lame basale sur laquelle repose la face externe du tube digestif ; celui-ci baigne dans l'hémolymph de l'insecte. L'ookinète prend une forme ronde, l'oocyste, au sein duquel vont se différencier de nombreux sporozoïtes par un jeu de divisions nucléaires intenses (un oocyste produit de 5000 à 10000 sporozoïtes). L'étape de migration des ookinètes dure environ

48 heures. La maturation des oocystes est effective après l'ingestion des gamétocytes, en fonction des espèces plasmodiales et de la température extérieure. À l'issue de ce délai la paroi des oocystes se rompt, libérant les sporozoïtes dans l'hémolymphe de l'insecte. Ceux-ci vont ensuite migrer vers les glandes salivaires de l'insecte qu'ils envahissent et y acquièrent leur pouvoir infectieux (17) avant d'être inoculés à un nouvel hôte vertébré à l'occasion d'un nouveau repas sanguin du moustique. La durée totale du développement chez l'insecte varie de 10 jours à 18 jours.

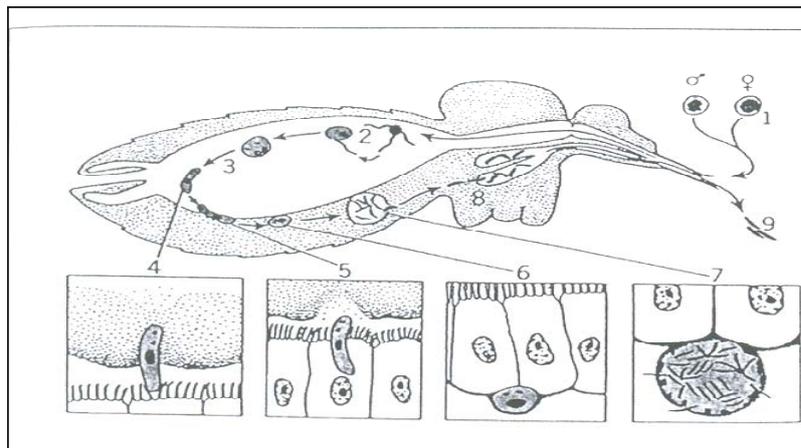


Figure 4 : Développement de *Plasmodium* chez son hôte moustique.

1 : gamétocytes ; 2 : exflagellation des gamètes mâles et fécondation ; 3 : transformation zygote-ookinète ; 4 : migration de l'ookinète à travers la matrice péritrophique ; 5 : migration de l'ookinète à travers les cellules épithéliales ; 6 : maturation de l'oocyste ; 7 : formation des sporozoïtes ; 8 : migration des sporozoïtes et invasion des glandes salivaires.

I.1.5.Mode de transmission

La transmission habituelle naturelle se fait par piqûre d'anophèle femelle infectée.

La quantité de sporozoïtes injectée est un des éléments intervenant dans la bénignité ou dans la gravité des manifestations cliniques.

Au terme du cycle sporogonique, les sporozoïtes sont « stockés » dans les glandes salivaires de l'insecte. Un certain nombre sont inoculés à l'homme au moment de la piqûre, de sorte qu'une anophèle, durant sa vie, peut contaminer plusieurs personnes.

La transmission est également possible par transfusion sanguine puisque les mérozoïtes issus de la schizogonie endo-érythrocytaire sont aptes à envahir de nouveaux globules rouges dans lesquels ils se multiplient. Un individu transfusé à partir du sang de sujet infecté fera des manifestations cliniques autant que durera la schizogonie endo-érythrocytaire. Mais il ne

présentera pas de rechutes à distance (reviviscences schizogoniques) puisque les mérozoïtes du sang ne peuvent coloniser les hépatocytes (pour *P. vivax* et *P. ovale*).

La transmission materno-fœtale à partir de l'infection placentaire peut conduire au paludisme congénital.

I.1.6.Mode de dissémination

L'homme est le seul réservoir de parasites. Les porteurs de gamétocytes maintiennent l'endémicité, puisque seuls les gamétocytes sont capables d'évoluer chez l'anophèle. On ne peut prévoir le moment où les gamétocytes se développent chez un patient. Les réservoirs les plus actifs sont les enfants.

I.1.7.Indices épidémiologiques

Ils apprécient la fréquence et la distribution du paludisme au sein d'une population donnée. Ils permettent de définir différents niveaux de transmission et d'endémicité permettant ainsi d'adapter les stratégies de lutte contre le paludisme par rapport au biotope considéré.

I.1.7.1.Indices chez l'homme

➤ Indice plasmodique (IP)

C'est le pourcentage de sujets d'un groupe d'âge donné (2 à 9 ans) porteurs de formes asexuées dans le sang périphérique. Il permet de déterminer le niveau d'endémie. Lorsque la maladie est connue dans la région et que le nombre de cas est attendu compte tenu du lieu, du temps et de la population considérée, on distingue 4 niveaux (pourcentage de la population) : moins de 25% : hypo-endémie ; de 25 à 50% : méso-endémie ; de 50 à 75% : hyper-endémie ; plus de 75% : holo-endémie.

➤ Indice splénique

C'est le pourcentage d'enfants entre 2 et 9 ans présentant une splénomégalie. 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 %). Il n'est plus utilisé de nos jours.

➤ Indice gamétocytaire

Il représente le pourcentage de sujets porteurs de gamétocytes sanguins. Il indique la capacité d'une population humaine à infester les vecteurs et donc le risque d'infectivité d'une population donnée.

I.1.7.2.Indices chez le vecteur :

L'importance du rôle des anophèles dans la transmission est évaluée par trois indices :

➤ **Indice sporozoïtique (IS)**

C'est le pourcentage d'anophèles porteuses de sporozoïtes dans les glandes salivaires.

➤ **Indice oocystique (IO)**

C'est le pourcentage d'anophèles porteuses d'oocystes dans la paroi de leur estomac.

Cet indice n'est pas très fiable car l'évolution sporogonique peut avorter après la formation d'oocystes.

➤ **Taux d'innoculation entomologique**

Le taux d'inoculation entomologique ou TIE représente le nombre de piqûres infestantes par homme et par unité de temps. Cette unité peut être exprimée en nuit, en mois ou en année selon les études entomologiques réalisées.

I.1.8-Répartition géographique (Figure 5)

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de pauvreté du monde particulièrement en Afrique sub-saharienne et en Asie du Sud. Il est présent dans 105 pays.

La région afro-tropicale, qui ne compte que 8% de la population mondiale, fournit 85% à 90% des cas.

La surface urbaine à risque de la transmission du paludisme en Afrique est estimée à 330.500 à 492.800 km² comptant pour 1,1 à 1,6 % de la surface totale d'Afrique.

L'essai de classification épidémiologique des zones impaludées vise à donner une vue d'ensemble de la répartition de la maladie sur le globe, (11):

- Aires continues de haute endémicité où la maladie concerne tous les villages sans solution de continuité ;
- Foyers centrés sur des situations écologiques ou anthropiques particulières, entrecoupés de zones où la maladie n'existe pas ;
- Zones de très faible endémicité autour des micro-foyers.

La notion de faciès épidémiologique est destinée à traduire la dynamique de la transmission en fonction des variations du biotope à travers un gradient de diversité.

Un faciès est un ensemble de lieux dans lesquels le paludisme présente les mêmes caractéristiques de transmission, de développement de l'immunité et de manifestations pathologiques (11).

- ❖ *Le faciès équatorial* qui recouvre les régions forestières. La transmission a lieu toute l'année du fait de l'étalement et de l'abondance des pluies. Le nombre annuel de piqûres infectées dépasse plusieurs centaines par individu et par an.

La prémunition se développe très rapidement et la morbidité palustre, qui constitue 30 à 50% de l'ensemble de la pathologie fébrile, concerne surtout les enfants de moins de 5 ans et est répartie tout au long de l'année. Les adultes sont peu concernés.

- ❖ *Le faciès tropical* qui recouvre les savanes humides et semi humides connaît une transmission à caractère régulier saisonnier, elle s'étale toujours sur plus de six mois. La prémunition est établie à 10 ans et les adultes sont également peu touchés.
- ❖ *Le faciès désertique* prédomine au nord et à l'est du continent africain. Il regroupe les steppes sahélo-sahariennes et les déserts de la corne de l'Afrique. Les précipitations irrégulières sont absentes certaines années, abondantes à d'autres où elles remontent assez profondément dans le sud du Sahara. La prémunition est faible et les épidémies nombreuses.
- ❖ *Le faciès austral* : il recouvre les plateaux d'altitude au sud du bloc forestier centrafricain. La transmission est saisonnière, complètement interrompue en hiver et pendant la longue saison sèche, soit par absence de vecteurs, soit par leur incapacité à transmettre *P.falciparum* au dessous d'un seuil de température moyenne de 18-20°C. L'immunité est peu solide et la maladie sévit sous forme d'épidémies.
- ❖ *Le faciès montagnard*, en Afrique de l'ouest, intéresse surtout le Cameroun. La structure des reliefs joue un rôle important. Les pentes limitent la présence des eaux stagnantes qui s'accumulent au fond des vallées où peuvent alors se développer les vecteurs. Le paludisme sévit dans les vallées alors que les hautes terres, à 1500 m et au-dessus, sont

indemnes ou peu infectées. La température est le facteur limitatif de la transmission. Il n'y a peu ou pas d'immunité. Les épidémies sont très violentes.

- ❖ Le faciès sahélien et sahélo-saharien recouvre, entre le 12^{ème} et le 18^{ème} parallèle, un gradient de savane et de steppes de plus en plus sèches à mesure que l'on s'approche du Sahara. La transmission est concentrée pendant la courte saison des pluies. La prémunition diminue en remontant vers le nord en même temps que le caractère instable du paludisme ; ceci se traduit par des épisodes épidémiques au cours desquelles les enfants de tranches d'âge plus large (6 mois à 12 ans) restent les plus touchés, mais les adultes sont également atteints.

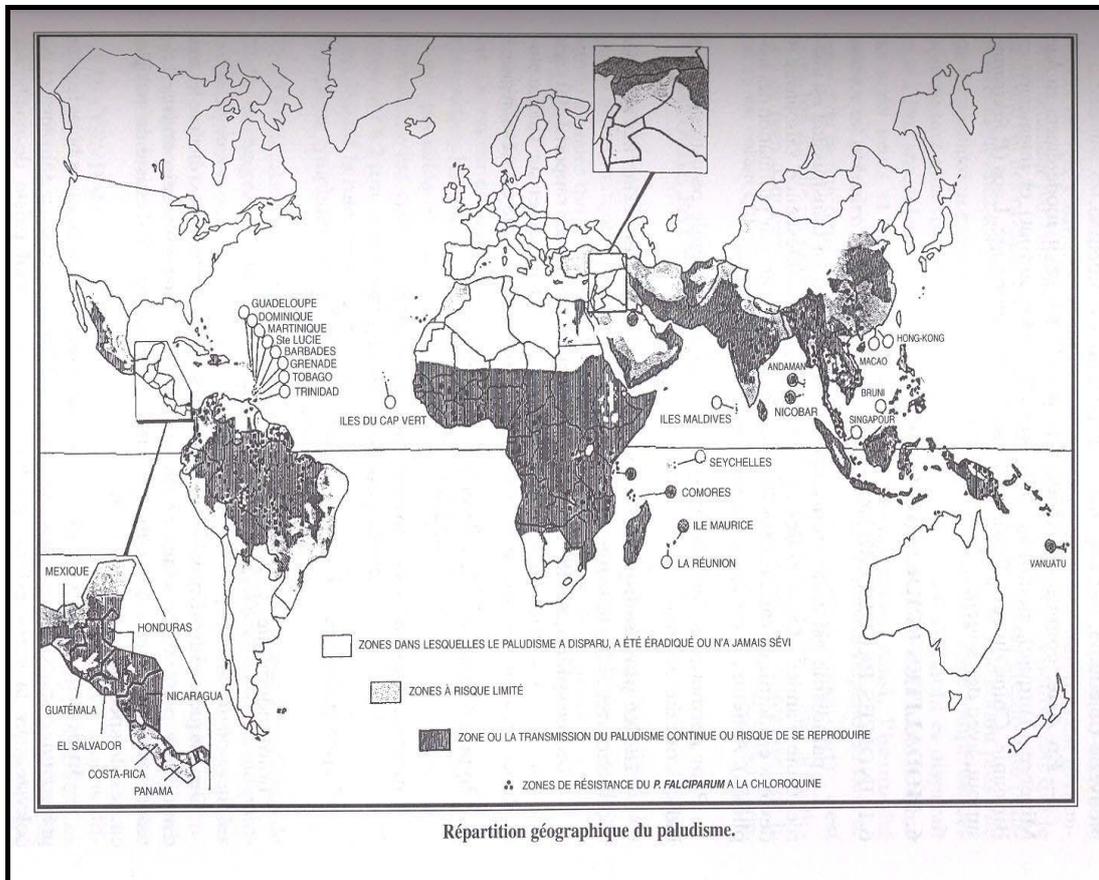


Figure 5 : Répartition géographique du paludisme (source : WHO, 2000).

I.2-Physiopathologie du paludisme

Les manifestations cliniques du paludisme-maladie sont observées au cours du cycle endo-érythrocytaire et la physiopathologie de l'accès palustre simple est différente de celle de l'accès sévère ou compliqué dû à *P. falciparum*, seul responsable de la mortalité liée au paludisme.

I.2.1-Physiopathologie de l'accès palustre simple ou paludisme non compliqué (P.N.C)

Les quatre espèces plasmodiales peuvent être responsables de cet accès et quatre manifestations cliniques sont décrites :

- la fièvre
- l'anémie
- la splénomégalie
- l'hépatomégalie

I.2.1.1-la fièvre

Elle est le maître-symptôme du paludisme. Elle est liée à la production de cytokines (interleukines 1 et 6) et de prostaglandines ainsi que de *Tumor Necrosis Factor* (TNF). Elle rythme l'éclatement synchrone des schizontes mûrs. La fièvre, par l'intermédiaire d'un « *killing factor* » plasmatique, jouerait un rôle protecteur par inhibition de la multiplication parasitaire.

I.2.1.2-L'anémie

L'anémie est due pour une part à des facteurs mécaniques : éclatement des hématies parasitées, mécanisme le plus important et d'autre part, à d'autres mécanismes dont la fixation sur les hématies non parasitées d'auto-anticorps et d'antigènes parasite responsables d'immunohémolyse qui majorent encore l'anémie parasitaire.

I.2.1.3-La splénomégalie

Elle est la conséquence de l'hyperactivité du système monocyte-macrophage stimulé par l'infection palustre : phagocytose des hématies parasitées et des débris érythrocytaires.

La splénomégalie de l'enfant en région d'endémie est le signe de réinfestations successives.

I.2.1.4-L'hépatomégalie

Elle n'est pas toujours présente et peut s'expliquer par la phagocytose des cellules de Küppfer.

I.2 2-Physiopathologie du paludisme sévère

La complication la plus fréquente et la mieux décrite est le neuropaludisme ou paludisme cérébral dû à *P. falciparum*. Sa pathogénie est encore mal connue malgré de nombreuses données obtenues expérimentalement chez l'animal et les études effectuées chez l'homme.

I.3-Manifestations cliniques des accès palustres à *P. falciparum*

On distingue :

- le paludisme simple ou non compliqué (PNC)
- le paludisme grave

I.3.1-Paludisme non compliqué

Il est caractérisé par l'absence de critères de paludisme grave (OMS, 2000). L'enfant est capable de tolérer une médication antipaludique par voie orale et peut ainsi être traité en ambulatoire. Bien traité, le décès est exceptionnel et résulte alors du passage à la forme sévère.

En fonction de la symptomatologie, les différentes formes cliniques du PNC sont :

-Formes communes : La symptomatologie correspond à une fièvre non spécifique d'allure isolée.

La fièvre débute brutalement, souvent élevée mais de degré variable, avec frissons, sueurs, céphalées et courbatures, associée souvent à des petits troubles digestifs de type « d'embarras gastrique » (nausée, vomissements) et /ou diarrhée. L'examen clinique peut être normal au début. Les signes traduisant l'hémolyse apparaissent souvent de façon différée : pâleur, sub-ictère, hépato-splénomégalie.

-Accès de reviviscence précoce ou tardive : Ces accès s'observent avec l'acquisition d'un certain degré d'immunité et correspondent aux accès schizogoniques toutes les 48 heures (*P.falciparum*, *P.ovale* ou *P.vivax*) ou 72 heures (*P. malariae*). Chaque accès se succède toutes les 48 heures (fièvre tierce : J1-J3-J5...) ou 72 heures (fièvre quarte : J1-J4-J7) selon le parasite. La périodicité peut manquer en raison d'un polyparasitisme. Seule la fièvre tierce à *P.falciparum* est susceptible d'évoluer vers un paludisme grave.

- -

-Paludisme viscéral évolutif (PVE) : Le PVE concerne plutôt l'enfant qui peine, au cours des années, à acquérir sa prémunition.

La splénomégalie en est le signe majeur associé à une hépatomégalie.

Les signes généraux (fébricule intermittente, asthénie, amaigrissement...) et d'hémolyse (pâleur, ictère) sont très variables, allant d'une forme quasi symptomatique à une forme pouvant en imposer pour une leucémie. La densité parasitaire est en règle faible nécessitant de répéter les gouttes épaisses.

Le PVE peut être différencié de la splénomégalie palustre hyper réactive, classique « splénomégalie tropicale idiopathique » qui se voit après une longue période d'exposition palustre, donc chez l'adolescent et l'adulte. Trois critères majeurs sont requis : splénomégalie majeure (type III, IV), très forte élévation des IgM et disparition progressive (en plusieurs mois) de tous les signes après traitement antipaludique. La parasitémie est en règle négative, mais la sérologie est fortement positive.

Toute splénomégalie, quand elle est volumineuse, expose au risque de rupture.

I.3.2-Paludisme grave

Il est fréquent chez l'enfant de moins de 5 ans et le sujet non-immun dans les zones de transmission stable et dans toutes les classes d'âge dans les zones de paludisme instable et intermédiaire. Le paludisme sévère nécessite une hospitalisation avec une prise en charge rapide et un traitement par voie parentérale.

L'OMS a établi des critères qui, isolés ou associés, font poser le diagnostic de paludisme sévère et permettent une meilleure prise en charge (critères OMS 2000)

- Neuropaludisme BCS \leq 2 score de Glasgow \leq 9
- Troubles de la conscience : BCS $<$ 5 et $>$ 2 ou score de Glasgow $<$ 15 ou $>$ 9
- Convulsions répétées $>$ 1 /24 heures
- Prostration : extrême faiblesse
- Vomissements itératifs
- Syndrome de détresse respiratoire
- Ictère clinique
- Acidose métabolique bicarbonates plasmatiques $<$ 15mmol/L
- Lactatémie \geq 5 mmol/L
- Anémie grave (Hb $<$ 5g/dl, Ht $<$ 15%)

- -

- Hyperparasitémie $\geq 4\%$ chez le sujet non immun, ou $\geq 20\%$ chez le sujet immun
 - Hypoglycémie (glycémie $< 2,2$ mmol/L)
 - Hémoglobinurie macroscopique
 - Insuffisance rénale diurèse < 400 ml/ 24h ou créatinémie > 265 μ mol chez l'adulte / diurèse < 12 ml/ kg/ 24h ou créatinémie élevée pour l'âge chez l'enfant
 - Collapsus circulatoire : TAS < 50 mmHg avant 5 ans, TAS < 80 mmHg après 5 ans.
 - Hémorragie anormale
 - Œdème pulmonaire (radiologique)
- *BCS=Blantyre Score Coma

I.4-Diagnostic

Il est clinique et paraclinique. Devant toute suspicion de paludisme la confirmation se fera par la réalisation d'un frottis sanguin et/ou d'une goutte épaisse.

I.4.1-Frottis sanguin

C'est une technique rapide, peu sensible, mais très spécifique car elle donne l'indication sur l'espèce plasmodiale.

I.4.2-Goutte épaisse.

Elle a l'avantage d'être plus sensible, mais elle a pour inconvénient de donner un résultat en un temps plus long. Le diagnostic d'espèce est plus difficile pour un lecteur peu expérimenté. Elle permet une numération des parasites et de déterminer la charge parasitaire.

I.4.3- Tests de diagnostic rapides

Les résultats sont obtenus au bout d'une vingtaine de minutes. De plus, ils sont pratiques et ne nécessitent pas de lecture au microscope. Ils permettent de détecter la protéine *Histidin Rich Protein 2* (HRP2) ou la lactate déshydrogénase (LDH) du parasite.

Leur principe est basé sur la fixation d'anticorps (Ac) monoclonaux spécifiques d'antigènes (Ag) de plasmodies couplés à un conjugué (un agent colorimétrique, sur un support solide). La présence de plasmodies dans le sang se traduit par une coloration du support solide à un niveau où est fixé l'anticorps monoclonal-antiplasmodies.

I.5-Les molécules antipaludiques.

I.5.1-Classification des molécules disponibles en fonction de leur mode d'action

Les principaux antipaludiques actuels peuvent être classés selon leur mode d'action en deux catégories :

❖ Les lysosomotropes

Ils agissent sur la digestion de l'hémoglobine par le parasite. Ce sont :

- les amino-alcools** : la quinine, la méfloquine, l'halofantrine ; la benfluméthol et la chloroquine
- les bases de Mannich** : amodiaquine, amopyroquine, pyronaridine,
- artémisinine** et ses dérivés.
- **les amino-8-quinoléines** : primaquine , tafénoquine

❖ Les antimétabolites ou inhibiteurs des acides nucléiques

Ils bloquent la division du noyau de l'hématozoaire. Ce groupe comprend les antifolates, les naphthoquinones et les antibiotiques.

***Les antifolates** : ils agissent au niveau de la voie de synthèse des folates, qui sont essentiels à la biosynthèse des acides nucléiques. Ils sont répartis en deux familles :

- les antifoliques : sulfamides dont la sulfadoxine et sulfones. Ils inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui produit l'acide folique.
- les antifoliniques : proguanil, pyriméthamine. Ils inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR) qui produit l'acide folinique.

***Les naphthoquinones** : l'atovaquone est un inhibiteur puissant des fonctions mitochondriales en bloquant la chaîne de transfert d'électrons au niveau de son enzyme-clé, la dihydroorotate déshydrogénase (DHOdase). Elle a peu d'impact thérapeutique quand elle est utilisée seule. En combinaison avec un antimétabolite, (proguanil) on observe une intéressante synergie d'action grâce à une inhibition séquentielle de la synthèse des pyrimidines.

***Les antibiotiques** : les tétracyclines (doxycycline), les macrolides (érythromycine, azithromycine, clindamycine). Ils peuvent inhiber la synthèse protéique par inhibition de certaines fonctions de l'apicoplaste. Ils peuvent être utilisés en association dans les

zones où prédominent des souches résistantes. Leur utilisation n'est pas courante dans le traitement du paludisme.

I.5.2. Classification des antipaludiques en fonction de leur spectre d'activité.

Les antipaludiques actuellement utilisés agissent de manière sélective à trois niveaux sur les différents stades du développement du parasite. On distingue ainsi :

❖ **les schizonticides** : ils sont actifs contre toutes les formes asexués intraérythrocytaires.

*les schizonticides d'action rapide

-**les sels de quinine** : la quinine, antipaludique majeur extrait du quinquina, est commercialisé sous différentes spécialités. Uniquement utilisé à titre curatif, il est préconisé pour l'accès palustre grave sous forme parentérale

-**les amino-4-quinoléines** : le plus utilisé et le plus connu de ces produits est la chloroquine (CQ) suivie de l'amodiaquine (AQ).

Depuis l'extension des phénomènes de résistance, ces molécules ont perdu leur prééminence dans le traitement et la prévention de l'accès palustre.

L'AQ (Camoquin®, Flavoquine®) abandonnée il y a quelques années du fait de la survenue d'hépatites toxiques et d'agranulocytose grave, a été préconisée en traitement curatif de l'accès palustre simple, dans les zones de chloroquino-résistance.

-**les amino alcools** : molécules de synthèse proche de la quinine ; elles sont actives sur les souches résistantes aux amino- 4-quinoléines. Ils sont déconseillés chez la femme enceinte et allaitante.

La méfloquine : elle a été préconisée à titre curatif uniquement dans les zones multirésistantes.

Son utilisation est actuellement limitée à la prophylaxie chez les voyageurs en provenance des zones non endémiques pour les séjours de courte durée.

L'halofantrine (Halfan®), produit de la famille des phénanthrènes méthanol est remarquablement bien tolérée. C'est un schizonticide sanguin actif sur les souches de *P.falciparum* résistants à la CQ.

Les dérivés de l'artémisinine : artésunate, artéméther et dérivés : cette nouvelle classe d'antipaludiques de type peroxyde interfère aussi avec l'utilisation de l'hémoglobine par libération des radicaux libres toxiques pour le parasite.

En diminuant la proportion de porteurs de gamétocytes, ils réduisent la transmission et limitent les risques de voir émerger les résistances.

*les schizonticides à action lente : ils sont surtout utilisés dans les associations médicamenteuses. On distingue :

-les antifoliques : la sulfadoxine est un sulfamide utilisé en association avec un antifolonique (la pyriméthamine) : Fansidar®, Maloxine®.

-les antifoliniques : le chef de file est le proguanil, molécule utilisée en association avec la CQ dans la prophylaxie du paludisme.

-la pyriméthamine : soupçonnée d'embryotoxicité, elle provoque des résistances fréquentes. Elle est associée à d'autres molécules antipaludiques.

❖ **Les gamétocytocides** : ils sont actifs contre les gamétocytes sanguins et de manière limitée, contre les stades intrahépatocytaires. Ils empêchent le sang d'être infestant pour l'anophèle. Ils ont une faible valeur curative. Ce sont les amino-8-quinoléines.

I.5.3. Les combinaisons thérapeutiques

I.5.3.1. Définition

Un traitement combiné consiste à mettre à profit l'association synergistique ou additive de deux médicaments ou davantage, afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance à chacun des constituants de cette association.

Le traitement par combinaison d'antipaludiques (CT) consiste dans l'administration simultanée de deux schizonticides sanguins (ou davantage) dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques intraparasitaires sont différentes (21). Les combinaisons d'antipaludiques se sont considérablement développées depuis une dizaine d'années (18).

Ces combinaisons peuvent se présenter soit sous la forme de combinaisons fixes, dans lesquelles les principes actifs sont associés à l'intérieur d'une même forme galénique (comprimés ou gélules) ou encore en coformulation d'administration simultanée de plusieurs médicaments en comprimés ou en gélules distinctes (20).

Les combinaisons de médicaments comportant un dérivé de l'artémisinine (CTA) sont à l'heure actuelle la meilleure arme contre les parasites résistants.

I.5.3.2.L'artémisinine

L'artémisinine est dérivée d'une plante : *Artemisia annua*. En Chine, où ils ont été premièrement découverts ; les extraits du « *qinghaosu* » étaient reconnus pour leurs propriétés antipyrétiques depuis plus de 1500 ans.

En 1967, un exceptionnel programme coordonné a été mis au point par le gouvernement chinois pour exporter les propriétés antipaludiques de plusieurs plantes médicinales incluant le « *qinghaosu* ».

En 1971, un dérivé très actif du *qinghao*, connu sous le nom de *qinghaosu* a été obtenu et il est maintenant appelé artémisinine (19)

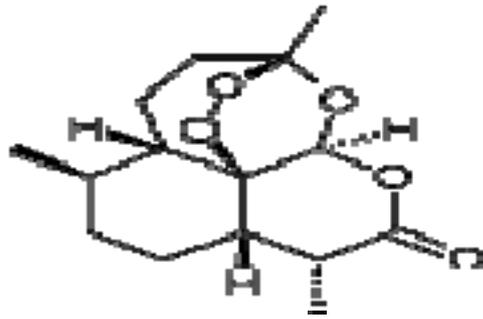
Depuis cette découverte initiale, divers dérivés semi-synthétiques liposolubles et hydrosolubles de l'artémisinine ont été développés avec une variété de formulations.

Ces composés sont efficaces contre le paludisme à *P. falciparum* polychimiorésistant. Ils ont une action thérapeutique plus rapide sur la charge parasitaire et la résolution des symptômes que les autres antipaludiques. Leur demi-vie très courte et leur activité gamétocytocide réduisent la probabilité de développement des résistances vis-à-vis de ces molécules.

Utilisés seuls, les dérivés de l'artémisinine guérissent le paludisme à *P. falciparum* en sept jours, mais plusieurs études ont montré que, combinés à certains médicaments de synthèse, ils donnent des taux de guérison satisfaisants en seulement trois jours avec une meilleure compliance au traitement (22, 24).

Ces composés ont des propriétés parasitologiques remarquables *in vivo* en arrêtant rapidement le métabolisme parasitaire.

Chimie et synthèse de l'artémisinine



Structure

C'est un sesquiterpène lactone à radical peroxyde.

C'est un composé très cristallin non soluble dans l'huile ou l'eau.

Il ne comporte pas d'hétérocycle azoté, ce qui le différencie de la majorité des autres antipaludiques (25)

Il est facilement purifié par cristallisation après extraction d'*Artemisia annua*.

C'est aussi un composé mère pour les dérivés sémi-synthétiques qui ont été chimiquement modifiés en position C10 pour produire l'artésunate, l'artéméther, l'arteether, la dihydroartémisinine et l'acide artélinique.

Indications thérapeutiques

Antipaludique :

-des formes sévères

-des formes non compliquées, dans ce cas il faut toujours les administrer en combinaison avec un autre schizonticide sanguin efficace afin d'éviter toute recrudescence et de retarder la sélection de souches résistantes.

Propriétés antipaludiques (19)

Les artémisinines détruisent toutes les espèces de plasmodiums infectants les humains, les stades asexués de l'infection sont les plus sensibles. En commun avec les autres antipaludiques, les artémisinines sont particulièrement actifs quand les parasites commencent à devenir plus actifs sur le plan métabolique.

Ils inhibent aussi le métabolisme des parasites plus rapidement que les autres antipaludiques.

Ils réduisent aussi la cytoadhérence des globules rouges infectés, un déterminant reconnu de la virulence.

Ils n'interfèrent pas avec le stade hépatique du développement du parasite et donc n'ont pas d'effet prophylactique.

Propriétés pharmacodynamiques

Contrairement aux autres antipaludiques utilisés, les artémisinines sont actifs sur tous les stades de développement intraérythrocytaire et visent également les formes très jeunes qui sont uniquement présentes quelques heures après que les globules rouges soient envahis par le stade mérozoïte. Ils ont aussi une action sur les gamétocytes.

Mécanisme d'action

Depuis plusieurs décennies, l'action antipaludique des artémisinines a été attribuée à leur capacité à générer des radicaux libres (19) et à la présence du groupement peroxyde (25) :

- L'artésunate, l'artéméther et leur métabolite, la dihydroartémisinine (DHA) exercent leur effet après leur pénétration dans les érythrocytes infectés, la lipophilie des molécules joue un rôle important dans le respect de ce principe, mais le mécanisme détaillé de l'absorption demeure inconnu.
- Une fois à l'intérieur du parasite, et probablement catalysé par la présence des ions Fe^{2+} et de l'hème, le pont peroxyde est ouvert. Un puissant processus oxydatif en résulte quand un corps oxygéné est libéré.

Ce processus met en danger la survie des parasites. En surveillant l'état des parasites toutes les heures à l'aide du microscope électronique, il a été observé pendant la première heure après l'administration que toutes les membranes du parasite sont progressivement affectées et désintégrées : la vacuole centrale en premier puis la membrane mitochondriale et la membrane nucléaire. A ce moment la survie du parasite n'est plus possible.

A part cette action oxydative, une fois le pont peroxyde ouvert, la molécule se conduit aussi comme un radical libre. Les radicaux libres sont capable de « liaisons covalentes » avec les protéines du parasite et de majorer l'action cytotoxique. C'est probablement l'effet combiné des deux mécanismes qui contribue à la destruction rapide des parasites. Peu de parasites semblent être capables de survivre à cette attaque peroxyde de la dose de charge et ils reprennent les cycles quand ils ne sont pas supprimés ou tués.

Des études *in vitro* résument le mécanisme d'action de cette drogue qui se ferait par l'effet direct sur le métabolisme de *P.falciparum* de la façon suivante (25) :

- diminution de la synthèse protéique ;

- -

- diminution du métabolisme des acides nucléiques ;
- diminution du métabolisme des polyamines ;

D'autres études (25) démontrent une réaction avec l'hémine pour former un pont par l'intermédiaire de son radical peroxyde. Les membranes parasitaires étant riches en hémine ceci expliquerait la toxicité sélective de cette drogue sur les parasites.

Métabolisme et pharmacocinétique

Métabolisme

Une fois absorbés, les dérivés de l'artémisinine sont convertis premièrement en dihydroartémisinine et en métabolites inactifs par le cytochrome hépatique P-450 et d'autres systèmes enzymatiques (19). L'importance de la conversion en dihydroartémisinine diffère entre les dérivés.

Les études des formulations orales montrent une absorption rapide et sûre dans le traitement du paludisme non compliqué.

Un autre cas de métabolisme se produit par la formation de dérivés oxygénés où un atome d'oxygène du pont peroxyde disparaît. Ce composé oxygéné n'est pas actif comme antipaludique. Les autres métabolites formés résultent des hydroxylations et des conjugaisons avec l'acide glucuronique par exemple.

Liaison aux protéines

La DHA est surtout liée aux protéines plasmatiques et la liaison se fait principalement aux alpha-1-acide, aux glycoprotéines, à l'albumine aussi et aux globules rouges (26)

Pour l'artéméther la liaison aux protéines plasmatiques est voisine de 77%, dans le cas de l'artésunate on assiste plutôt une accumulation dans les érythrocytes impaludés.

Elimination

Les artémisinines sont éliminés rapidement. Les médicaments et leur métabolite sont complètement excrétés dans les heures qui suivent la prise.

La DHA a une demi-vie d'élimination d'environ 45 minutes (19), celle de l'artésunate est d'une heure et pour l'artéméther la demi-vie d'élimination est de 2 heures pour la forme orale et de 4 à 11 heures pour la forme intraveineuse.

I.5.4. Les médicaments de l'étude

En nous référant à la chloroquinorésistance, à celles des autres antipaludiques usuels constatées par les tests d'efficacité thérapeutique effectués au Gabon, aux recommandations issues de l'Atelier National tenu en 2003 au Gabon et à celles de l'OMS en 2003 et 2006 (communiqué de l'OMS, annexe 1) à savoir l'usage des CTAs dans le but d'obtenir des médicaments actifs contre le paludisme, nous avons opté pour trois combinaisons : artésunate+amodiaquine=Arsucam®, artésunate +méfloquine=Artequin® et artéméther+luméfantrine=Coartem®.

En effet ; dans les régions où les molécules associées sont encore efficaces, les différentes combinaisons présentent l'intérêt de limiter le risque de voir apparaître des résistances à ces molécules, ce qui est une priorité pour les programmes nationaux de lutte contre le paludisme. La diminution de la gamétocytemie serait susceptible de limiter la transmission de la maladie.

Les avantages du traitement combiné à base d'artémisinine tiennent aux propriétés et au mode d'action particulier de cette molécule (21) :

- une réduction sensible et rapide de la biomasse parasitaire,
- la disparition rapide des symptômes cliniques,
- une action efficace contre *P. falciparum* polychimiorésistant,
- la réduction de la charge gamétocytaire qui peut diminuer la transmission d'allèles résistants (dans les zones à transmission faible et modérée),
- l'absence de résistance plasmidiale attestée pour l'instant à l'artémisinine et à ses dérivés,
- le peu d'événements indésirables signalés, encore que les données toxicologiques précliniques relatives aux dérivés de l'artémisinine soient limitées.

Leur usage a été sévèrement restreint par le coût élevé des CTA.

En pratique, dans une combinaison thérapeutique, l'adjonction de l'artésunate à un traitement antipaludique conventionnel a les avantages suivants :

- il restaure l'efficacité antipalustre en diminuant le risque d'échec parasitologique
- il réduit la transmission de la maladie en diminuant le nombre de porteurs de gamétocytes à J7
- il permet d'envisager une protection mutuelle contre la survenue de la résistance.

I.5.4.1-Artésunate-Amodiaquine=Arsucam®

C'est une combinaison libre de ces deux principes actifs dosés à 50 mg par comprimé pour l'artésunate et à 153mg base par comprimé pour l'amodiaquine.

Forme pharmaceutique et présentation

Comprimés sécables, boîte de 1 blister

Arsucam® avant 7 ans, blister de 3 comprimés d'artésunate et 3 comprimés d'amodiaquine

Arsucam® de 7 à 13 ans : blister de 6 comprimés d'artésunate et 6 comprimés d'amodiaquine

Arsucam® après 13 ans : blister de 12 comprimés d'artésunate et de 12 comprimés d'amodiaquine

Ce médicament est recommandé pour le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* (OMS, 2002).

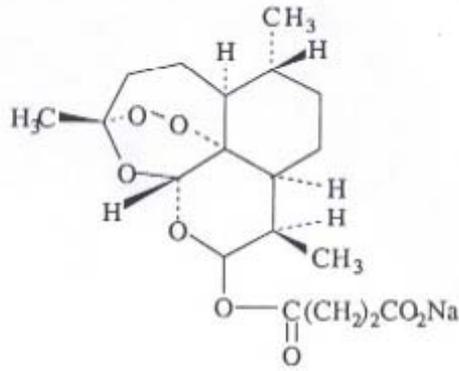
La posologie recommandée par le laboratoire est de 4 mg/kg/24h et de 10 mg/kg/24h pendant trois jours successifs pour l'artésunate et l'amodiaquine respectivement.

Ces deux principes actifs ont des modes d'action synergiques.

L'efficacité et l'innocuité de cette association ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique effectuée au Gabon, au Kenya et au Sénégal. L'association a été bien tolérée. On a constaté que, sur les sites d'étude, l'efficacité coïncidait avec le faible niveau de résistance à l'amodiaquine. D'après l'analyse en intention de traitement (ITT), le taux de guérison parasitologique à 14 jours était de 90% pour cette association sur tous les sites (4).

L'artésunate

Structure MA : C19H28O8



C'est un dérivé ester de l'artémisinine se présentant sous forme épimère.

Contre indications

- grossesse surtout les trois premiers mois,
- allaitement : passage non connu,
- insuffisance rénale,
- hypersensibilité au proguanil ou aux amono-4-quinoléïnes

Effets secondaires

Des modifications biologiques peuvent survenir :

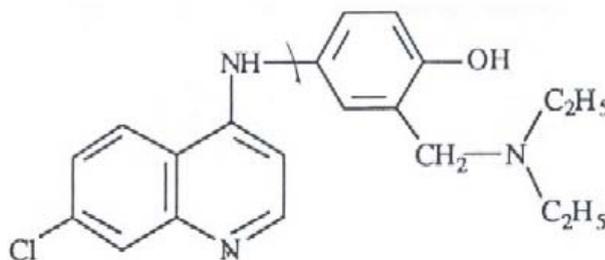
- baisse du nombre de réticulocytes
- augmentation légère des transaminases qui entraîne des perturbations non perceptibles cliniquement

Effets indésirables et toxicité

Il n'y a aucune réaction indésirable grave qui soit attribuable à la prise du médicament (20) et pas de toxicité rénale ou hépatique (pas d'interaction significative avec le cytochrome P450)

AMODIAQUINE

Structure :



La formule chimique est la suivante : 7- chloro-4-(3-diéthylaminométhyl-4-hydroxyphénylamino) quinoléine

Elle appartient à la classe des quinoléines, c'est un amino-4-quinoléine de structure et activité voisine de celle de la chloroquine.

Mode d'action

Elle a une action plus rapide que celle de la chloroquine et son efficacité est plus importante que la chloroquine (spécialement en Afrique, y compris sur les souches chloroquino-résistantes).

Il semble être le même que celui de la chloroquine :

- Il existe une interaction de la drogue avec l'hématine, produit de dégradation de l'hémoglobine. Dans la vacuole digestive, le parasite séquestre l'hématine libre dans une macromolécule non toxique pour lui-même c'est l'hémozoïne.
- Il existe une inhibition de ce processus responsable de la détoxification d'un métabolite produit lors de la dégradation de l'hémoglobine et très probablement empêchant la cristallisation du métabolite hématine en hémozoïne.
- L'amodiaquine forme des complexes avec les nucléoprotéines (ADN) entraînant l'inhibition de la biosynthèse de l'ARN et de l'ADN, ce qui conduit à une baisse de la fixation active d'O₂ par le plasmodium.
- L'amodiaquine agit sur la forme érythrocytaire asexuée de tous les plasmodiums

Activité antipaludique

Ce composé possède une activité schizonticide, avec une efficacité démontrée sur les souches chloroquino-résistantes de *P. falciparum in vitro* et les trois autres espèces plasmodiales (19).

Indication thérapeutique

Traitement des cas palustres aigus.

Une analyse systématique des études menées au cours des 10 dernières années en Afrique sur le traitement du PNC, montre que l'amodiaquine se révèle sensiblement plus efficace que la chloroquine en ce qui concerne l'élimination de la parasitémie, avec une tendance à favoriser une récupération clinique plus rapide.

Contre indication

-antécédent d'allergie aux amino-4-quinoléines

- -

- antécédent d'atteinte hépatique et/ou hématologique lors du traitement par l'amodiaquine
- antécédent d'agranulocytose induite par d'autres médicaments
- en chimioprophylaxie en raison du risque de réactions indésirables (20)

Effets indésirables

Différents troubles peuvent apparaître :

- hématologiques : leucopénie (rare), neutropénie pouvant entraîner une agranulocytose et autres dyscrasies sanguines, anémies hémolytiques
- neurologiques: neuropathies périphériques, léthargie, polynévrite (en cas de traitement prolongé), insomnie, céphalées.
- visuels : dépôts cornéens, rétinopathie irréversible après traitement de longue durée
- digestifs : on retrouve rarement anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, hépatite toxique (20)
- état général: asthénie,

L'administration fréquente peut entraîner une coloration ardoisée des ongles, de la peau du palais

Surdosage

La toxicité aiguë de l'amodiaquine se révèle différente de celle de la chloroquine.

Des syncopes, de convulsions et de mouvements involontaires ont été rapportés après la prise de doses élevées d'amodiaquine (20).

Propriétés pharmacologiques

Propriétés pharmacodynamiques

-Action schizonticide provoquant la destruction des formes intra-érythrocytaires des 4 espèces de *Plasmodiums* donnant à l'amodiaquine une puissante activité antipaludique.

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : rapide et résorption rapide par le tube digestif, les pics de concentration dans le sang total et le plasma sont atteints en moins d'une heure.

Répartition : tropisme hépatique et rénal, liaisons aux protéines plasmatiques

Métabolisme : on assiste à une déalkylation et à une glucuroconjugaison.

Du fait de sa métabolisation rapide en mono déséthylamodiaquine, la molécule n'est plus détectable dans le sang 8 heures après l'ingestion.

La majeure partie de la molécule parente est métabolisée lors du passage dans le foie après une prise orale (25).

Les pics de concentration de la déséthylamodiaquine, métabolite actif responsable de l'activité antipaludéenne *in vivo*, dans le plasma et le sang total se situent entre 2 et 3 heures.

Ce métabolite actif se concentre dans les globules rouges.

Concentration plasmatique : les concentrations dans le sang total sont 4 à 6 fois plus élevées que dans le plasma.

Elimination : elle est très lente et se fait par les urines dans la première 24 heures. Elle représente 2 à 3% de la dose administrée.

I.5.4.2. Artésunate-méfloquine=Artequin®

Deux présentations sont commercialisées en Afrique : 300/375 (3 comprimés d'artésunate dosés à 100mg/ 3 comprimés de méfloquine dosés à 125mg) et 600/750 (6 comprimés d'artésunate dosés à 100mg/ 6 comprimés de méfloquine dosés à 125mg).

C'est une combinaison libre de ces deux principes actifs dosés à 100mg par comprimé d'artésunate et à 125mg par comprimé de méfloquine.

Forme et présentation

Blister de 3 comprimés sécables d'artésunate et 3 comprimés de méfloquine.

La posologie recommandée par le laboratoire pharmaceutique est la suivante : 4 mg/kg/24h pour l'artésunate et 5mg/kg/24h pour la méfloquine.

L'administration concomitante de ces deux principes actifs est utilisée depuis de nombreuses années dans certaines régions de la Thaïlande et elle est devenue le traitement de première intention dans plusieurs régions de l'Asie du Sud-est (21).

Cette association n'était pas considérée comme une option valable susceptible d'être utilisée en première intention en Afrique et ce n'est que cette année qu'elle a été adoptée pour le traitement du PNC. On peut craindre en effet que la longue demi-vie de la méfloquine n'entraîne la sélection de parasites résistants dans les régions où la transmission est intense. En outre, on

- -

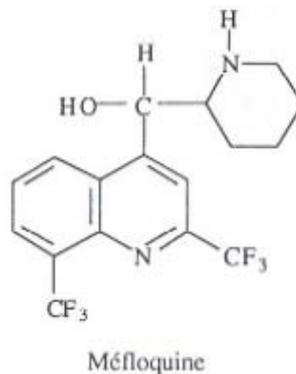
peut redouter également une augmentation des réactions indésirables à la méfloquine si l'association est utilisée sans surveillance pour le traitement à grande échelle du paludisme.

Après l'introduction de cette combinaison en Thaïlande on a constaté quatre effets cliniques et épidémiologiques principaux (20) :

- L'efficacité de la combinaison a été supérieure à 95% à un moment où la méfloquine à haute dose connaissait des échecs thérapeutiques dans la proportion d'environ 25%
- Cette efficacité élevée se maintient depuis 7 ans
- La transmission de *P.falciparum* a été réduite (avec réduction du portage de gamétocytes grâce à l'artésunate),
- La sensibilité *in vitro* à la méfloquine a augmenté, ce qui incite à penser que cette combinaison a inversé le processus de recul de la sensibilité à la méfloquine.

LA MEFLOQUINE

Structure



La méfloquine est une molécule de type quinoléine méthanol (quinolyl-4- carbinol), analogue structural de la quinine.

La molécule porte en positions 8 et 2 un groupement trifluorométhyle qui semble nécessaire à son activité antiplasmodiale.

Elle porte deux centres asymétriques, au niveau du carbinol et de la fonction aminée, ce qui donne quatre isomères optiques possibles : deux diastéréoisomères (érythro et thréo) et deux énantiomères pour chacun des diastéréoisomères (25).

Malgré l'identité du niveau d'activité des énantiomères, c'est la forme lévogyre qui serait largement responsable du pouvoir schizonticide de la méfloquine chez l'homme.

Mode d'action

Elle se fixe sur les phospholipides de la membrane érythrocytaire, puis, comme la CQ, se concentre dans l'hématie grâce à son affinité pour la FP.

Activité antipaludique (20)

C'est un puissant schizonticide sanguin à action prolongée, efficace contre les souches de *P. falciparum* résistantes aux 4-aminoquinoléines et aux associations sulfamide-pyriméthamine. Elle est également très active contre *P. vivax*, *P. malariae* et très probablement contre *P. ovale*.

Elle n'a pas d'activité gamétocytocide et n'agit pas non plus contre les stades hépatiques de la plasmodie

Indication thérapeutique

Elle peut être utilisée en traitement curatif des formes simples de paludisme et en traitement prophylactique pour les voyageurs qui se rendent dans les zones où existe un risque important de paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant (20).

Effets indésirables (20)

Les effets indésirables fréquents sont des vertiges, des nausées légères à modérées, des vomissements, la diarrhée et des douleurs abdominales.

Propriétés pharmacologiques

C'est un schizonticide sanguin.

Propriétés pharmacocinétiques

Liaison aux protéines : La méfloquine est très largement fixée aux protéines (à 98% dans le plasma)

Métabolisme : Elle est largement métabolisée au niveau du foie et son principal métabolite, la carboxyméfloquine, apparaît 2 à 4 h après la prise du médicament, à des concentrations qui dépassent celles du composé initial à la fin de la première semaine. Le métabolite est dépourvu d'activité antipaludique, mais son profil de toxicité est analogue à celui du composé initial.

Demi-vie d'élimination : elle est longue et varie entre 10 et 40 jours chez l'adulte mais tend à se réduire chez les enfants et les femmes enceintes. Elle se révèle plus longue chez les sujets de

race blanche que chez les Africains ou les Thaïs, les variations étant attribuées à des différences dans les réserves de lipides (20).

Elimination : La méfloquine et ses métabolites sont excrétés dans les urines à hauteur de 13% de la dose totale.

I.5.4.3. Artéméther-Luméfantrine=Coartem®

C'est une combinaison fixe de ces deux principes actifs : artéméther dosé à 20 mg par comprimé et la luméfantrine dosée à 120mg par comprimé. C'est la première combinaison fixe antipaludique disponible sur le marché.

Forme pharmaceutique et présentation

Boîte contenant 1 ou 2 plaquettes thermoformées de 8 comprimés.

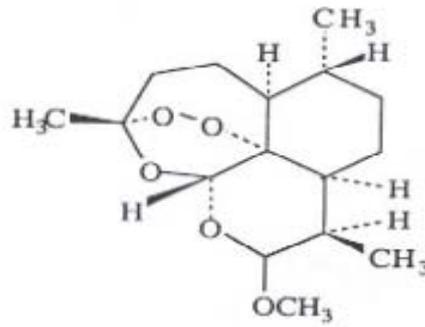
Les posologies recommandées par le laboratoire pharmaceutique sont :
4mg/kg/24h pour l'artéméther et 8 mg/kg/24h pour la luméfantrine pendant trois jours consécutifs.

L'artéméther et la luméfantrine ont une action synergique. L'association entraîne une réduction rapide de la biomasse parasitaire par l'artéméther dont la demi-vie courte est potentialisée par la luméfantrine qui renforce et prolonge son efficacité. Cette association constitue la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine la plus adaptée pour le moment, par son efficacité, son innocuité et sa tolérance. De plus elle existe en association fixe, ce qui accroît les chances d'observance par le malade (21).

L'artéméther

L'artéméther ou alpha-méthyl-dihydroartémisinine (25) est un éther méthylique dérivé de la DHA qui est soluble dans l'huile (20).

Structure



Les dérivés éthers présentent les avantages à la fois d'une solubilité supérieure en solution huileuse et d'une activité supérieure à l'artémisinine. Parmi les 32 dérivés examinés, le plus actif est l'artéméther (25).

Contre indication

- grossesse : embryolétal chez l'animal
- allaitement
- hypersensibilité à la substance

Effets indésirables

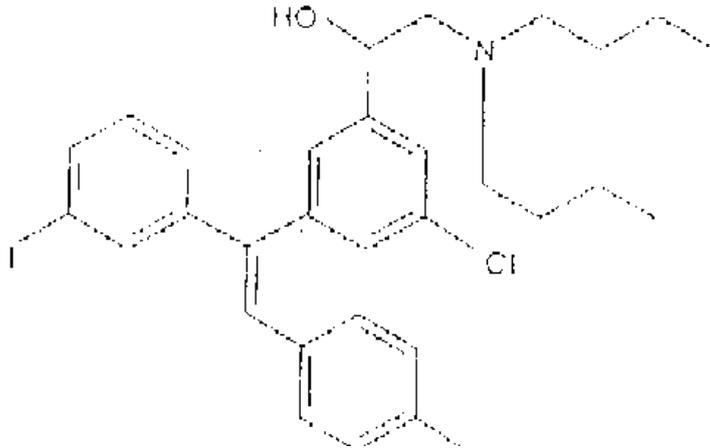
- baisse de réticulocytes
- augmentation transitoire et modérée des transaminases ALAT, ASAT pouvant survenir,
- leucopénie,
- nausée, vomissement, anorexie,
- douleurs abdominales et diarrhée,
- vertiges, fatigue, arthralgie ,
- arythmie (rare) : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré,
- allongement du QT.

Toxicité

L'artéméther présente une faible toxicité au niveau des cellules hématopoïétiques de la moelle, essentiellement celles de la lignée rouge. Une toxicité myocardique est décrite après administration de fortes doses.

La Luméfantrine

Structure



Elle appartient à la famille des amino-alcools (incluant la méfloquine, la quinine et l'halofantrine)

C'est un racémique 2, 4, 7,9 dérivé du fluorène avec comme dénomination chimique : 2-dibutyl amino-1-[2,7-dichloro9-(4 chloroenzyliedène)-9-4-fluorène-4-YL]-éthanol (C30H32Cl3N).

Mode d'action

Du fait de sa structure conformationnelle et physicochimique, la luméfántrine a le même mode d'action que les molécules de la famille des amino-alcools. Selon les études biochimiques (20), son action antipaludique serait due à son captage par les lysosomes de la forme plasmodiale intraérythrocytaire, suivi de sa fixation à l'hémine toxique produite au cours de la digestion de l'hémoglobine. Cette fixation empêche la polymérisation de l'hémine en pigment malarique non toxique et elle entraîne une inhibition de la synthèse d'acides nucléiques et des protéines dans le parasite.

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité : l'absorption de la luméfántrine, composé hautement lipophile, débute après un délai de 2 heures et le pic plasmatique est atteint en 6 à 8 heures environ après la prise. Une alimentation riche en graisse améliore la biodisponibilité

Métabolisme : elle est N débutylée au sein des microsomes hépatiques humains principalement par la CYP3A4 ; les taux sanguins maximaux sont atteints 6 à 12 heures après administration.

La demi-vie est de 88 heures pour des sujets en bonne santé et environ 2 fois plus longue chez des malades (20).

Elimination : la luméfántrine est éliminée par la bile chez l'homme ; chez le rat et le chien son excrétion étant principalement fécale.

I.6-Résistance de *P.falciparum* aux antipaludiques

I.6-1-Généralités

I.6-1.1-Historique

Depuis près d'un demi-siècle, des souches de *Plasmodium* résistant à la plupart des antipaludiques se sont développées, avec cependant une distribution géographique, un niveau et une fréquence variables selon les zones géographiques.

P. falciparum a été, depuis la découverte en 1960 des premiers cas de résistances à la chloroquine, la principale espèce à présenter cette capacité à résister aux antipaludiques. Plus récemment, des souches de *P. vivax* résistantes aux antipaludiques ont été signalées.

I.6-1-2-Définition de la pharmacorésistance.

On entend par résistance aux antipaludiques l'aptitude d'une souche parasitaire à survivre ou à se multiplier malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées mais qui restent dans les limites de tolérance du sujet (20).

I.6.1-3-Chimiorésistance en Afrique et répartition mondiale (Annexe 3)

La répartition mondiale de la chloroquinorésistance de *P.falciparum* a été classée selon trois groupes distincts (Tableau IV) :

Groupe I : Pays de chloroquino sensibilité

Groupe II : Pays de chloroquinorésistance modérée

Groupe III : Pays présentant un haut degré de chloroquinorésistance et une polychimiorésistance

A l'heure actuelle, tous les pays au sud du Sahara sont concernés par le phénomène de la chloroquinorésistance mais à des degrés différents. Le Gabon appartient au groupe III.

C'est en 1957 en Thaïlande que l'on a soupçonné pour la première fois certaines souches de *P. falciparum* d'être résistantes à la chloroquine, souches que l'on a effectivement mises en évidence chez les malades originaires de ce pays et de Colombie en 1960.

Depuis lors, la chloroquinorésistance s'est largement propagée.

En Afrique, la résistance à la chloroquine a été observée pour la première fois en 1979 en République-Unie de Tanzanie et elle s'est répandue et intensifiée au cours des 20 dernières années (20).

La prévalence de la chloroquino résistance est à caractère hétérogène et liée à la durée de la saison végétative qui correspond à la saison des pluies et à la saison d'activité des vecteurs et elle varie d'une zone géographique à une autre, d'un pays à un autre et même d'une localité à une autre dans une même région. Au Gabon, la prévalence *in vitro* était de 86% en 1998 à Libreville (7).

Une stabilisation de la résistance a été observée de 1989 à 1992 en Afrique de l'Ouest, mais des données récentes semblent indiquer une évolution vers l'élargissement des foyers de résistance et l'augmentation de la prévalence des souches chloroquino-résistantes.

Tableau IV : Classification des pays en fonction de la chloroquinorésistance (Le Bras J,1996).(27).

- -

| | Pays du groupe 1 | Pays du groupe 2 | Pays du groupe 3 |
|---------------------------|---|--|--|
| Afrique | Algérie **, Cap vert Egypte (Fayoum) Lybie (rare) Maroc ** île Maurice** | Afrique du sud (Tranvaal, natal) Bénin Botswana, Burkina Faso, Côte d'Ivoire Ghana, Gambie Guinée Bissau, Libéria, Madagascar, Mali, Mauritanie, Namibie, Niger, Sénégal, Sierra Léone, Somalie, Tchad, Togo | Angola, Burundi, Cameroun, Comores, Congo Djibouti, Erythrée, Ethiopie, Gabon, Guinée Equatoriale Kénya, Malawi, Mayotte, Moambique Nigéria, Ouganda Rép. centrafricaine Rwanda Sao Tomé et Princes Soudan, Swaziland Tanzanie, Zaïre Zambie, Zimbabwé |
| Amérique | Argentine du Nord* Belize*, Bolivie (sud)* Brésil (est et sud)* Costa Rica*, Guatemala* Haïti, Honduras*, Mexique (chiapas)* Nicaragua*, Panama (nord)* Paraguay (est)* Pérou (ouest)* République Dominicaine, Salvador* | | Bolivie (nord) Brésil (amazonie) Colombie, Equateur, Guyane française (fleuves) Guyana, Panama (sud), Pérou (est), Surinam, Venezuela |
| Asie | Azerbaïdjan (sud)* Chine (nord-est)* Tadjikistan (sud)* | Afganistan, Bhoutan, Inde, Indonésie (sauf Iran, Java), Malaisie, Népal Pakistan, Philippines, Sri Lanka* | Bangladesh, Cambodge, Chine (Yunnan et Hainan) Laos, Myanmar Thaïlande (zones frontalières) Viêt nam |
| Proche et Moyen-Orient | Iran (sauf sud-est), Iraq* Syrie*, Turquie* | Arabie Saoudite (ouest), Emirats Arabes Unis, Iran (sud-est), Oman, Yémen | |
| Océanie | | | îles Salomon, Indonésie (Iran Java), Papouasie Nouvelle Guinée, Vanuatu |

* Zone où sévit essentiellement le Plasmodium vivax

** Plasmodium vivax seulement avec faible à très faible risque

I.6.1-4-Facteurs favorisant la chimiorésistance

De nombreux facteurs semblent jouer un rôle dans l'apparition des résistances. Parmi ceux-ci on dénombre :

- Des facteurs écologiques

- -

-la densité vectorielle et l'intensité de la transmission : les facteurs de résistance plasmodiale tiennent notamment à l'espèce en cause et à l'intensité de la transmission ;

-la densité humaine et le niveau d'immunité : parmi les facteurs liés à l'hôte humain figurent notamment la généralisation et peut être aussi le degré d'immunité de l'hôte. Le rôle de l'immunité de l'hôte dans la propagation de la résistance reste obscur. Toujours est-il que cette immunité intervient en synergie avec la chimiothérapie et peut accroître l'effet thérapeutique, voire faciliter l'élimination des parasites en cas d'infection rebelle aux antipaludiques.

- **Des facteurs sociaux**

-le mouvement des populations : il est probable que les migrations de personnes porteuses de gamétocytes résistants ont été d'une importance capitale pour la propagation de la chloroquinorésistance entre les différentes zones d'endémie de l'Asie et de l'Océanie et l'introduction de cette résistance en Afrique orientale ;

-la consommation médicamenteuse : une pression médicamenteuse accrue contribue sensiblement à la pharmacorésistance. Plus la quantité de médicament utilisé est élevée, plus la probabilité d'exposition des plasmodies à des concentrations de médicaments insuffisantes augmente, rendant plus facile la sélection de mutants résistants (20).

La pression médicamenteuse apparaît comme le facteur le plus important en favorisant, par le traitement de masse, la sélection et l'émergence des souches résistantes car elle élimine progressivement les souches sensibles. De même, le traitement infra-curatif constitue un facteur de sélection des clones de *Plasmodium* résistants.

- **Le mode d'action des antipaludiques** : le mode d'action du médicament au niveau moléculaire conditionne de manière déterminante la vitesse à laquelle se développe la résistance. En outre, les composés dont la demi-vie d'élimination terminale est longue stimulent l'apparition de la résistance, notamment dans les zones de forte transmission. (20).

Le niveau de transmission, la capacité du vecteur, la recombinaison des gènes dans le vecteur et la multiplicité des clones par infection sont tous des facteurs importants qui influenceront la vitesse à laquelle la résistance émergera et se propagera.

I-6.1.5- Conséquences de la chimiorésistance

Les conséquences de la résistance ont été peu étudiées. Cependant, les résultats obtenus attestent que la résistance de *P. falciparum* augmente et se propage entraînant une augmentation de la morbidité et la mortalité due à *P. falciparum* (28).

Les infections de *P. falciparum* sont fatales, spécialement pour les groupes à risques (enfants et femmes enceintes). Lorsque des patients sont traités avec un médicament non efficace comme la chloroquine, certains voient leur état se détériorer et succombent à l'augmentation de la biomasse parasitaire comme cela a été montré dans un essai récent conduit en Asie (29).

L'incidence de l'anémie, principale conséquence du paludisme a aussi augmenté. Les patients qui ne sont pas débarrassés de leurs parasites par un médicament insuffisamment efficace connaissent la destruction d'un grand nombre de globules rouges à la fois parasités et non parasités (29).

De plus, l'évolution en formes sévères des anémies dues au paludisme conduit aux transfusions sanguines qui accroissent le risque de transmission du VIH et d'autres infections.

En Afrique sub-saharienne, 20-50% des enfants hospitalisés sont transfusés et au plus 10% de toutes les infections résultent de transfusions sanguines (30).

Des études ont montré que les patients dont la parasitémie subsiste produisent plus de gamétocytes que ceux qui sont guéris (31).

En outre, certains médicaments comme la Sulfadoxine-pyriméthamine (SP) augmentent la production de gamétocytes.

Les effets du paludisme s'étendent bien au-delà des mesures de mortalité et de morbidité. Le paludisme peut réduire la scolarité, la productivité au travail et compromet ou affaiblit le développement intellectuel. Une forte mortalité infantile entraîne, par compensation, une augmentation de la fécondité. Cette hyper fécondité empêche un contrôle correct des naissances, porte atteinte à la condition féminine, aux soins et cause des difficultés dans l'éducation des enfants (11). En effet dans les régions de forte endémicité le paludisme est responsable de 11% de l'absentéisme scolaire pendant le cycle primaire et de 4,3% dans le cycle secondaire au Kenya. Chez les enfants ayant survécu à des paludismes cérébraux, 5% à 20% présentent des séquelles neurologiques. Enfin, les enfants nés avec un petit poids (dû à l'infection placentaire) semblent diminués dans leur scolarité (11).

Déjà identifié comme la maladie des pauvres, le paludisme ne cesse de contribuer au malheur économique en débilitant les personnes affligées. Son impact économique est immense,

elle impose un coût financier significatif à ces personnes et au gouvernement. Ainsi, 12 milliards de dollars de revenus économiques sont dépensés par an en Afrique (1).

En Inde par exemple, la perte économique liée au paludisme était estimée être entre 0,5 et 1 milliard de dollars par an (31).

❖ **Alternatives pour contrer la chimiorésistance**

Le problème de la résistance aux antipaludiques ne concerne pas uniquement la chloroquine nous avons pu constater que la sécurité des autres antipaludiques utilisés n'est plus assurée.

Étant donné qu'elle continue à progresser dans de nombreuses régions du monde, avec des répercussions sur la morbidité et la mortalité, il est essentiel d'utiliser de façon rationnelle les quelques médicaments efficaces disponibles afin de prolonger au maximum leur validité thérapeutique tout en continuant d'assurer aux personnes à risque un traitement sans danger, efficace et abordable. Cette exigence a conduit à réexaminer les possibilités de combinaison des produits existants et à la mise au point de nouvelles combinaisons médicamenteuses.

Compte tenu du lourd fardeau économique qu'apporte le paludisme en Afrique l'usage de combinaisons antipaludiques pourrait être une solution. Cependant, la mise en place et l'utilisation de combinaisons thérapeutiques pose des problèmes majeurs :

- Le choix des associations médicamenteuses les mieux adaptées aux différents contextes épidémiologiques ;
- Le coût du traitement combiné ;
- Le moment où il faut introduire le traitement combiné (doit-il être mis en place dans les zones où la monothérapie est encore efficace ?) ;
- Un certain nombre d'obstacles opérationnels à la mise en œuvre notamment l'adhérence (observance) au traitement (21).

C'est dans le but de contrer la chimiorésistance que l'OMS, lors d'un communiqué en janvier 2006, *interdit à tous les laboratoires pharmaceutiques la commercialisation et la vente des antipaludiques ne comportant que l'artémisinine comme seul principe actif pour le traitement du paludisme simple, en raison du risque d'apparition de pharmacorésistance chez les parasites. Elle leur recommande de ne commercialiser l'artémisinine que dans des associations thérapeutiques (CTA).*

I-6-2-Mécanismes d'action et de résistance aux antipaludiques

La résistance aux antipaludiques résulte de mutations spontanées qui ont pour effet de modifier la structure et l'activité, au niveau moléculaire, de la cible du médicament à l'intérieur de la plasmodie ou d'empêcher le médicament de parvenir à cette cible (20). Il y a sélection de plasmodies mutantes lorsque la concentration de l'antipaludique est suffisante pour inhiber la multiplication des plasmodies sensibles mais insuffisante pour bloquer celle des mutants, phénomène désigné sous le nom de « sélection médicamenteuse » (20). On pense que ce processus sélectif est facilité par la présence de concentrations plasmatiques infra thérapeutiques d'antipaludiques et lorsque la courbe dose-réponse est plate.

Un parasite résistant est celui qui présente une ou plusieurs mutation(s) génétique(s) au niveau de son ADN (selon les médicaments).

Les mutations génétiques ne sont pas dues à l'action du médicament, mais sont des anomalies qui se produisent lors de la réplication de l'ADN chromosomique ou mitochondrial du parasite. Donc le médicament administré à un sujet porteur de parasites trouve déjà présents dans l'organisme de celui-ci des parasites, soit préalablement mutés (résistants) soit non mutés (sensibles) (31).

I-6-2-1. Chloroquine (CQ)

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le mécanisme de la chloroquinorésistance.

Le gène codant pour la protéine *PfCRT* (*P. falciparum* Resistance Transporter) localisé sur chromosome 7 a été associé à la résistance à la CQ.

Les auteurs s'accordent à reconnaître que la caractéristique commune des parasites résistants est une altération de l'accumulation de la CQ dans la vacuole digestive. Lorsqu'un parasite est résistant, il y a un efflux rapide de l'antipaludique de sa vacuole digestive, ce qui lui permet de survivre.

Ces défauts d'accumulation du médicament seraient dus à une altération des gradients de pH et/ou de la perméabilité de la membrane.

Selon Wunsch et al, la résistance à la CQ repose sur une stimulation de l'échange Na^+/H^+ . Ils ont pu démontrer que la CQ stimule mieux l'échange Na^+/H^+ chez les parasites sensibles ce qui accroît de ce fait le transport du médicament. Or, le contraire se produit chez les parasites résistants.

I-6-2-2. Amodiaquine (AQ)

De structure voisine à celle de la CQ, son mécanisme d'action devrait aussi être très proche. A plusieurs reprises, mais de façon inconstante, une résistance croisée entre la CQ et AQ *in vitro* a été mise en évidence, les souches résistantes à l'AQ ou au monodéséthylamodiaquine (MdaQ) étant généralement résistantes à la CQ (19). Des travaux fondamentaux ont montré que l'AQ est en mesure d'interférer à plusieurs niveaux sur le processus de détoxification de l'hématine (polymérisation, dégradation).

I-6-2-3. Quinine, méfloquine et halofantrine (quinoline-méthanols)

Leurs mécanismes d'action diffèrent de ceux des amino-4-quinoléines (CQ, AQ), dans la mesure où leur capacité d'interférer sur la détoxification de l'hématine est mineure. Les travaux les plus récents indiquent que la protéine Pgh-1 est susceptible d'être une cible des quinoline-méthanols.

Un phénomène d'efflux a donc été proposé pour expliquer la résistance aux quinoline-méthanols. Les études *in vitro* ont montré que le phénotype R pour la méfloquine est associé à une amplification d'expression du gène *Pfmdr-1* (*P. falciparum* multidrogue resistance) et à la surexpression de *Pgh-1* (19).

Cette protéine localisée dans la membrane de la vacuole digestive, pourrait être impliquée dans l'efflux des quinoline-méthanols, mais ceci n'est pas encore bien établi. Il se pourrait aussi que, *Pgh-1* étant impliqué dans la détoxification de l'hématine, la surexpression de *Pgh-1* permette au parasite de détoxifier l'hématine en présence de méfloquine. Les souches rendues résistantes *in vitro* à la méfloquine acquièrent un certain degré de résistance à la quinine et à l'halofantrine, ce qui suggère un mécanisme principal commun à l'acquisition de résistances vis-à-vis de ces molécules. Des souches résistantes à la méfloquine et pour lesquels aucune anomalie dans la séquence ou l'expression de *Pfmdr-1* n'a été identifiée ont été signalées, ce qui montre que d'autres mécanismes d'échappement à l'action de la méfloquine existent.

I-6-2-4. Sulfadoxine-Pyriméthamine(SP) et antagonistes des folates

La résistance à la SP est essentiellement acquise à la suite de mutations ponctuelles successives au niveau du *dhfr* parasite, c'est-à-dire du gène codant pour la dihydrofolate réductase (DHFR), qui constitue l'enzyme cible, ainsi que par d'autres mutations au niveau du *dhfs*, gène codant pour une autre enzyme dihydrofolate synthétase DHFS (84)

Le proguanil peut exercer son activité antiplasmodiale sur une autre cible que la DHFR.

Pour ce qui concerne l'action des antifoliques, les études *in vitro* ont montré que les mutations de la DHPS sont habituellement induites sous l'effet de la pression médicamenteuse (19).

I-6-2-5-Atovaquone-Proguanil (AP)

L'Atovaquone (Ato) interfère sur la chaîne respiratoire mitochondriale *bc1* (complexe III), auquel se lie normalement le coenzyme Q en l'absence d'Ato. L'Ato est structurellement proche du coenzyme Q et entrave cette étape du métabolisme aérobie parasite. Il est paru rapidement évident que l'utilisation de l'Ato en monothérapie se soldait par environ un tiers d'échecs (récurrence tardive).

Il est apparu, fait surprenant, que l'A-P garde son efficacité *in vivo* là où une forte proportion de la population métabolise mal le proguanil en cycloguanil (défiance fréquente d'un isoforme du cytochrome P450 au sein de populations asiatiques et africaines), dont la cible est la DHFR parasite. La synergie entre les 2 composants d'A-P est donc cycloguanil indépendante, et en ce qui concerne la cible, indépendante de mutations affectant le gène de la DHFR, ce qui devrait accroître considérablement le potentiel d'efficacité de cette association.

La synergie entre l'Ato et le proguanil ne joue plus lorsque la résistance à l'Ato est déjà présente (19).

I-6-2-6-Dérivés de l'artémisinine

- -

La résistance aux dérivés de l'artémisinine a été observée *in vitro*, et ses mécanismes ne sont pas connus. Le phénotype R chez *P. yoelli* est associé à un déficit d'accumulation d'environ 50% par rapport au phénotype S. Assez récemment, il a été démontré que les dérivés de l'artémisinine agissent par inhibition du SERCA (Sarcoplasmic/ Endoplasmic Reticulum Ca(2+) ATPase), une pompe calcique impliquée dans la régulation du taux de calcium intraplasmodial et située hors de la vacuole digestive (19).

I-6-2-7.-Amino-8-quinoléines

Ces molécules ne font pas habituellement partie de l'arsenal thérapeutique du paludisme à *P. falciparum*. Le mécanisme d'action de cette famille d'antipaludiques n'est pas connu. L'étude ultrastructurale des plasmodies exposées aux amino-8-quinoléines montre une altération des membranes mitochondriales parasitaires. La production de métabolites toxiques (aldéhydes), ou bien un stress oxydatif pourraient être les médiateurs de ces altérations membranaires. Une prolifération mitochondriale au sein de parasites résistants a été observée dans un modèle animal (19). Il a été observé une résistance *in vitro* à partir des souches de *P.falciparum* humaines.

I-6-2-8.Antibiotiques

De nombreux antibiotiques d'utilisation courante ont une activité antipaludique : macrolides et apparentés, cyclines, sulfamides, quinolones et rifamycine. La doxycycline et la clindamycine font partie de l'arsenal thérapeutique du paludisme. Ils interfèrent sur la synthèse protéique parasitaire. La clindamycine inhibe la synthèse protéique principalement au niveau de l'apicoplaste, une organelle rencontrée dans le monde végétal et propre à certains parasites, tels que les plasmodies et les toxoplasmes (19).

Les cyclines, dont l'action inhibitrice de la synthèse protéique est établie pour les bactéries, auraient pour effet chez *P. falciparum*, d'exercer cette propriété préférentiellement au niveau de l'apicoplaste.

I-6-3-Etat de la chimiorésistance de *P. falciparum* au Gabon

I-6-3-1- Résistance à la chloroquine

Inconnue en 1980, pressentie en 1983 et à peine développée en 1984-85, la chloroquinorésistance s'est considérablement développée.

I-6-3-1-1-Etudes *in vitro*

A Lambaréné, la résistance de *P. falciparum* à la CQ a été premièrement détectée en 1983 par des tests *in vitro*, elle était de 19% et a significativement évoluée depuis lors (6).

En 1985, sur 200 isolats provenant de trois provinces du Gabon ; le Haut-Ogooué, l'Ogooué Ivindo au Nord-est et l'Estuaire et à l'Ouest on notait un faible taux de résistance à la chloroquine : deux cas de haute résistance étaient détectés à Libreville (EC 50=376 et 422 nmol/l) et 5 autres cas de résistance à Franceville. Les isolats de l'ensemble de la région de l'Estuaire avaient une EC99 à 149 nmol/l, ceux de la zone de Makokou à 73 nmol/l et celle de Franceville à 105nmol/L (31).

En 1997, une étude réalisée à partir de souches de *P.falciparum* provenant de Libreville, testées selon la méthode isotopique, faisait état d'une résistance de 90% à la chloroquine avec IC50=249 nmol/l (7).

L'étude sur la résistance aux antipaludiques réalisée en 1999 à Libreville sur 103 isolats de *P.falciparum* provenant d'enfants gabonais présentant un paludisme non compliqué révélait une chloroquinorésistance de 95% (32)

En 2001, à Lambaréné, les 25 (100%) isolats testés étaient tous résistants à la CQ (6)

I-6-3-1-2-Etudes *in vivo*

La première étude sur la chloroquino-résistance réalisée en 1984 chez 144 enfants asymptomatiques en âge scolaire (6 à 12 ans) en zone urbaine et suburbaine dans les différentes régions du Gabon montrait deux cas de résistance avec persistance d'hématozoaires sous forme asexuée au 8^{ème} jour post-thérapeutique, soit 1,4% (31).

Dans les années 1985 à 1986, la chloroquino-résistance s'accroît considérablement, confirmée par l'augmentation de cas de malades vus en consultation ayant présenté un accès palustre sous chimioprophylaxie régulière. Un total de 22 cas ont été diagnostiqués et traités dans le Département de Parasitologie de la FMSS au premier semestre de 1986 (31).

De 1987 à 1988, une étude menée sur l'ensemble du territoire par ce même département montrait que trois souches sur quatre de *P.falciparum* restaient sensibles à la chloroquine. Le suivi des enfants âgés de 1 à 15 ans se faisait sur 14 jours (33).

En 1993, à Lambaréné, elle a atteint 65% à J28 (RI=48%, RII=17%) après traitement par la CQ.

- -

En 1997 à Libreville, les résultats d'une étude avec un suivi de 14 jours donnent un taux de chloroquino résistance égal à 53% avec des types RII et surtout RIII (10% pour RI, 29% pour RII et 14% pour RIII) (33).

En 2001, l'étude menée à Lambaréné chez 26 enfants âgés de 4 à 15ans avec un suivi de 28 jours a montré un taux de résistance à la CQ de 100% avec des niveaux divers : 9(35%) RIII, 5(19%) RII et 12 (46%) RI (6).

I-6-3-2-Résistance aux autres antipaludiques utilisés au Gabon.

I-6-3-2-1-La quinine

La dernière étude sur la chimiorésistance *in vitro* à la quinine réalisée entre le mois d'octobre et décembre 1999 par le Département de Parasitologie de la FMSS de Libreville montrait une résistance à la quinine de 11% des isolats de *P. falciparum* (32).

I-6-3-2-2-L'association sulfadoxine-pyriméthamine

Au Gabon plusieurs études *in vitro* aussi bien que celles réalisées *in vivo* vont préciser l'apparition de résistance à cette association corroborant les résultats des études antérieures entreprises dans d'autres pays.

L'association demeure efficace dans le traitement des accès palustres simples à *P. falciparum*. Cette résistance est inférieure à celle de la CQ mais est en augmentation dans la province du H. Ogooué, elle était de 9,1 % en 2000 (34) et de 14% en 2003 chez des enfants de moins de 10 ans (8).

En 2004, Allouche & al rapporte une efficacité de l'ordre de 79% à Lambaréné chez les enfants de 1 à 10 ans présentant un PNC à *P.falciparum* (35)

I-6-3-2-3-La méfloquine

La résistance à cette molécule au Gabon n'a pas été démontrée. Dans une étude effectuée à Lambaréné d'avril à septembre 1994 chez des enfants âgés de 7 à 12 ans avec une mono infection à *P.falciparum*, sur 21 patients randomisés recevant la méfloquine , le taux de guérison a été de 100% sans recrudescence à J28.

En 1999, l'étude *in vitro* menée à Libreville sur 88 isolats de *P. falciparum* révélait une résistance de 2% à la méfloquine (32).

I-6-3-2-4-L'halofantrine

- -

Au Gabon, aucune étude *in vivo* réalisée jusqu'à présent n'a révélé de résistance à cette molécule. En 1997, l'étude *in vitro* menée par le Département de Parasitologie Mycologie-Médecine Tropicale, FMSS de Libreville sur 98 isolats de *P. falciparum* montrait une résistance de 2% à cette molécule (32).

I-6-3-2-5-L'amodiaquine

Depuis l'apparition de la chloroquino-résistance, l'amodiaquine s'est révélée comme une alternative thérapeutique de première intention dans le traitement de l'accès palustre non compliqué par son rapport coût/efficacité et sa bonne tolérance.

L'étude multicentrique randomisée chloroquine *versus* amodiaquine réalisée entre 1996 et 1998 au Sénégal, au Cameroun, au Gabon ainsi qu'au Burkina-Faso montrait un taux de succès global de 94,2% pour l'amodiaquine avec des échecs thérapeutiques précoces et tardifs respectivement de 1,5% et de 4,3% (22).

L'amodiaquine demeure efficace *in vitro*, toutefois, on observe une augmentation des taux d'échecs thérapeutiques précoces et tardifs (32, 8)

I-6-3-2-6-L'artésunate

Une résistance *in vitro* de 11% à cette molécule a été décrite lors d'une étude menée à Libreville sur 65 isolats provenant de patients présentant un accès palustre simple (32).

I-6-4.Evaluation de la sensibilité aux antipaludiques

Il est important de déterminer l'efficacité thérapeutique des antipaludiques chez les malades dont le diagnostic de paludisme est confirmé, ceci pour suivre l'évolution de cette efficacité au cours du temps, notamment dans les groupes vulnérables des zones de forte endémicité et pour déterminer la marche à suivre sur le plan thérapeutique. L'efficacité des antipaludiques est évaluée sur la base de la vitesse de disparition de la parasitémie et du taux global de guérison (20).

Cette évaluation repose sur la surveillance des symptômes du paludisme comme la fièvre et la parasitémie. Elle concerne soit les porteurs asymptomatiques, soit les sujets symptomatiques. Dans ce cas, les tests d'efficacité permettent d'apprécier directement la valeur des différents schémas thérapeutiques dans le traitement de l'accès palustre. Jusqu'à la fin des années 80, la plupart des études *in vivo* étaient centrées sur la réponse parasitologique à un médicament donné chez des sujets asymptomatiques (20).

La réponse parasitologique est classée en :

- **Réponse parasitologique (in 31)**

La souche est dite sensible (**S**) lorsqu'il y a disparition des parasites sans recrudescence jusqu'à J14 ou J28

La souche est dite résistante de type RI précoce (**RIP**) lorsqu'il y a disparition des parasites à J3 et recrudescence avant J7 ;

Résistance de type RI tardif (**RIT**) lorsqu'il y a disparition des parasites à J3 et recrudescence après J7

Résistance de type RII, lorsqu'il y a réduction des parasites (sans disparition) à un taux inférieur à 25% de celui de J0

Résistance de type RIII lorsqu'on a une réduction des parasites à un taux inférieur ou égal à 25% de celui de J0 (31) ou encore il n'y a aucune réduction initiale de la parasitémie asexuée, qui peut en fait être en augmentation (20).

La graduation des types de résistance en RI ; RII et RIII ne correspond pas à une graduation de la potentialité de résistance des parasites mais plutôt à une prédominance de la proportion des souches résistantes sur les souches sensibles pour une zone donnée (31).

Actuellement, les tests d'efficacité sont réalisés chez des sujets symptomatiques. Après inclusion, administration du médicament, le suivi de l'évolution de la température et de la parasitémie est effectué pendant 14 ou 28 jours.

La classification des réponses thérapeutiques selon l'OMS (2003) en région de transmission intense est la suivante :

- **Echec thérapeutique précoce (ETP)**

- apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave aux jours 1,2, ou 3, en présence d'une parasitémie

- Parasitémie au jour 2 supérieure à celle du jour 0, *quelle que soit la température axillaire*

- Parasitémie au jour 3 avec une température axillaire $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$

- Parasitémie au jour 3 $\geq 25\%$ à celle du jour 0

- **Echec clinique tardif (ECT)**

- -

-Apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave après le jour 3 en présence d'une parasitémie, sans qu'aucun critère d'*Echec thérapeutique précoce* n'ait été satisfait auparavant

-Présence d'une parasitémie et d'une température axillaire $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ entre le jour 4 et le jour 14(jour 28)*, sans qu'aucun critère d'*Echec thérapeutique précoce* n'ait été satisfait

➤ ***Echec parasitologique tardif (EPT)***

-Présence d'une parasitémie au jour 14 (jour 28)* et température axillaire $< 37.5^{\circ}\text{C}$, sans qu'aucun critère d'*Echec thérapeutique précoce* ou d'*Echec clinique tardif* n'ait été satisfait auparavant

➤ ***Réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA)***

-Absence de parasitémie au jour 14 (jour 28)* quelle que soit la température axillaire, sans aucun critère d'*Echec thérapeutique précoce* ou d'*Echec clinique tardif* n'ait été satisfait auparavant

*Si le suivi est de 28 jours.

Tests *in vitro*

Dans le cadre de ces tests, on prélève du sang parasité sur des malades et l'on détermine la sensibilité du parasite en culture ou en ayant recours à des techniques moléculaires telles que la PCR (Polymerase Chain Reaction) qui consiste à mettre en évidence des mutations génétiques de l'ADN du parasite responsable de la résistances (20).

Ils apprécient la capacité des doses croissantes d'un antipaludique à empêcher la formation des schizontes (24-48h d'incubation) ou de générations asexuées successives (48-96h) en comparaison à des lots témoins. Trois méthodes sont actuellement utilisées : le microtest de Rieckmann, le semi-microtest de Le Bras et le test isotopique de Desjardins.

Ces méthodes font appel à des techniciens qualifiés et requièrent un matériel adéquat.

L'expérience acquise dans le cadre des programmes de lutte antipaludique montre que la détermination *in vitro* de la sensibilité du parasite aux antipaludiques ne peut pas se substituer aux observations *in vivo* relatives à la thérapeutique antipaludique. Cependant ces tests *in vitro* constituent un outil de recherche susceptible de fournir des informations générales pour l'élaboration et l'évaluation d'une politique pharmaceutique et de donner une première alerte en cas d'apparition d'une pharmacorésistance (20).



NOTRE ETUDE

II-I. Patients et méthodes

II.1.1. Patients.

II.1.1.1. Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, unicentrique, ouverte et randomisée qui s'est déroulée sur une période de 14 mois, de juin 2004 à Août 2005.

II.1.1.2. Cadre de l'étude

L'étude a eu lieu à l'Hôpital Provincial de Melen (HPM), à la Périphérie Est de Libreville (figure 6), capitale du Gabon qui est située dans l'Estuaire, l'une des 9 provinces (annexe 4). Dans ce pays situé à cheval sur l'équateur, recouvert sur près de 85% de son territoire par la forêt dense équatoriale et drainé dans sa majeure partie par un fleuve, l'Ogooué, le climat est de type équatorial, chaud et humide. Les températures annuelles varient de 24°C à 31°C (moyenne 26°C) avec une humidité supérieure à 80%, la pluviométrie étant supérieure à 2000 mm de précipitations annuelles. Il existe quatre saisons au Gabon : deux saisons de pluies allant de février à mai et de septembre à décembre, séparées de deux saisons sèches.

La population du Gabon est estimée à 1.355.246 habitants. La périphérie Est de Libreville regroupe les quartiers suivants : Nzeng-Ayong, Sibang, Bisségué, Mindoubé et Melen (annexe 5) et est peuplée de 179832 enfants de moins de 15 ans. Le quartier Melen est composé de 6509 habitants dont 3110 ont moins de 15 ans soit 46,7% de la population. (Données du recensement général de la population de 1993, Ministère du plan).



Figure 6 : Hôpital Régional de l'Estuaire (Melen)

II.1.1.3 Population d'étude

Elle est constituée d'enfants âgés de 12 à 84 mois venant consulter à l'HPM pour une fièvre ou une histoire de fièvre dans les 24 heures précédant le jour de la consultation. Ils ont été inclus selon les critères ci-après.

II.1.1.3.1 Critères d'inclusion

- être âgé de 12 à 84 mois,
- avoir un poids de 10 kg ou plus,
- résider à Libreville et à Melen pendant toute la période de l'étude,
- être capable de recevoir un traitement par voie orale,
- avoir une température auriculaire supérieure ou égale à 37.5° C ou une histoire de fièvre dans les 24 heures précédant le jour de la consultation,
- avoir une infection mono spécifique à *P. falciparum* avec une densité parasitaire entre 1000 et 250000 formes asexuées par microlitre de sang,
- obtenir le consentement éclairé signé ou oral de chaque parent/tuteur.

Nous avons choisi ces critères d'âge et de poids afin de mieux adapter les posologies recommandées par les différents laboratoires, particulièrement à cause de l'Artequin® car il n'est prescrit qu'aux enfants ayant un poids supérieur ou égal à 10kg et de l'Arsucam® prescrite aux enfants de 1 à 7ans.

II.1.1.3.2. Critères de non inclusion

Les enfants qui répondaient aux critères suivants n'ont pas été inclus :

- présenter un ou des signes de paludisme grave ou compliqué
- présenter une pathologie concomitante sévère ou qui nécessite un suivi médical incompatible avec l'étude,
- avoir une allergie connue à l'un des médicaments de l'étude,
- avoir pris un des médicaments de l'étude dans les 28 jours précédant l'inclusion,
- avoir pris un antipaludique en monothérapie dans la semaine précédant le jour de consultation.

II.1.1.3.3. Critères de retrait

Les enfants qui présentaient les critères suivants pendant l'étude ont été retirés :

- échec thérapeutique clinique et parasitologique,
- absence de clairance parasitaire à J₇,
- réapparition de parasitémie à J₇, J₁₄, et J₂₈,
- apparition de signes de paludisme sévère,
- perte de vue,
- non-respect du protocole d'étude,
- retrait de consentement,
- décision de retrait du malade par le médecin de l'étude

II.1.1.3.4. Calcul de l'échantillon

En se référant à une étude réalisée en 2002 sur l'efficacité de l'artéméther-luméfántrine à J14 qui était de 98.4%, avec une risque d'erreur alpha de 5%, une précision béta de 10% (puissance 90%) et un taux d'échec attendu de 15%, il fallait inclure 50 patients par bras, le nombre de sujets nécessaires était donc de 61 par bras, soit 183 au total.

II.1.1.3.5. Randomisation des patients

Les enfants répondant aux critères d'inclusion ont été affectés à l'un des trois groupes de traitement selon une liste de randomisation informatisée pré-établie à l'aide du logiciel statistique Epi-Info 6.04 fr.

L'étude a été conduite en simple aveugle par rapport au patient et la randomisation a été effectuée par un statisticien qui a été le seul à avoir accès aux données de base. A chaque patient, en fonction de son rang d'inclusion, correspondait une enveloppe fermée et codée avec un numéro de randomisation qui lui attribuait le type de combinaison à recevoir. Le traitement était découvert par l'investigateur au moment de l'administration de la première dose. La posologie des médicaments a été établie en fonction du poids et de l'âge des enfants selon les recommandations du laboratoire pharmaceutique.

II.1.1.6. Déroulement de l'inclusion



Figure 7 : Salle d'attente du service de consultation externe de pédiatrie.

Une Unité de Recherche Clinique sur le Paludisme (URCP) a été mise en place à l'HPM pour l'étude. Elle nous a permis de recevoir les enfants adressés par le service des consultations externes de Pédiatrie. Les inclusions se déroulaient donc de lundi à vendredi. Dès leur arrivée à l'hôpital, les enfants sont pris en charge par les infirmières qui enregistraient le poids et la température dans les carnets de santé (figure 6).

Les enfants qui n'avaient pas de fièvre étaient orientés chez le pédiatre, ceux qui avaient de la fièvre ou une histoire de fièvre étaient orientés à l'URCP pour la réalisation d'une goutte épaisse qui était lue immédiatement. Si la parasitémie était différente de 1000-250.000 trophozoïtes / μ L, les malades consultaient le pédiatre qui prescrivait un traitement antipaludique, par contre si elle était comprise entre 1000 et 250.000 trophozoïtes / μ L, un bref examen clinique était effectué afin de vérifier les critères d'inclusion.

Lorsque les enfants répondaient aux critères d'inclusion ; les parents de ces derniers étaient informés du déroulement du protocole qui leur était expliqué clairement, ceux qui donnaient leur accord signaient le formulaire de consentement éclairé (inclus dans le cahier d'observation, annexe 6).

L'inclusion de l'enfant commençait par un examen clinique complet, effectué par un des médecins investigateurs, et les données consignées sur le cahier d'observation (annexe 6).

Cet examen clinique comprenait :

- l'interrogatoire,
- la prise de température auriculaire,
- la prise du poids,
- l'auscultation,
- un examen cardiovasculaire,
- un examen ORL,
- la recherche d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie [classification Hackett, 1944].

Ensuite, un des techniciens affecté à l'étude effectuait :

- des prélèvements sanguins pour l'hémogramme et les dosages biochimiques,
- des confettis qui étaient conservés dans des sachets plastiques individuels,

Ces confettis étaient réalisés afin de détecter des recrudescences ou des réinfections en cas d'échecs à l'aide de la PCR.

A partir de cet instant, l'enfant était hospitalisé pendant trois jours et le médicament était administré sous contrôle du médecin investigateur.

II.1.2. Méthodes

II.1.2.1.Examens biologiques

II.1.2.1.1.Diagnostic du paludisme

La recherche de *P. falciparum* a été effectuée en utilisant le frottis sanguin et/ou la goutte épaisse pratiquée selon la méthode dite de Lambaréné (Planche T et al, 2001).

Le frottis sanguin

Il a pour intérêt le diagnostic de l'espèce plasmodiale.

Le frottis sanguin a été coloré par le RAL, pour une coloration plus rapide. Sa sensibilité est de 200 trophozoïtes par microlitre de sang (0,004%).

La goutte épaisse (GE)

La méthode dite de Lambaréné consiste à déposer, sur un rectangle de 10mmx18mm, projeté sur la lame, 10µl de sang que l'on étale de façon homogène et séchée avec un sèche cheveux. La coloration est réalisée avec du Giemsa à 20% pendant 15mn. Les GE sont lues au microscope à l'objectif x 100 à immersion. Les formes asexuées de *P. falciparum* sont comptées et la parasitémie calculée selon la formule suivante, en nombre de parasites par microlitre de sang (p/µl).

$$P = Np \times Fc$$

- Np représente le nombre de parasites par champ.
- Fc est un facteur correcteur qui est fonction du microscope et correspond au nombre de champs pour la surface équivalente à 1µl de sang

Une lame a été considérée négative lorsque la lecture de 100 champs ne révélait aucune forme asexuée de *P. falciparum*.

La gamétocytémié a été déterminée de la même manière et exprimée en nombre de gamétocytes par microlitre de sang.

Contrôle de qualité

Périodiquement, 10% des lames étaient systématiquement réexaminées par un microscopiste expérimenté non impliqué dans l'étude. En cas de discordance, une double lecture en aveugle des lames a été effectuée.

II.1.2.1.2. L'hémogramme

- Le taux d'Hb et la formule sanguine ont été mesurés par un automate de type Abx-Cobas.
- L'anémie était définie comme un taux d'hémoglobine < 11g/dl. Les patients anémiques ont été classés en 3 groupes :
 - ✓ absence d'anémie : Hb >= 11g/dl
 - ✓ Anémie légère : Hb de 8 et 10,9 g/dl
 - ✓ Anémie modérée : Hb de 7,9 et 5 g/dl

Les valeurs normales des leucocytes, neutrophiles et lymphocytes sont résumées dans le tableau V :

Tableau V : Valeurs biologiques normales en fonction des tranches d'âge

| | 12-35 mois | 36-72 mois | 73-84 mois |
|-------------|------------|------------|------------|
| Leucocytes | 6000-15000 | 5000-13000 | 4500-11000 |
| PNN | 2110-6750 | 1900-6760 | 1935-6270 |
| Lymphocytes | 2640-8400 | 1900-6760 | 1620-5500 |

PNN = polynucléaires neutrophiles

II.1.2.1.3 Dosage des constantes biochimiques

Les variables suivantes ont été dosées à l'aide d'un spectrophotomètre Cobas integra 400 Automate :

- ✓ Aspartate Amino Transférase (ASAT) ; avec pour valeur normale 10-40UI/dL
- ✓ Alanine Amino Transférase (ALAT) ; avec pour valeur normale 10-30UI/dL
- ✓ Créatinine, avec pour valeur normale 0.1-1.2mg/dL
- ✓ Bilirubine totale, avec pour valeur normale 0.6-1.5mg/dL

II.1.2.2. Prise en charge des malades

La prise en charge était gratuite. Les enfants étaient hospitalisés avec leurs parents dans une chambre aménagée spécialement pendant les 3 jours de traitement. Les lits étaient recouverts de moustiquaires imprégnées. Un examen clinique journalier pendant l'hospitalisation ainsi que l'administration du traitement ont été effectués par un des investigateurs.

II.1.2.2.1 Randomisation et mode d'administration des médicaments

Toutes les doses ont été administrées en fonction du poids de l'enfant, l'ordre de randomisation et selon les recommandations du fabricant par un des investigateurs de l'étude. Les comprimés ont été pris avec 1/4 de verre d'eau, de lait ou de jus de fruit. Quand les enfants avaient des difficultés à les avaler, ils étaient dissous et mélangés à du yaourt.

En cas de vomissement dans les 30 minutes suivant la prise du médicament, une seconde dose complète était administrée. Si les vomissements survenaient entre 30 et 60 minutes après ingestion, la moitié de la dose était administrée. Si le volontaire vomissait de nouveau, il était retiré de l'étude et recevait un autre antipaludique.

Les traitements étaient administrés 1 fois par jour, 3 jours de suite à la même posologie :

- -

- Arsucam® 50/153 (de 1 à 7 ans): 1 cp d'artésunate et 1 cp d'amodiaquine
- Artequin® 300/375 : - de 10 à 14 kg : 1/2cp d'artésunate+1/2 cp de méfloquine /jour
-> 14 kg : 1 cp d'artésunate+1 cp de méfloquine /jour
- Coartem® 20/120 : - 10 à 14 kg : 1 cp 2 fois/jour
- 15 à 24 kg : 2 cp x 2 fois/jour

II.1.2.2.2. Traitements adjuvants

- La fièvre a été traitée par du paracétamol à la dose de 15mg/kg lorsque la température de l'enfant était supérieure à 38,5°C afin d'éviter la survenue de convulsions hyperpyrétiques.

- Du Vogalène® 0,1% à 5mg/kg était administré chez les enfants présentant des épisodes de vomissements.

- L'anémie modérée : une thérapie martiale a été systématiquement prescrite à J₂₈ lorsque l'enfant avait un taux d'hémoglobine < 8g/dl.

II.1.2.2.3. Le suivi des patients

L'examen clinique et la recherche d'hématozoaires étaient pratiqués à intervalles de 24 heures pendant les trois jours d'hospitalisation (de J₀ à J₃). Le suivi était passif (Tableau VI). Il était demandé aux parents ou tuteurs de ramener les enfants à J₇, J₁₄ et J₂₈ où un examen clinique, la recherche des événements indésirables apparus (interrogatoire et examen physique) et une GE étaient systématiquement réalisés.

Les constantes de l'hémodiagramme et les dosages biochimiques étaient répétés à J₇ et J₂₈.

Les confettis étaient à nouveau pratiqués à J₂₈.

Les parents étaient exhortés à ramener les enfants qui faisaient de la fièvre entre les jours de rendez-vous prévus.

Tableau VI : Plan de l'étude

| Jours d'étude | J₀ | J₁ | J₂ | J₃ | J₇ | J₁₄ | J₂₈ |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Consentement éclairé | x | | | | | | |
| Inclusion : Nom/Âge/Poids/Taille/sexe/ Antécédents médicaux | x | | | | | | |
| Examen clinique | x | x | x | x | x | x | x |
| Traitement Arsucam®/Coartem®/Artequin® | x | x | x | | | | |
| Traitements adjuvants | x | x | x | x | x | x | x |
| Examen parasitologique | x | x | x | x | x | x | x |
| Confettis pour PCR* | x | | | | | | x |
| Paramètres hématologiques | x | | | | x | | x |
| Paramètres biochimiques | x | | | | x | | x |

*ou à toute autre date lors d'échec thérapeutique

II.1.2.3. Principaux critères d'évaluation de l'efficacité thérapeutique

Le protocole OMS d'évaluation de l'efficacité thérapeutique a été utilisé, avec une surveillance clinique et biologique prolongée à J₂₈ pour obtenir une meilleure estimation des échecs thérapeutiques.

La réponse au traitement a été classée en ETP, ETT (ETC et EPT) et RCPA.

Le principal critère d'efficacité a été la proportion d'enfants guéris à J₁₄ et J₂₈.

Les critères secondaires d'évaluation dans les trois groupes de traitement ont été :

- temps de clairance parasitaire
- temps de clairance de la fièvre

- -

- densité gaméocytaire
- évolution du portage de gaméocytes
- impact sur le taux d'hémoglobine
- évolution de la splénomégalie
- tolérance clinique et biologique

II.1.2.4. Recueil des données

Toutes les données cliniques et biologiques ont été reportées à chaque visite dans un cahier d'observation individuel appelé fiche de recueil des données (Annexe 6).

II.1.2.5. Méthodes statistiques

Elle a été faite grâce aux logiciels Epi-info 2000 et Excel. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test du Khi-2. Les variables quantitatives ont été comparées en utilisant les tests de Mann-Whitney, de Kruskal-Wallis et de Wilcoxon. Les variables d'intérêt ont été comparées par une analyse en intention de traitement.

Les réponses thérapeutiques ont été analysées en per-protocole.

Un résultat a été considéré significatif, lorsque la valeur de P était inférieure à 0.05.

II.1.2.6. Considérations éthiques

Une autorisation a été obtenue auprès du directeur de l'HPM pour la réalisation du protocole. Les personnes responsables des enfants ont été informées de tous les aspects de l'étude. La participation à l'étude a été entièrement volontaire. Une fiche de consentement éclairé a été présentée par l'équipe de recherche aux parents ou aux tuteurs qui l'ont signée après acceptation. Pour les sujets incapables de lire la langue française, une traduction du contenu de la fiche de consentement a été faite en présence d'un témoin.

Le nom du malade était reporté sur la fiche de recueil des données mais seul le numéro de randomisation apparaissait sur les échantillons sanguins.

II 2. Résultats

II.2.1. Caractéristiques générales de la population des enfants fébriles

II.2.1.1 Données démographiques

II.2.1.1.1. Répartition selon le genre

De juin 2004 à août 2005, 2309 enfants ont consulté pour fièvre ou épisodes de fièvre dans les 24 heures précédant le jour de la consultation. Les garçons représentaient plus de la moitié de la population (n= 1229 ; 53.2 %).

II.2.1.1.2. Répartition selon l'âge

L'âge variait de 2 semaines à 10 ans. Les enfants de moins de 47 mois représentaient 71.7 % de la population examinée. (Tableau VII, Figure 8).

Tableau VII : Répartition de l'ensemble de la population selon l'âge

| Age (mois) | N | % |
|--------------|-------------|------------|
| < 12 | 595 | 25.8 |
| [12-23] | 507 | 21.9 |
| [24-35] | 301 | 13.1 |
| [36-47] | 253 | 10.9 |
| [48-59] | 177 | 7.7 |
| [60-71] | 120 | 5.2 |
| [72-84] | 183 | 7.9 |
| ≥ 85 | 173 | 7.5 |
| Total | 2309 | 100 |

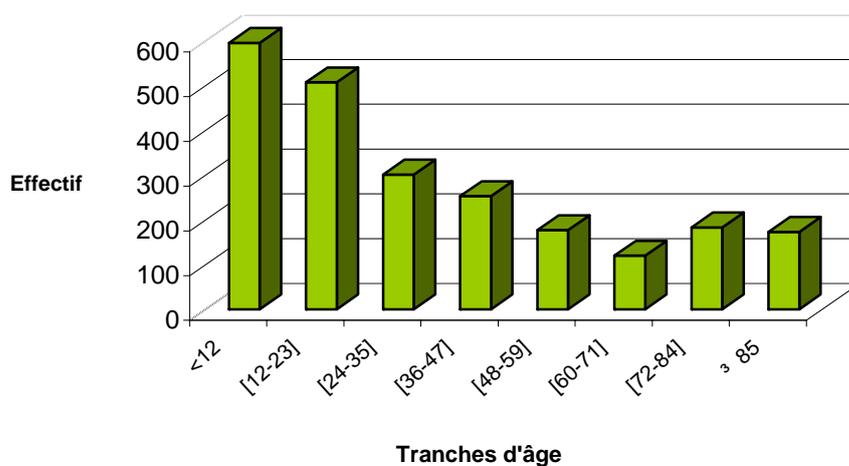


Figure 8 : Répartition de l'ensemble de la population selon l'âge.

II.2.2. Répartition du paludisme selon les tranches d'âge.

Sur les 2309 enfants examinés, 833 (36.1 %) avaient une goutte épaisse positive, parmi lesquels 74 % avaient moins de 5 ans. Dans la tranche d'âge de 12 à 23 mois, 20,8% des enfants étaient infectés (Tableau VIII).

Tableau VIII: Répartition du paludisme dans l'ensemble de la population

| | Effectif | Pourcentage |
|--------------|------------|-------------|
| <12 | 138 | 16.7 |
| [12-23] | 173 | 20.8 |
| [24-35] | 132 | 15.8 |
| [36-47] | 92 | 11 |
| [48-59] | 81 | 9.7 |
| [60-71] | 54 | 6.5 |
| [72-84] | 81 | 9.7 |
| ≥ 85 | 82 | 9.8 |
| Total | 833 | 100 |

II.2.3. Caractéristiques générales de la population d'étude

Au départ, 131 enfants ont été inclus et répartis par randomisation dans les trois groupes de traitement. Après un audit interne, quatre patients ont été exclus pour violation de protocole: seuls les résultats de 127 enfants ont été considérés dans l'analyse.

II.2.3.1. Données démographiques

II.2.3.1.1. Répartition selon l'âge

Les enfants inclus dans l'étude étaient âgés de 12 à 84 mois. Près de 90% de l'effectif avait moins de 5 ans, plus du tiers avait de 24 à 35 mois (Tableau VIX).

Tableau VIX : Répartition de la population de l'étude selon l'âge

| Age (mois) | Effectif | % |
|--------------|------------|------------|
| [12-23] | 24 | 18.9 |
| [24-35] | 45 | 35.4 |
| [36-47] | 20 | 15.7 |
| [48-59] | 24 | 18.9 |
| [60-71] | 6 | 4.7 |
| [72-84] | 8 | 6.4 |
| Total | 127 | 100 |

II.2.3.1.2. Répartition selon le genre

Le genre masculin représentait 58.3 % (n = 74) de notre effectif, le sex- ratio était de 1.4.

II.2.3.1.3. Répartition par groupe de traitement selon le genre et l'âge

Parmi les 127 enfants inclus, 48 ont été traités par Arsucam®, (ARS), 40 par Artequin® (ART) et 39 ont reçu du Coartem® (COA).

La répartition de la population d'étude en fonction du genre et par groupe de traitement était homogène (Tableau X, figure 9).

Tableau X : Répartition de la population d'étude par protocole selon le genre et l'âge

| | ARS (48) | ART (40) | COA (39) | <i>P</i> |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| Genre | | | | 0.8 |
| Féminin (%) | 20 (41.7) | 18 (45) | 15 (38.5) | |
| Masculin (%) | 28 (58.3) | 22 (55) | 24 (61.5) | |
| Age (mois) | | | | 0.4 |
| Moyenne | 40.6 | 36.1 | 35.7 | |
| Ecart- type | 18.4 | 15.4 | 16.7 | |

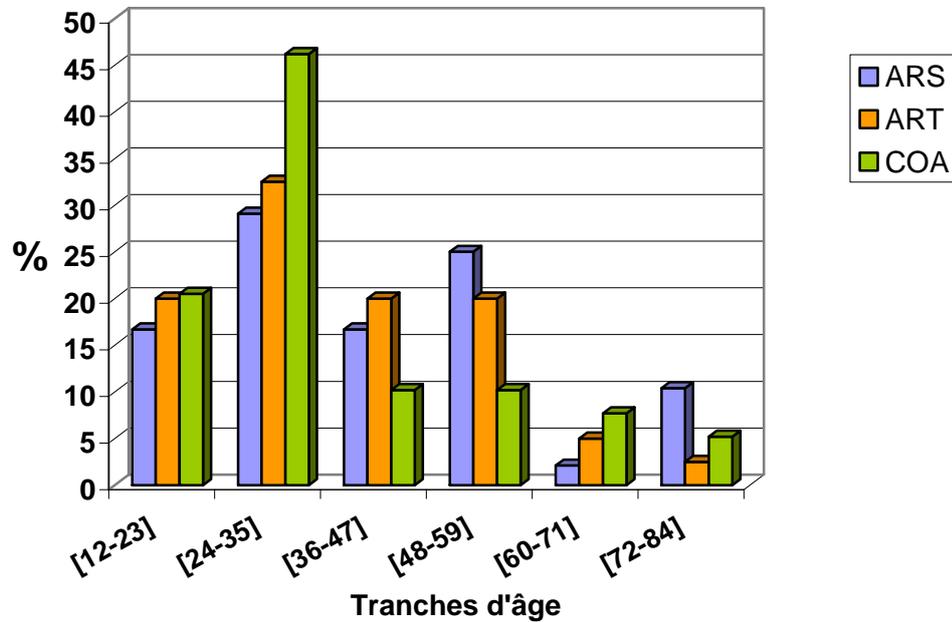


Figure 9 : Répartition de la population d'étude par tranche d'âge et par protocole.

II.2.3.2. Données cliniques à l'inclusion

Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés à l'inclusion étaient, par ordre de fréquence, la fièvre (90.6%), l'asthénie (75.6%), l'anorexie (66.1 %), la pâleur des muqueuses (44.1%), les vomissements (39%) et les douleurs abdominales (37%), sans différence significative entre les trois groupes de traitement (Tableau XI).

Les convulsions nous ont été rapportées. Elles n'ont pas été observées au cours de l'étude

Tableau XI : Caractéristiques cliniques à l'inclusion

| | Patients | | Groupes de traitement | | | | | | |
|----------------------|----------|-------|-----------------------|-------|-----------|-------|----------|-------|------|
| | | | Arsucam® | | Artequin® | | Coartem® | | P |
| | N | % | n | % | n | % | n | % | |
| Total | 127 | 100.0 | 48 | 100.0 | 40 | 100.0 | 39 | 100.0 | |
| Fièvre | 115 | 90.6 | 45 | 93.8 | 36 | 90.0 | 34 | 87.2 | 0.7 |
| Céphalées | 32 | 25.2 | 13 | 27.1 | 9 | 22.5 | 10 | 25.6 | 0.9 |
| Toux | 62 | 48.8 | 24 | 50.0 | 20 | 50.0 | 18 | 46.2 | 0.9 |
| Dyspnée | 1 | 0.8 | 1 | 2.1 | , | , | , | , | - |
| Arthralgie | 6 | 4.7 | , | , | 4 | 10.0 | 2 | 5.1 | 0.08 |
| Frissons | 21 | 16.5 | 12 | 25.0 | 6 | 15.0 | 3 | 7.7 | 0.09 |
| Vomissements | 50 | 39.4 | 19 | 39.6 | 20 | 50.0 | 11 | 28.2 | 0.5 |
| Diarrhée | 11 | 8.7 | 3 | 6.3 | 5 | 12.5 | 3 | 7.7 | 0.2 |
| Asthénie | 96 | 75.6 | 34 | 70.8 | 34 | 85.0 | 28 | 71.8 | 0.3 |
| Anorexie | 84 | 66.1 | 28 | 58.3 | 31 | 77.5 | 25 | 64.1 | 0.2 |
| Douleurs abdominales | 47 | 37.0 | 20 | 41.7 | 15 | 37.5 | 12 | 30.8 | 0.9 |
| Eruption cutanée | 6 | 4.7 | 2 | 4.2 | 3 | 7.5 | 1 | 2.6 | 0.6 |
| Pâleur des muqueuses | 56 | 44.1 | 19 | 39.6 | 22 | 55.0 | 15 | 38.5 | 0.6 |
| Ictère | 7 | 5.5 | 2 | 4.2 | 2 | 5.0 | 3 | 7.7 | 0.7 |
| Prurit | 4 | 3.1 | 1 | 2.1 | 3 | 7.5 | , | , | 0.1 |
| Convulsions | 3 | 2.4 | 1 | 2.1 | 1 | 2.5 | 1 | 2.6 | - |

II.2.3. Données biologiques à l'inclusion

En dehors de la parasitémie ($p=0,006$), nous n'avons observé aucune autre différence significative concernant les données biologiques à l'inclusion entre les trois groupes de traitement. La comparaison des moyennes des différentes constantes entre les trois bras a été faite à l'aide du test de Wilcoxon.

Tableau XII : caractéristiques biologiques à l'inclusion

| | ARS N=48 | ART N= 40 | COA N= 39 | P |
|---|----------------------|----------------------|--------------------|-------|
| Parasitémie (/μl) | | | | 0,006 |
| Médiane | 34800 [12600- 95850] | 59400 [14400-164400] | 15600 [8400-33000] | |
| Gamétocytémie (%) | 4 ± 8,3 | 2 ± 5 | 3 ± 7,7 | |
| Hémoglobine (g/dl) | | | | 0,5 |
| Moyenne (géom) | 8,55 ± 1,6 | 8,2 ± 1,4 | 8,6 ± 1,5 | |
| Hématocrite (%) | | | | 0,7 |
| Moyenne (géom) | 27,5 ± 4,7 | 26,7 ± 4,7 | 27,5 ± 4,7 | |
| Plaquettes | | | | 0,3 |
| Moyenne (géom) | 155370 ± 74400 | 183620 ± 9140 | 157900 ± 7130 | |
| Leucocytes | | | | 0,4 |
| Moyenne (géom) | 8770 ± 5000 | 9000 ± 3000 | 9200 ± 4400 | |
| Globules rouges (10⁶) | | | | 0,7 |
| Moyenne (géom) | 3,9 ± 0,6 | 3,9 ± 0,8 | 4,0 ± 0,7 | |
| VGM (/μ³) | | | | 0,5 |
| Moyenne (géom) | 69,5 ± 4,5 | 67,9 ± 6,0 | 68,9 ± 5,6 | |
| TCMH (pg) | | | | 0,2 |
| Moyenne (géom) | 21,6 ± 1,9 | 20,8 ± 2,3 | 21,6 ± 2,4 | |
| CCMH (g/dl) | | | | 0,3 |
| Moyenne (géom) | 31,1 ± 1,8 | 30,7 ± 1,8 | 31,3 ± 2,0 | |
| Neutrophiles (/ul) | | | | 0,8 |
| Moyenne (géom) | 5465 ± 5049 | 5142 ± 2652 | 5443 ± 4059 | |
| Lymphocytes (/ul) | | | | 0,1 |
| Moyenne (géom) | 2919 ± 1439 | 3928 ± 2285 | 3550 ± 1690 | |
| Créatinémie (μmol/l) | | | | 0,7 |
| Moyenne (géom) | 35,8 ± 16,6 | 32,4 ± 14,3 | 32,0 ± 16,4 | |
| Bilirubine totale (mg/l) | | | | 0,8 |
| Moyenne (géom) | 10,0 ± 7,1 | 9,7 ± 8,7 | 8,9 ± 6,2 | |
| ASAT (UI/l) | | | | 0,2 |
| Moyenne (géom) | 33,1 ± 42,4 | 32,5 ± 28,0 | 37,4 ± 46,5 | |
| ALAT (UI/L) | | | | 0,4 |
| Moyenne (géom) | 19,3 ± 28,8 | 16,8 ± 25,0 | 20,0 ± 25,1 | |

II.2.4. Suivi des patients

Au cours du suivi, 42 patients ont été perdus de vue, soit 33 % de notre effectif de départ : un à J₂, un à J₃, 7 à J₇, 15 à J₁₄ et 18 à J₂₈. La répartition du nombre de patients vus à chaque visite est reportée dans le tableau XIII. Le nombre de perdus de vue ne différait pas entre les trois groupes de traitement.

Tableau XIII : Nombre de patients venus à chaque visite

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| ARS | 48 | 48 | 48 | 44 | 40 | 35 | |
| ART | 40 | 40 | 39 | 38 | | 37 | 31 |
| COA | 39 | 39 | 39 | 37 | | 32 | 25 |
| Total | 127 | 127 | 126 | 125 | 118 | 103 | 85 |

II.2.4.1. Evolution de la température au cours du suivi

Le jour de la consultation, plus de 77 % des enfants avaient une température $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$.

Les températures moyennes étaient supérieures ou égales à 38.5°C à l'inclusion et 24 heures après le début du traitement, elles étaient inférieures à 37°C dans les groupes de patients traités par Artequin® et Coartem®. Chez les patients traités par Arsucam®, elles n'ont pas varié entre J₀ et J₁ et ont baissé jusqu'à 36.7°C à J₃. Au cours des visites suivantes, les températures moyennes sont restées normales. (Tableau XIV, Figure 10).

Tableau XIV : Evolution de la température

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| ARS | 38.7 | 38.6 | 36.7 | 36.7 | 36.9 | 37 | 36.8 |
| ART | 38.8 | 36.7 | 36.7 | 36.7 | 36.9 | 36.9 | 37 |
| COA | 38.5 | 36.8 | 36.7 | 36.8 | 36.9 | 36.9 | 36.9 |

La clairance de la fièvre a été obtenue à J₁ chez 89.6% des patients du groupe ARS, 87.5% des patients du groupe ART et 92.3% des patients du groupe COA. A J₃, la proportion de

patients apyrétiques étaient respectivement dans ces 3 groupes de 95.8%, 97.4% et de 97.4% (figure 10).

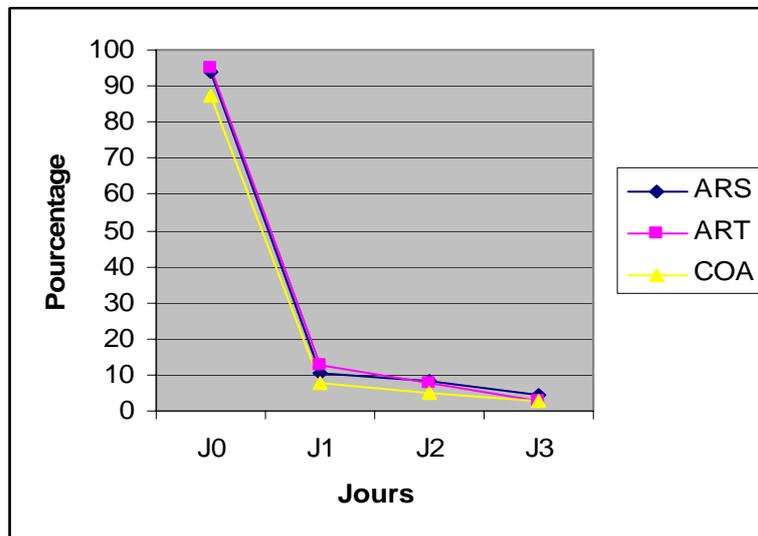


Figure 10 : Evolution de la proportion d'enfants apyrétiques au cours du suivi.

II.2.4.2. Evolution de la parasitémie au cours du suivi

II.2.4.2.1. Clairance parasitaire

Vingt-quatre heures après le début du traitement, on note une baisse significative des moyennes des parasitémies dans les trois groupes de traitement. La parasitémie moyenne était significativement plus élevée à l'inclusion dans le groupe ART ($P=0.006$). Elle a diminué 175 fois dans ce groupe à J₁, et respectivement de 18 et 15 fois dans les groupes ARS et COA. A J₂ après le début du traitement, la parasitémie était nulle dans le groupe ART et à J₃ dans les trois groupes de traitement (Tableau XV).

Tableau XV : Evolution de la parasitémie

| Groupe de traitement | Parasitémie moyenne (moyenne géométrique) | | | |
|----------------------|---|----------------|----------------|----------------|
| | (P/ μ l) | | | |
| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ |
| Arsucam® | 60814 | 3390 | 60 | 0 |
| Artequin® | 95780 | 547 | 0 | 0 |
| Coartem® | 37388 | 2061 | 1 | 0 |

II.2.4.2.2. Evolution de la proportion de porteurs d'hématozoaires au cours du suivi.

Environ un tiers des enfants n'a plus de parasites à J₁ et à J₂, 100% des enfants traités par ART sont guéris parasitologiquement. A J₃, aucun parasite n'a été détecté chez les patients inclus dans les trois groupes de traitement (Tableau XVI).

TableauXVI : Proportion d'enfants porteurs de parasites au cours du suivi

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| ARS | 100 | 70,8 | 8,3 | 0 | 0 | 0 | 2,9 |
| ART | 100 | 77,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COA | 100 | 71,8 | 10,5 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A partir de J₃, aucun des enfants inclus n'avait d'infection à *P. falciparum* Dans les groupes ART et COA. A J₂₈, un patient ayant reçu de l'Arsucam® a eu une goutte épaisse positive avec une parasitémie de 15000/ μ l.

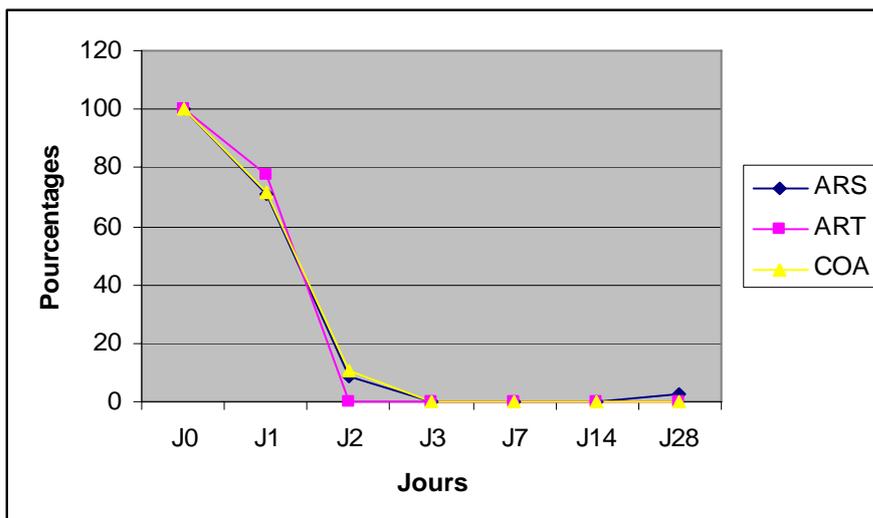


Figure 11 : Evolution de la proportion d'enfants parasités au cours du suivi

II.2.4.2.3. Taux de réduction parasitaire

Le taux de réduction parasitaire était >94% dans les trois groupes de traitement. Cependant à J₁ il était de 99.4% dans le groupe ART (Tableau XVII).

Tableau XVII: Taux de réduction parasitaire (%)

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|
| ARS | 0 | 94.4 | 99.9 | 100 |
| ART | 0 | 99.4 | 100 | 100 |
| COA | 0 | 94.5 | 99.1 | 100 |

II.2.4.3. Evolution de la gamétocytémie au cours du suivi

II.2.4.3.1. Evolution de la proportion de porteurs de gamétocytes

La proportion de porteurs de gamétocytes à l'inclusion était inférieure à 10% et comparable dans les 3 groupes.

- Dans le groupe Arsucam[®], elle a augmenté de 8,3% à J₀ à 10,4% dès J₁ et à J₇ (11,4%) où elle était significativement plus élevée que dans les autres groupes de traitement : 0% et 2.7% respectivement pour ART et COA ($p=0.04$). A J₂₈ il n'y a plus de porteurs de gamétocytes.

- -

- Dans le groupe de patients traités par ART, la proportion de porteurs de gamétocytes a peu varié de J₀ à J₂. A partir de J₇, aucun gamétocyte n'a été mis en évidence.

- Dans le groupe COA, parmi les 3 patients porteurs de gamétocytes à l'inclusion, un seul l'est resté jusqu'à J₃, un autre avait des gamétocytes à J₇ et un autre est redevenu positif à J₂₈ (Tableau XVIII, figure 12).

Tableau XVIII : Proportion de porteurs de gamétocytes

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| ARS | 8.3 | 10.4 | 10.4 | 10.4 | 11.4 | 5 | 0 |
| ART | 5 | 7.5 | 5.1 | 7.7 | 0 | 0 | 0 |
| COA | 7.7 | 5.1 | 2.6 | 2.6 | 2.7 | 0 | 4 |

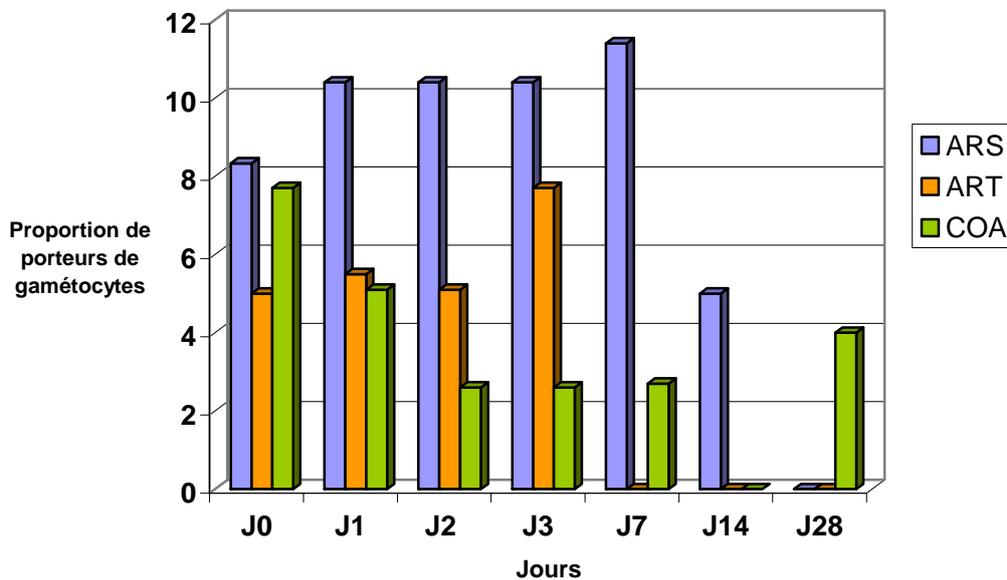


Figure 12 : Evolution de la proportion de porteurs de gamétocytes au cours du suivi.

II.2.4.3.2. Evolution de la gamétocytémie moyenne

La gamétoctémie moyenne a diminué de J₀ à J₁ dans toute la population. A J₇, elle était significativement plus élevée dans le groupe ARS ($p=0.04$)

Malgré l'absence de différence significative, les gamétoctémies moyennes étaient en générales plus basses dans le groupe ART de J₀ à J₇ (Tableau XVIII) .

Tableau XVIII: Evolution de la gamétoctémie moyenne au cours du suivi

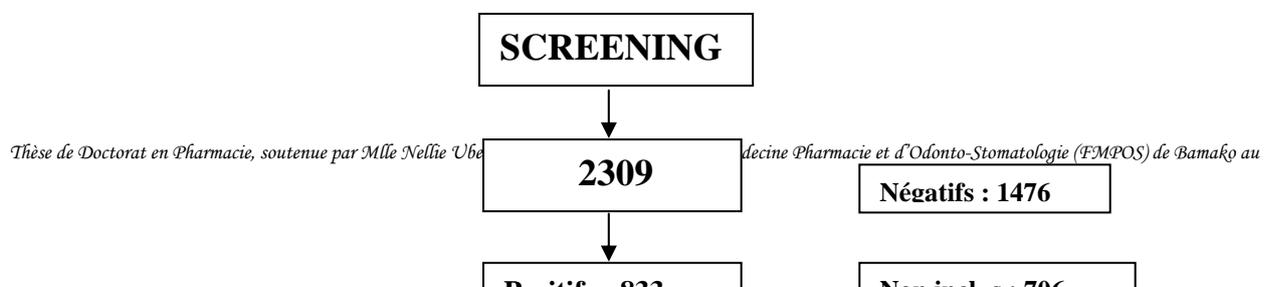
| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| ARS | 2860.5 | 709.2 | 668.4 | 547.2 | 32.4 | 15 | 0 |
| ART | 147 | 19 | 6 | 26.3 | 0 | 0 | 0 |
| COA | 406 | 165 | 30 | 12 | 12 | 0 | 10 |
| p | 0,2 | 0,2 | 0,4 | 0,3 | ~ | ~ | ~ |

II.2.5. Classification des réponses thérapeutiques

La population d'enfants analysable pour la classification des réponses thérapeutiques comprenait uniquement ceux vus jusqu'à J₂₈ (analyse en per protocole). Ils étaient répartis comme suit :

- groupe ARS : 35 enfants
- groupe ART : 25 enfants
- groupe COA : 25 enfants

La figure 12 représente le profil de l'étude



- -

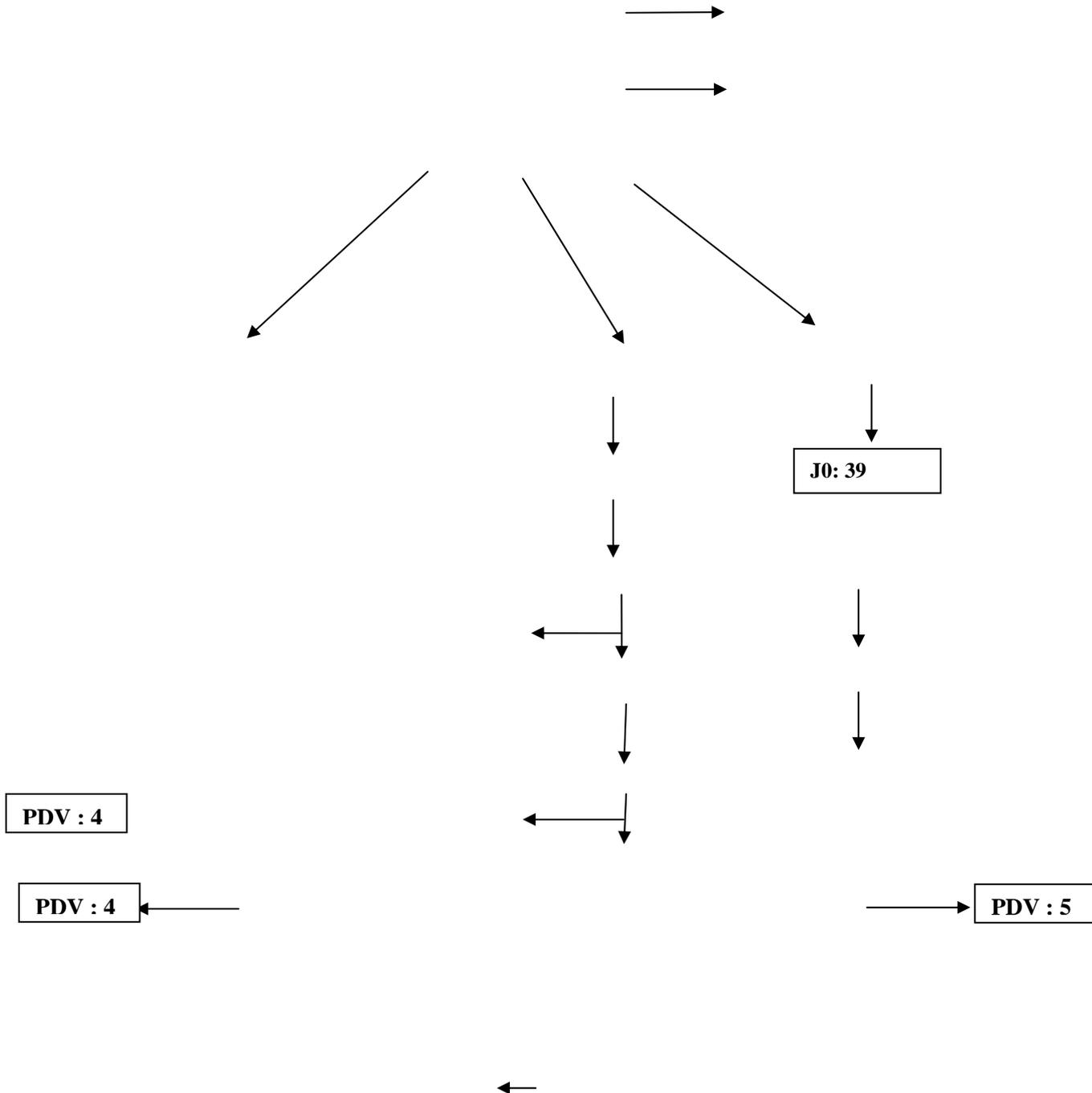


Figure 13 : Profil de l'étude

La RCPA était de 100 % pour l'Artequin® et le Coartem®. Il n'y a pas eu d'ETP. Un seul patient a eu une goutte épaisse positive à J₂₈, il appartenait au groupe d'enfants traités par Arsucam®. Il a été considéré provisoirement comme ETT réduisant donc la RCPA dans ce groupe à 97.1% (Tableau XX).

Tableau XX : Réponses thérapeutiques

| | ARS | ART | COA |
|-----------------------|-----------|----------|----------|
| RCPA _n (%) | 34 (97.1) | 25 (100) | 25 (100) |
| ETP _n (%) | 0 | 0 | 0 |
| ECT _n (%) | 1(2.9) | 0 | 0 |
| EPT _n (%) | 0 | 0 | 0 |

II.2.6. Etude de la tolérance clinique et biologique

II.2.6.1. Evolution des paramètres cliniques au cours du suivi

II.2.6.1.1. Evolution de l'asthénie au cours du suivi

La proportion de patients asthéniques a diminué significativement entre l'inclusion et le dernier jour de suivi dans les trois groupes (Tableau XXI)

A J₃, il y avait significativement plus de patients asthéniques dans le groupe ARS ($p = 0.001$).

Tableau XXI : Evolution de l'asthénie au cours du suivi

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ | P |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|---|
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|---|

| | | | | | | | | |
|----------------------|-----------|-----------|----------|-----------|---------|-------|---|---------|
| ARS _n (%) | 34 (70.8) | 17 (39.4) | 12 (25) | 11 (22.9) | 3 (6.8) | 2 (5) | 0 | <0.0001 |
| ART _n (%) | 34 (85) | 9 (22.5) | 3 (7.7) | 0 | 1 (2.7) | 0 | 0 | <0.0001 |
| COA _n (%) | 28 (71.8) | 10 (25.6) | 6 (16.2) | 2 (5.9) | 0 | 0 | 0 | <0.0001 |
| <i>P</i> | 0.2 | 0.3 | 0.1 | 0.001 | 0.2 | - | - | - |

II.2.6.1.2. Les signes digestifs

Ils étaient fréquents chez les patients à l'inclusion : les douleurs abdominales et les vomissements prédominaient.

Les douleurs abdominales

La proportion des patients ayant des douleurs abdominales a significativement diminué au cours du suivi dans toute la population analysée (Tableau XXII).

Elles sont apparues à J₁ chez 5 patients dont 3 étaient sous ARS et 2 sous ART.

A J₂, aucun patient ne s'est plaint de douleurs abdominales.

A J₃ tous les patients se plaignant de douleurs abdominales les avaient à l'inclusion ou à J₁ à l'exception de deux patients traités par ARS. Elles étaient plus fréquentes à J₃ dans le groupe ARS ($p = 0.04$).

Tableau XXII : Proportion d'enfants avec des douleurs abdominales au cours du suivi

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ | <i>P</i> |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------|
| ARS _n (%) | 20 (47.1) | 8 (16.7) | 0 | 9 (18.8) | 0 | 1 (1.25) | 0 | <0.0001 |
| ART _n (%) | 15 (37.5) | 5 (12.5) | 0 | 3 (7.9) | 1 (2.7) | 1 (3.2) | 0 | <0.0001 |
| COA _n (%) | 12 (30.8) | 2 (5.1) | 0 | 1 (2.6) | 2 (5.6) | 1 (3.1) | 0 | <0.0001 |
| <i>P</i> | 0.6 | 0.2 | - | 0.04 | 0.3 | 0.9 | - | - |

Les vomissements

La proportion de patients ayant eu des épisodes de vomissements a significativement diminué au cours du suivi dans toute la population analysée (Tableau XXIII).

Plus de 90% des enfants ayant des vomissements à l'inclusion, n'en avaient plus 24 heures après le début du traitement. En effet, sur les 9 enfants ayant vomi à J₁, le premier épisode de vomissements était apparu chez 4 d'entre eux : 2 étaient sous Arsucam®, un sous Artequin® et un sous Coartem®. A J₃, les vomissements sont aussi apparus pour la première fois chez un patient traité par ARS

Tableau XXIII: Proportion d'enfants avec des épisodes de vomissements au cours du suivi

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ | P |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------|
| ARS _n (%) | 19(39.6) | 4(8.3) | 2(4.2) | 2(4.2) | 0 | 0 | 0 | <0.0001 |
| ART _n (%) | 20(50) | 3(7.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | <0.0001 |
| COA _n (%) | 11(28.2) | 2(5.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | <0.0001 |
| P | 0.1 | 0.8 | - | - | - | - | - | - |

II.2.6.1.3. Les signes cutanéomuqueux

La pâleur

Plus de 25% des enfants sont restés pâles jusqu'à J₁₄. Bien que ceux du groupe ART aient semblé être les plus concernés, la différence entre les 3 groupes n'était pas significative.

A J₂₈, la pâleur a persisté chez un enfant traité par le Coartem® (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Proportion d'enfants avec une pâleur au cours du suivi

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ | P |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------|
| ARS _n (%) | 19(39.6) | 14(29.2) | 12(25) | 10(20.8) | 8(18.2) | 1(2.5) | 0 | <0.0001 |

| | | | | | | | | |
|----------------------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|------|---------|
| ART _n (%) | 22(55) | 17(42.5) | 9(23.1) | 11(28.9) | 11(29.7) | 4(18.9) | 0 | <0.0001 |
| COA _n (%) | 15(38.5) | 10(25.6) | 7(18.9) | 7(18.4) | 6(16.7) | 2(6.2) | 1(4) | 0.006 |
| <i>P</i> | 0.2 | 0.2 | 0.8 | 0.5 | 0.3 | 0.2 | - | - |

Le prurit

Très peu d'enfants se sont plaint de prurit au cours du suivi (Tableau XXV).

Il est apparu chez 3 enfants à J₁ (un sous Artequin® et 2 sous Arsucam®), chez 3 enfants à J₂ (2 sous Coartem® et un sous Artequin®) et à J₃, chez un enfant traité par Arsucam®.

Les autres enfants se plaignant de prurit au cours de chaque visite avaient des lésions cutanées associées

Tableau XXV : Proportion d'enfants se plaignant de prurit au cours du suivi

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ | <i>P</i> |
|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------|
| ARS(%) | 1(2.1) | 2(4.2) | 1(2.1) | 2(4.2) | 0 | 1(2.5) | 2(5.7) | 0.8 |
| ART(%) | 3(7.5) | 4(10) | 2(5.1) | 2(5.3) | 2(5.4) | 2(6.5) | 2(8.3) | 0.9 |
| COA(%) | 0 | 0 | 2(5.4) | 1(2.6) | 0 | 0 | 1(4) | - |
| <i>P</i> | 0.1 | 0.1 | 0.7 | 0.8 | 0.1 | 0.3 | 0.8 | - |

Les éruptions cutanées

Elles sont apparues significativement plus fréquemment chez les patients du groupe ART (Tableau XXVI) pendant le traitement. Dans ce groupe, elles sont nouvellement apparues chez 2 patients à J₂, chez 1 patient à J₃ et

Tableau XXVI : Proportion d'enfants ayant une éruption cutanée au cours du suivi

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ | <i>P</i> |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------|
| ARS _n (%) | 2(4.2) | 0 | 0 | 0 | 3(6.8) | 2(5) | 2(5.7) | 0.2 |
| ART _n (%) | 3(7.5) | 4(10) | 4(10.3) | 4(10.5) | 5(13.5) | 1(3.2) | 1(4.2) | 0.7 |

| | | | | | | | | |
|----------------------|--------|------|--------|--------|--------|-----|------|---|
| COA _n (%) | 1(2.6) | 0 | 1(2.1) | 1(2.6) | 1(2.8) | 0 | 1(4) | - |
| <i>P</i> | 0.6 | 0.01 | 0.04 | 0.04 | 0.2 | 0.4 | 0.9 | - |

II.2.6.1.4. La splénomégalie

A l'inclusion 23.6% (n = 30) avaient une splénomégalie. La proportion d'enfants ayant une splénomégalie a diminué progressivement au cours du suivi dans les groupes ARS et COA et n'a pas significativement varié de J0 à J28 chez ceux du groupe ART (Tableau XXVII).

Tableau XXVII: Evolution de la splénomégalie au cours du suivi

| | J ₀ | J ₁ | J ₂ | J ₃ | J ₇ | J ₁₄ | J ₂₈ | <i>P</i> |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------|
| ARS _n (%) | 13(21.7) | 9(18.4) | 7(14.6) | 4(8.2) | 2(4.5) | 1(2.5) | 0 | 0.0004 |
| ART _n (%) | 8(20) | 4(10) | 4(10.2) | 4(10.2) | 4(10.8) | 4(12.9) | 0 | 0.4 |
| COA _n (%) | 9(23.1) | 11(28.2) | 5(13.1) | 4(10.2) | 4(10.8) | 0 | 1(4) | 0.007 |
| <i>P</i> | 0.8 | 0.2 | 0.6 | 0.7 | 0.09 | - | - | - |

II.2.6.1.5. Récapitulatif des événements indésirables (EI) apparus au cours du suivi

Les EI sont représentés par ordre d'importance (Figure 8) par :

- Les douleurs abdominales (n = 24, 13 pour ARS, 4 pour ART et 7 pour COA)
- Le prurit (n = 7, 3 pour ARS, 2 pour ART et 2 pour COA)
- Les éruptions cutanées (n = 6, 3 pour ARS, 2 pour ART et 1 pour COA)
- Les vomissements (n = 5, 3 pour ARS et 1 pour ART et COA)

- -

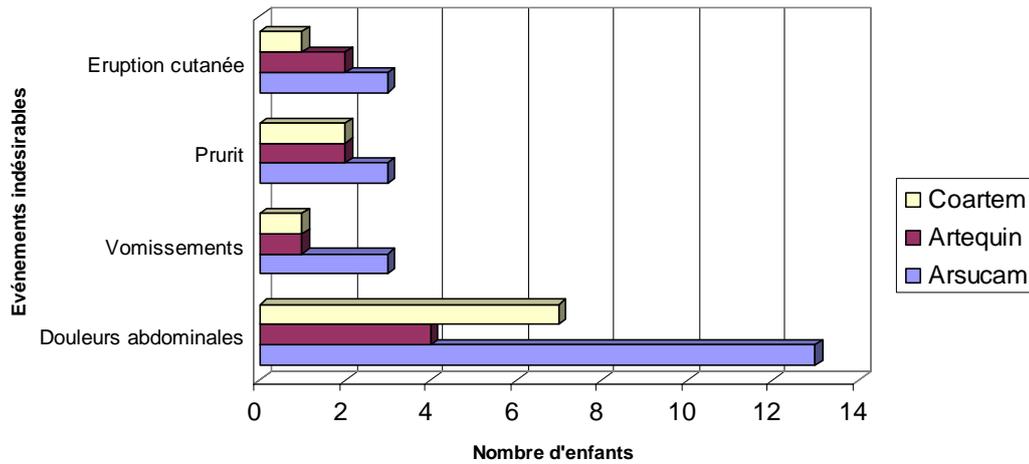


Figure 14 : Événements indésirables

I.2.6.2. Evolution des paramètres biologiques au cours du suivi

II.2.6.2.1. Evolution du taux d'hémoglobine

Taux moyen d'hémoglobine

Le taux moyen d'hémoglobine est resté inférieur à 11g/dL pendant toute l'étude. Il était plus bas, à la limite de la significativité ($p = 0.05$), à J₇ dans les groupes ART et COA. Cependant, il a augmenté de J₀ à J₂₈ dans les trois groupes ($p < 0,0001$) (Tableau XXVIII, Figure 13).

Tableau XXVIII : Evolution du taux moyen d'hémoglobine (g/dl) dans les trois groupes de traitement au cours du suivi

| | J ₀ | J ₇ | J ₂₈ | P |
|--|----------------|----------------|-----------------|---|
|--|----------------|----------------|-----------------|---|

| ARS | 8.5 ± 1.6 n = 48 | 8.6 ± 1.4 n = 44 | 10.3 ± 1.1 n = 35 | <0.0001 |
|-----|---------------------|---------------------|----------------------|---------|
| p | | 0.7 | 0.8 | |
| ART | 8.2 ± 1.9 n = 40 | 7.8 ± 1.8 n = 37 | 9.8 ± 1.2 n = 25 | <0.0001 |
| P | | 0.8 | 0.9 | |
| COA | 8.6 ± 1.5 n = 39 | 8.2 ± 1.1 n = 37 | 10.3 ± 1.0 n = 25 | <0.0001 |
| P | 0.5 | 0.05 | 0.2 | |

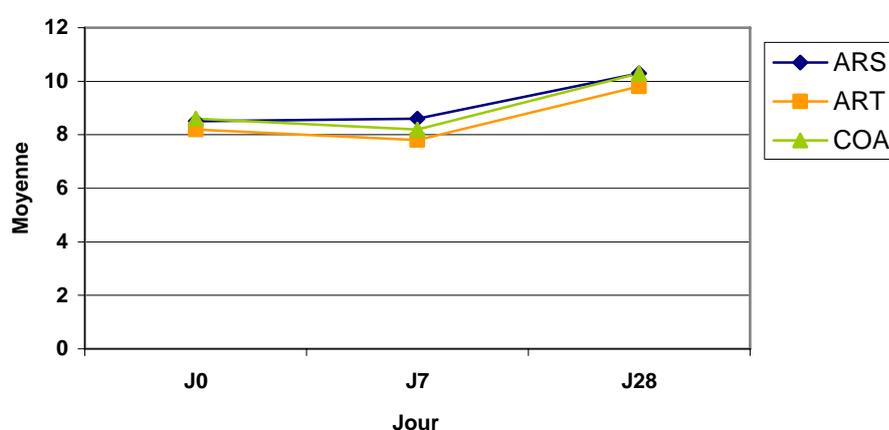


Figure 15 : Evolution du taux moyen d'hémoglobine.

Proportion d'enfants anémiques

La prévalence de l'anémie dans la population totale était de 93.7% à J0. A la fin de l'étude, elle était significativement plus basse (71.8%) dans l'ensemble de la population et dans chacun des trois groupes ($p < 0.001$). Elle était plus élevée dans le groupe de patients traités par ART (84%), mais la différence n'était pas significative. (Tableau XXVIX).

Tableau XXVIX : Prévalence de l'anémie dans les trois groupes de traitement au cours du suivi

| | - | | P* | | p |
|--------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------------|---------|
| | J ₀ | J ₂₈ | Anémiques n (%) | Non anémiques n (%) | |
| Arsucam® | 42/48 (87.5) | 6/48 (12.5) | 23/35 (65.7) | 12/35 (34.3) | 0.017 |
| Artequin® | 40/40 (100) | 0/40 (0) | 21/25 (84) | 4/25 (16) | 0.037 |
| Coartem® | 37/39 (94.9) | 2/39 (5.1) | 17/25 (68) | 8/25 (32) | 0.011 |
| Total | 119/127 (93.7) | 8/127 (6.3) | 61/85 (71.8) | 24/85 (28.2) | 0.00001 |

* : p : comparaison entre proportion d'anémiques à J₀ et J₂₈

Classification des anémies

- A l'inclusion, plus de la moitié des patients anémiques avait un taux d'Hb compris entre 8 et 10.9 g/dl (59,8%). Cette proportion était de 69,4% à J28. Seuls 2 patients ayant été traités par Artequin® avait une anémie modérée à J28 (Tableau XXX)
- A J₇, dans le groupe Coartem® la proportion d'enfants avec une anémie légère est de 64,9%, supérieure à celle des deux autres groupes.
- A J₂₈, dans le groupe ARS, la proportion d'enfants avec un taux d'hémoglobine ≥ 11 g/dl est de 34,3%, supérieure à celle du groupe Artequin® dont la proportion est de 16% (Tableau XXX). Notons que la différence est significative entre les taux d'Hb de [8-10.9] g/dl ≥ 11 g/dl à J₀ et J₂₈

Tableau XXX : Classification des anémies par groupe de traitement

| J ₀ | J ₇ | J ₂₈ |
|----------------|----------------|-----------------|
|----------------|----------------|-----------------|

| | [5-7.9] | [8-10.9] | ≥11 | [5-7.9] | [8-10.9] | ≥11 | [5-7.9] | [8-10.9] | ≥11 |
|--------------|----------|----------|---------|----------|----------|--------|---------|----------|----------|
| ARS | 16(33.3) | 27(56.3) | 5(10.4) | 15(34.1) | 26(59.1) | 1(6.8) | 0 | 23(65.7) | 12(34.3) |
| ART | 15(37.5) | 25(62.5) | 0 | 18(50) | 18(50) | 0 | 2(8) | 19(76) | 4(16) |
| COA | 13(33.3) | 24(61.5) | 2(5.2) | 13(35.1) | 24(64.9) | 0 | 0 | 17(68) | 8(32) |
| Total | 44(34.6) | 76(59.8) | 7(5.5) | 46(40) | 68(59.1) | 1(0.9) | 2(2.3) | 59(69.4) | 24(28.2) |
| P | 0,8 | 0,8 | - | 0,6 | 0,5 | - | - | 0,8 | 0,9 |

II.2.6.2.2. Evolution du taux de plaquettes au cours du suivi

Le taux de plaquettes est significativement plus bas à J₀ par rapport à J₂₈, avec des différences très significatives ($p < 0.001$). Cependant il diminue de J₇ à J₂₈, mais reste dans les limites de la normale (Tableau XXXI et figure 15).

Tableau XXXI : Evolution du taux de plaquettes (10³/μl)

| | J ₀ | J ₇ | J ₂₈ | P |
|----------|----------------|----------------|-----------------|----------|
| ARS | 155.4 ± 74.4 | 373.8 ± 104.8 | 266.9 ± 82.2 | <0.0001 |
| ART | 183.6 ± 91.4 | 402.5 ± 98.1 | 313.9 ± 110.0 | <0.0001 |
| COA | 157.9 ± 71.3 | 396.6 ± 126.0 | 290.9 ± 86.8 | <0.0001 |
| P | 0.3 | 0.3 | 0.2 | - |

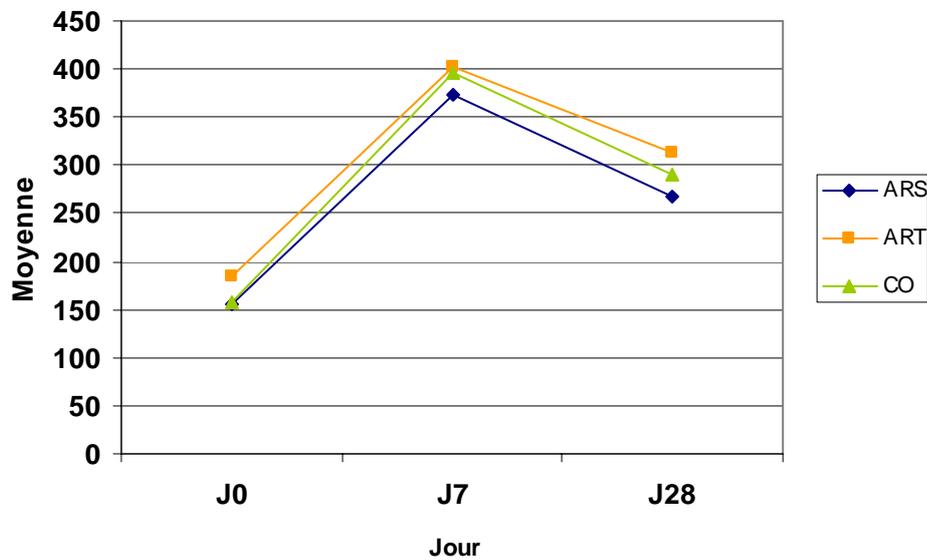


Figure 16 : Evolution du taux des plaquettes (10^3) au cours du suivi.

Environ 30% des patients avaient une thrombopénie modérée (100 à 150000/mm³ de sang), ceci tout au long du suivi. Bien qu'à J₂₈, il y ait eu une proportion plus grande de patients du groupe ARS avec une thrombopénie, la différence observée n'était pas significative (Tableau XXXII).

Tableau XXXII : Proportion de patients ayant une thrombopénie

| | J ₀ | J ₇ | J ₂₈ |
|--------------|------------------|------------------|-----------------|
| ARS | 48 (37.8) | 42 (36.6) | 35 (41.2) |
| ART | 40 (31.5) | 37 (31.9) | 25 (29.4) |
| COA | 39 (30.7) | 37 (31.9) | 25 (29.4) |
| Total | 127 (100) | 116 (100) | 85 (100) |

II.2.6.2.3. Evolution du taux de leucocytes au cours du suivi

Le taux de leucocytes est resté normal au cours du suivi, sans différence significative entre les groupes (Tableau XXXIII).

Tableau XXXIII : Evolution du taux de leucocytes au cours du suivi

| | J ₀ | J ₇ | J ₂₈ | P |
|----------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| ARS | 8771± 4997 n = 48 | 9455 ± 2506 n = 44 | 9046 ± 2881 n = 35 | 0.7 |
| ART | 9005± 3023 n = 40 | 9824± 2995 n = 37 | 8516±2473 n = 25 | 0.2 |
| COA | 9213± 4410 n = 39 | 9568± 3939 n = 37 | 9720±3186 n = 25 | 0.8 |
| <i>P</i> | 0.4 | 0.5 | 0.4 | |

Aucune neutropénie n'a été observée pendant le suivi. on note une diminution significative de la neutrophilie à partir de J₇, sans différence entre les groupes de traitement (Tableau XXXIV, figure 16).

Tableau XXXIV : Evolution du taux de neutrophiles au cours du suivi

| | J ₀ | J ₇ | J ₂₈ | P |
|----------|----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| ARS | 5465± 5049 n = 37 | 3556 ± 1187 n = 32 | 2987 ± 1687 n = 24 | 0.01 |
| ART | 5144± 2652 n = 32 | 3324± 1652 n = 33 | 2945±1278 n = 20 | 0.0001 |
| COA | 5443± 4059 n = 30 | 3393± 1646 n = 27 | 3331±1749 n = 16 | 0.01 |
| <i>P</i> | 0.7 | 0.4 | 0.7 | |

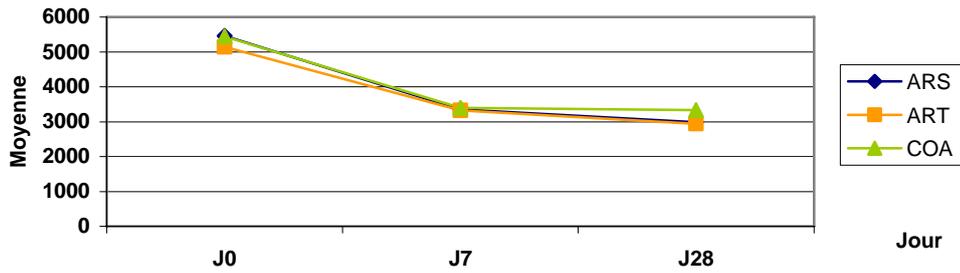


Figure 17: Evolution du taux de neutrophiles au cours du suivi.

Le taux moyen de lymphocytes a augmenté dans les trois groupes de traitement entre J₀ et J₇ (Tableau XXXV, figure 17) et sans différence significative entre les groupes de traitement, mais est resté dans les limites de la normale.

Tableau XXXV: Evolution du taux de Lymphocytes au cours du suivi

| | J ₀ | J ₇ | J ₂₈ | P |
|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| ARS | 2919 ± 1439 n = 37 | 4872 ± 1859 n = 32 | 4933 ± 2425 n = 24 | 0.00001 |
| ART | 3928 ± 2285 n = 32 | 5212 ± 1756 n = 33 | 4525 ± 1039 n = 20 | 0.02 |
| COA | 3550 ± 1690 n = 30 | 4992 ± 2523 n = 27 | 4625 ± 1399 n = 16 | 0.02 |
| P | 0.1 | 0.5 | 0.7 | |

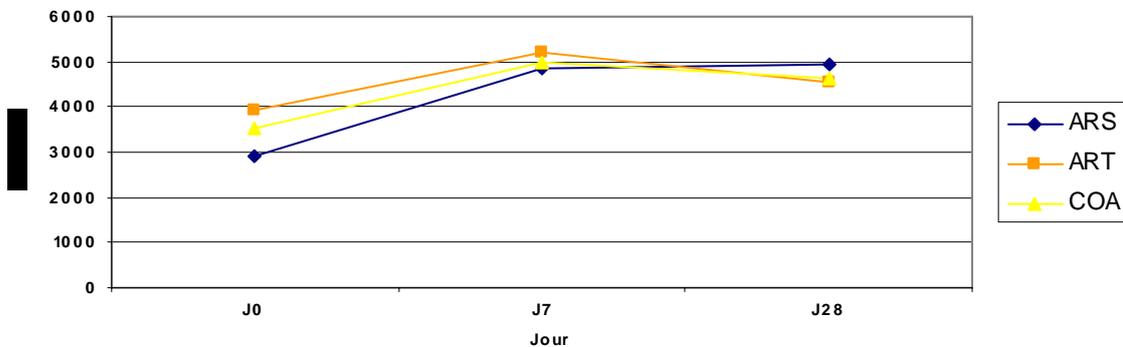


Figure 18 : Evolution des lymphocytes au cours du suivi.

II.2.6.2.4. Evolution des constantes biochimiques au cours du suivi

Le taux des ALAT est resté normal au cours du suivi mais a diminué significativement de J₀ à J₂₈ dans les groupes ARS et COA (Tableau XXXVI, figure 18).

Tableau XXXVI : Evolution du taux d'ALAT au cours du suivi

| | J ₀ | J ₇ | J ₂₈ | P |
|-----|-----------------------|---------------------|-----------------------|--------|
| ARS | 19.3 ± 28.8 n = 48 | 6.5 ± 3.4 n = 44 | 8.5 ± 5.2 n = 35 | 0.001 |
| ART | 16.8 ± 25.6 n = 40 | 7.9 ± 9.2 n = 37 | 10.2 ± 13.4 n = 25 | 0.09 |
| COA | 20.0 ± 5.1 n = 39 | 6.6 ± 4.6 n = 37 | 6.3 ± 3.0 n = 25 | 0.0003 |
| P | 0.3 | 0.8 | 0.2 | |

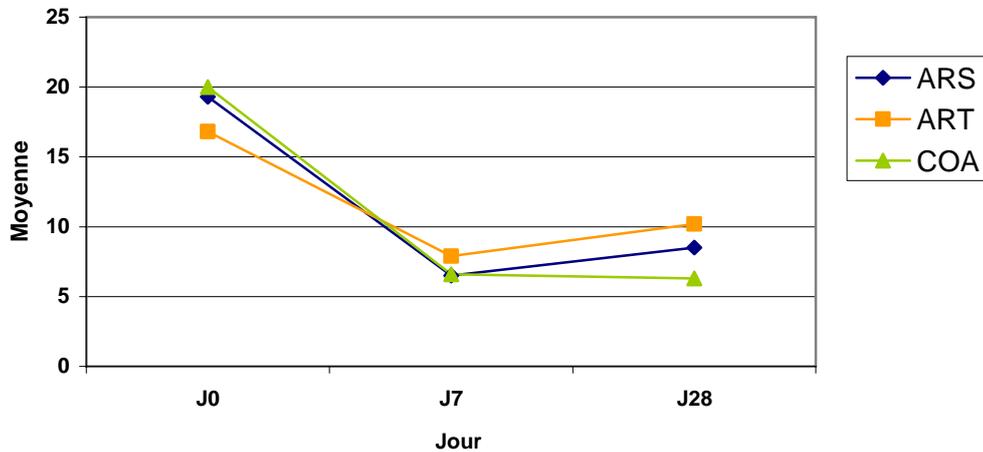


Figure 19: Evolution du taux des ALAT au cours du suivi

Il en a été de même pour les ASAT. Cependant, la différence est significative pour les groupes ARS et ART (Tableau XXXVII, figure 19).

Tableau XXXVII : Evolution du taux des ASAT au cours du suivi

| | J ₀ | J ₇ | J ₂₈ | P |
|-----|-----------------------|-----------------------|----------------------|------|
| ARS | 33.1 ± 42.4 n = 48 | 17.9 ± 6.9 n = 44 | 26.6 ± 14 n = 35 | 0.03 |
| ART | 32.5 ± 28.0 n = 40 | 19.8 ± 11.4 n = 37 | 25.9 ± 8.8 n = 25 | 0.01 |
| COA | 37.4 ± 46.5 n = 39 | 22.4 ± 17.6 n = 37 | 21.6 ± 8.1 n = 25 | 0.06 |
| P | 0.2 | 0.4 | 0.2 | |

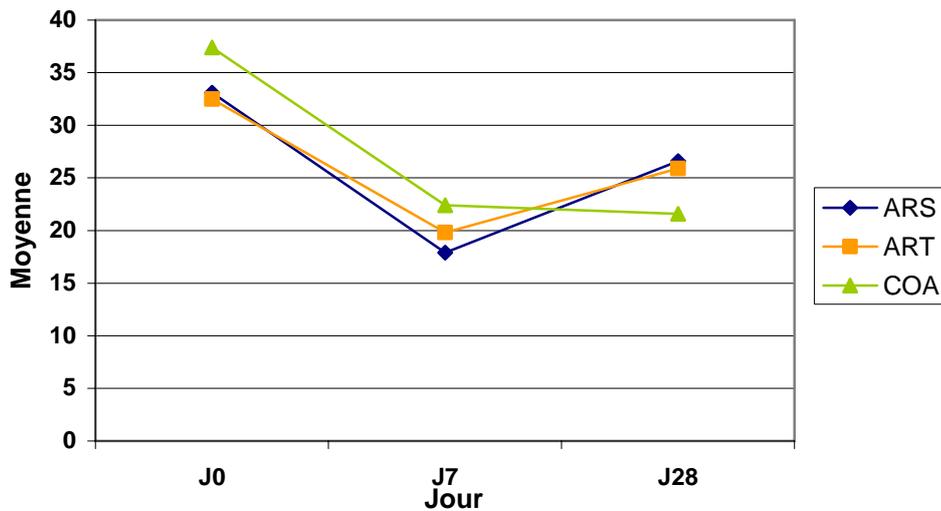


Figure 20 : Evolution du taux des ASAT au cours du suivi.

Nous avons enregistré des taux d'ASAT >40UI/l à J₀ chez 13 patients: 4 pour les groupes ARS (8.3%) et COA (10.2%) et 5 pour le groupe ART (12.5%). A J₇ ils étaient élevés chez 2 patients des groupes ART et COA.

Tableau XXXVIII : Evolution du taux de bilirubine totale au cours du suivi.

| | | ARS | ART | COA | P |
|------------|-------------------|------------|------------|------------|----------|
| J0 | N | 41 | 38 | 31 | |
| | Moyenne | 10 | 9.8 | 8.9 | NS |
| | Ecart-type | 7.1 | 8.7 | 6.2 | |
| | Variance | 49.8 | 76.1 | 38 | |
| J7 | N | 38 | 36 | 36 | |
| | Moyenne | 6.4 | 6.9 | 7.7 | NS |
| | Ecart-type | 3.2 | 4.6 | 7.9 | |
| | Variance | 10.4 | 21.5 | 61.8 | |
| J28 | N | 33 | 23 | 24 | |
| | Moyenne | 6.6 | 5.7 | 5.8 | NS |
| | Ecart-type | 3.2 | 2.8 | 3.3 | |
| | Variance | 10 | 7.6 | 10.6 | |
| P | | 0.002 | 0.03 | NS | |

Taux moyen de bilirubine

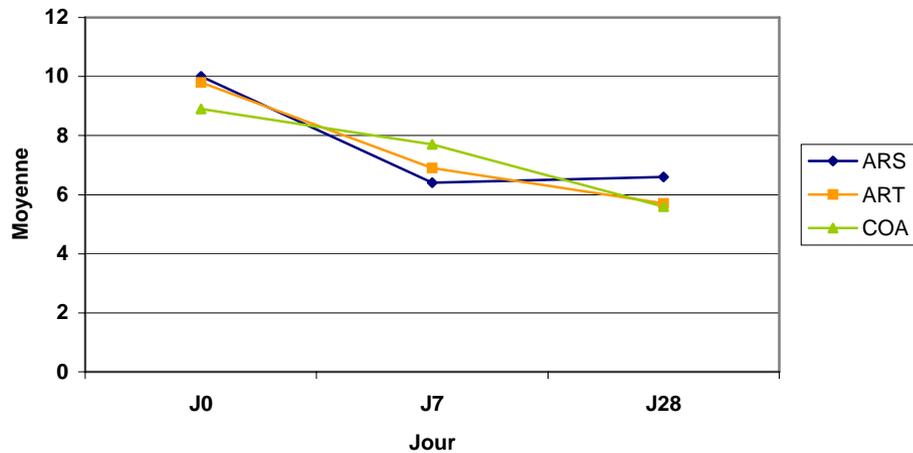


Figure 21 : Evolution du taux de bilirubine totale au cours du suivi.

Il n'y a pas de modification de la bilirubine totale et de la créatinine tout au long du suivi.

Tableau XXXVIX : Evolution du taux de créatinine au cours du suivi.

| | | ARS | ART | COA | P |
|------------|-------------------|------------|------------|------------|----------|
| J0 | N | 31 | 34 | 30 | |
| | Moyenne | 35.8 | 32.4 | 32 | NS |
| | Ecart-type | 16.6 | 14.4 | 16.4 | |
| | Variance | 277.1 | 206 | 276.1 | |
| J7 | N | 41 | 35 | 36 | |
| | Moyenne | 36.4 | 30.8 | 31.4 | NS |
| | Ecart-type | 16.5 | 9.8 | 11.9 | |
| | Variance | 273 | 95.8 | 143 | |
| J28 | N | 33 | 25 | 24 | |
| | Moyenne | 37.6 | 37.4 | 36.3 | NS |
| | Ecart-type | 15.3 | 9.6 | 10.7 | |
| | Variance | 233 | 31.7 | 115.4 | |
| P | | NS | NS | NS | |

Taux moyen de créatinine

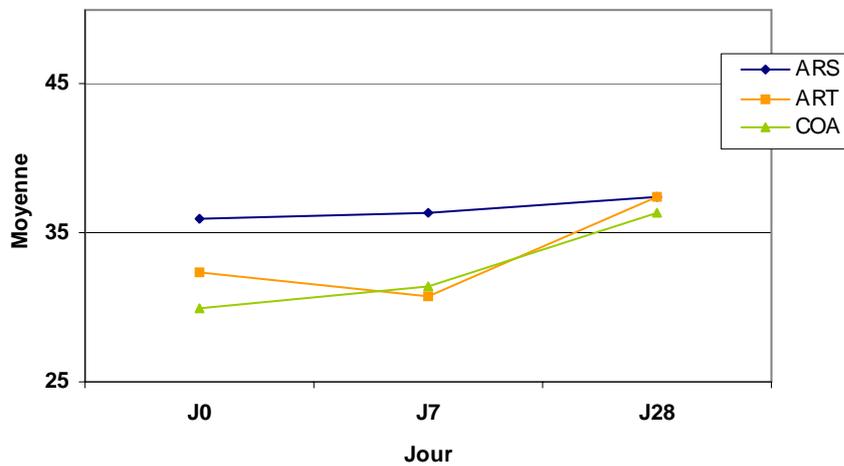


Figure 22 : Evolution du taux de créatinine au cours du suivi.



DISCUSSION

- -

Comme nous l'avons dit plus haut, les associations des molécules usuelles telles que CQ+SP ou de ces molécules à un dérivé de l'artémisinine SP+AS, CQ+AS ne sont plus efficaces dans les régions ayant un niveau important de résistance à la SP et à la CQ. De ce fait, les nouveaux antipaludiques ne doivent pas être utilisés en monothérapie afin d'éviter l'apparition de taux de résistance élevés à ces antipaludiques.

C'est dans ce même ordre d'idée que l'OMS a publié, en janvier 2006, un communiqué de presse qui demande l'arrêt immédiat de la commercialisation de médicaments antipaludiques composés de dérivés de l'artémisinine en monothérapie qui ont l'avantage d'avoir une activité parasiticide rapide et sont efficaces contre les souches de *P. falciparum* résistantes (Annexe 1). Lors de l'atelier national de consensus sur les perspectives thérapeutiques du paludisme tenu au Gabon en 2003, l'Arsucam® (artésunate + amodiaquine) a été choisi pour le traitement de première intention du paludisme non compliqué, et le Coartem® (artéméther+ luméfantrine) en deuxième intention.

Cette étude prospective, unicentrique, randomisée, ouverte a été menée selon le nouveau protocole de l'OMS avec un suivi de 28 jours et l'utilisation d'une classification incluant les échecs parasitologiques tardifs. Elle a eu pour but d'évaluer l'efficacité thérapeutique, la tolérance clinique et biologique des combinaisons Arsucam® (artésunate + amodiaquine), Artequin® (artésunate + méfloquine) et Coartem® (artéméther-luméfantrine) chez des enfants ayant un accès palustre simple à *P. falciparum* et âgés de 12 à 84 mois. Elle s'est déroulée du 4 Juin 2004 au 18 Juillet 2005. Elle a été interrompue avant d'avoir atteint l'échantillon prévu car les inclusions se raréfiaient, les parents s'orientant vers le centre hospitalier de référence qui venait de rouvrir son service de pédiatrie fermé au préalable pour travaux.

Cependant, elle présente 2 limites :

- la faible taille de l'échantillon
- le nombre élevé de perdus de vue

Toutefois, la réalisation de telles études est un pré-requis pour la mise en œuvre à l'échelle nationale de traitements efficaces visant à diminuer la morbidité et la mortalité du paludisme et probablement, la transmission de l'infection, donc sa prévalence.

1. La population d'étude

La plupart des essais thérapeutiques sur les molécules antipaludiques ont été menés chez des enfants de six mois à 10ans. Nous avons choisi la tranche d'âge de 12 mois à 84 mois pour notre étude afin de mieux adapter les posologies de chaque combinaison recommandée par chacun des laboratoires.

Dans la population des 2309 enfants vus en consultation de pédiatrie à l'HPM, 36.1% des patients avaient une goutte épaisse positive. La prévalence de l'infection à *P.falciparum* chez les enfants fébriles au Gabon est au dessus de 30% (5).

Près de 90 % des enfants consultant pour fièvre ont moins de 5 ans, situation fréquemment retrouvée en Afrique subsaharienne (12). La tranche d'âge de 12 à 23 mois semble être la plus concernée au Gabon. En effet, une étude réalisée au centre hospitalier de Libreville (CHL) a aussi montré qu'au sein d'une population d'enfants fébriles (8190), 24.4 % des patients avaient entre 12 et 23 mois (36).

2. Perdus de vue

La proportion de perdus de vue est très élevée (33 %). Le manque d'informations, le manque de compréhension de l'utilité de la réalisation de ce genre d'étude, l'absence de moyens financiers et matériels nécessaires pour un suivi actif des enfants et le fait que les parents ne comprenaient pas la nécessité de revenir pour des prélèvements et un examen clinique alors que l'état clinique de leur enfant s'était amélioré, y ont fortement contribué.

Une autre raison était le changement de résidence des patients, cause la plus souvent rapportée dans d'autres études où le suivi longitudinal était actif (22, 6).

Un nombre important de perdus de vue et la mauvaise compliance au traitement sont les principaux obstacles rencontrés lors des essais thérapeutiques réalisés dans les conditions opérationnelles.

3. Evaluation de l'efficacité thérapeutique

3.1. La fièvre

La disparition de la fièvre est un bon indicateur de l'efficacité d'un traitement antipaludique. Ce symptôme constitue l'élément clinique de base de la surveillance de l'efficacité clinique.

Dans notre étude, l'apyrexie a été obtenue dans un délai de 24 heures avec l'Artequin®, plus rapidement que ce qui est rapporté en Thaïlande et dans une étude au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Bénin où il était respectivement de 32.5 et 42.1 heures (37, 38).

La durée moyenne de l'obtention de l'apyrexie était aussi moins de 48 heures avec le Coartem®. Ce temps de clairance thermique est dans la moyenne des résultats d'autres études, chez des enfants vivant dans un contexte épidémiologique similaire à celui du Gabon (39).

Le temps de décroissance thermique a été plus long chez les patients traités par l'ARS dans notre étude (48 à moins de 72 heures), et même comparativement aux résultats obtenus ailleurs. Il était en effet de 48 heures au Soudan (40), de 38 heures au Burkina Faso (41), de 24 heures chez des patients ghanéens (42) et de 27 heures au Nigeria (43).

De nombreuses études ont comparé ces combinaisons et des résultats contradictoires ont été signalés : au Ghana, la clairance de la fièvre était plus rapide avec la combinaison artésunate+amodiaquine comparativement au Coartem® (42), de même qu'en Tanzanie (44) et en Ouganda (45).

Une autre étude réalisée en Thaïlande et comparant les associations artésunate-méfloquine et le Coartem® n'a pas montré de différence significative dans la clairance de la fièvre chez les patients traités (46).

En règle générale, le temps de clairance de la fièvre a été satisfaisant avec les trois CTAs utilisées.

L'infection plasmodiale n'était pas la seule cause de la fièvre répertoriée chez les enfants de J₃ à J₂₈. La présence de la fièvre est expliquée par l'association d'une pathologie intercurrente, le plus souvent des voies aériennes supérieures.

Le délai d'obtention d'une apyrexie complète et durable est de 36 heures en général, en l'absence d'une pathologie infectieuse associée (47).

3.2. La parasitémie

La parasitémie moyenne était très élevée dans la population étudiée (64633p/μl) comparativement aux valeurs retrouvées en 2002 dans une population d'enfants de 1 à 10 ans à Lambaréné (26231p/μL) (22, 48) et au CHL entre 2000 et 2002 (28332p/μl) (5). Cependant, il

faut noter que dans l'étude de Schwarz, il n'y avait pas de limite inférieure pour la parasitémie à l'inclusion.

Le groupe ART a enregistré la moyenne de parasitémie la plus élevée (95780/ μ l) à l'inclusion et elle a considérablement baissé à J1 (547/ μ l) pour être nulle à J2.

À J1 29,2%, 28,5% et 22,5% d'enfants étaient guéris respectivement dans les groupes ARS, COA et ART, le taux le plus élevé étant obtenu avec le groupe ARS. Un tel résultat a été obtenu dans une étude avec un suivi de 42 jours au Zanzibar avec un taux d'enfants guéris de 34% pour ARS et de 17% pour COA (44). A J1, un taux plus élevé a été obtenu en Birmanie avec l'association artésunate-méfloquine chez des adultes et des enfants avec un suivi de 42 jours, il était de 45% (49). Par contre à J2 la proportion d'enfants guéris est de 100% avec ART suivi du groupe ARS avec 91,7% et de 89,5% pour COA. Dans une étude comparant les associations artésunate-amodiaquine versus artéméther-luméfantrine en Angola chez des enfants de 1 à 10 ans, montre un taux de guérison parasitaire de l'artéméther-luméfantrine supérieur soit 98% versus 97,5% (45). Avec l'artésunate-méfloquine ce résultat a aussi été obtenu dans une étude récente au Laos, avec une disparition complète des parasites à J2 contrairement au groupe COA (50). Une seule étude a reporté un taux de guérison parasitologique bas à J1 avec le Coartem® (17%) : elle a été réalisée à Zanzibar en Tanzanie chez des enfants de six à 59 mois (44).

A J3, tous les enfants étaient guéris,, ce qui n'est pas le cas dans les études de Burkiwa et de Smithuis pour lesquelles la guérison n'était pas effective à J3.

A J14 aucun enfant n'avait de parasites détectés à la goutte épaisse dans les trois groupes. Globalement, dans les études évaluant les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine, la clairance parasitaire est obtenue en moins de 60 heures avec des résultats différents en fonction des molécules utilisées.

Les études ayant évalué la combinaison artésunate+méfloquine ont retrouvé des temps de clairance parasitaire comparables aux nôtres : 35.2 et 37.5 heures en Thaïlande (37).

La combinaison artéméther-luméfantrine élimine les parasites du sang circulant en 24-36 heures en moyenne (51). Au Ghana, ce temps de clairance parasitaire a été plus rapide avec artésunate + amodiaquine (33.6 heures) comparativement à l'artéméther-luméfantrine pour laquelle il était de 38.4 heures (41). Il a été plus long dans une étude réalisée à Bangkok : 44 heures (41).

Contrairement aux résultats que nous avons obtenus, le temps de clairance parasitaire avec la combinaison artésunate + amodiaquine dans d'autres études était plus court : au Nigéria, 28.8 heures (43) et au Burkina Faso: 27.12 heures (52).

4. Les gamétocytes

Dans le groupe ARS, la gamétocytemie moyenne est plus élevée à l'inclusion (2860.5/microlitre) et au cours du suivi où elle est de 32.4/microlitre à J7 et de 15/microlitre à J14. Pour le groupe ART elle est nulle de J7 à J28 et pour le groupe COA, elle est de 12/microlitre à J7 et 10/microlitre à J28. Elle a considérablement baissé de J0 à J28 quelque soit le groupe.

Dans notre étude, la proportion de porteurs de gamétocytes n'a pas significativement diminué entre J₀ à J₇ quelque soit le groupe. Elle est restée pour COA à 2.7% jusqu'à J₇ et à 5% jusqu'à J₁₄ pour ARS. Dans les études comparant les CTAs avec ces deux combinaisons, les clairances des gamétocytes ne différaient pas entre elles (42, 53) et un plus faible taux de porteurs de gamétocytes a été observé au Nigeria (comparativement au nôtre) après un traitement par la combinaison artésunate + amodiaquine : 0.97% à J₇, et 0% à J₂₈ (43). D'autres études révèlent une plus grande proportion de gamétocytes à J7 avec le COA et ART : c'est le cas de celle de Stohr au Laos avec respectivement 12.8% et 9.3% (50).

Pour la plupart des auteurs, le nombre de patients traités par les CTAs ayant des gamétocytes dans le sang périphérique au cours du traitement augmente entre J₀ et J₃ et la clairance gamétocytaire est de 7 jours environ (54). Il en est ainsi dans le groupe ART uniquement : nous n'avons pas observé de porteurs de gamétocytes après J3. L'étude de Stohr le confirme aussi car il n'y a plus de porteurs de gamétocytes après J7 (50). Par contre en Birmanie, il y a encore des porteurs de gamétocytes à J7 (21%) et à J14 (9%) avec l'association artésunate-méfloquine, la clairance gamétocytaire n'est obtenue qu'à partir de J21 (49).

Les résultats obtenus dans notre étude confirment l'activité gamétocytocide des CTAs. La proportion de porteurs de gamétocytes est presque nulle à J₂₈. Mais la prévalence élevée de gamétocytemies sub-microscopiques après traitement, qui contribuent au même titre que les formes microscopiques à la transmission du paludisme, reste une problématique (55).

5. Classification des réponses thérapeutiques

Nous avons observé un taux de 97.1% de Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) avec l'ARS et de 100% pour les deux autres groupes avant PCR sans Echec Thérapeutique Précoce (ETP). Un accès palustre est survenu à J₂₈ chez un patient traité par l'ARS, le génotypage des souches ayant permis de montrer que cet accès palustre était une réinfection (annexe 7), le taux de RCPA est alors de 100%. En Angola, Guthmann a rapporté 1.2% d'échec thérapeutique tardif (ETT) à J₁₄ avec la combinaison artésunate + amodiaquine après PCR (54). Au Rwanda, un Echec Clinique Tardif (ECT) à J₁₄ (1,3%) et à J₂₈ (9,7%) sans correction PCR et 0.6% et 8.4% avec après correction PCR (50). Cependant, au Mozambique, cette association a été efficace chez tous les patients avec un taux de RCPA de 100% (67), de même qu'au Nigeria après PCR (43).

Une étude antérieure sur l'efficacité de l'artésunate-amodiaquine chez des enfants de 6 mois à 10 ans menée à Lambaréné a montré un taux de guérison de 100% à J₁₄ et de 89% à J₂₈ sans correction PCR. Il était de 94% après PCR (2).

Plusieurs essais cliniques ont comparé les combinaisons artésunate+amodiaquine et artéméther+luméfantrine, qui sont les CTAs les plus étudiées en Afrique. Elles semblent avoir une efficacité comparable, certains rapportant une efficacité supérieure de l'artéméther-luméfantrine : 100% de RCPA à J₁₄ et 93,9% à J₂₈ après PCR dans une étude multicentrique au Kenya, Nigéria et Tanzanie (51), et un taux de RCPA de 98% avant correction PCR qui devient 100% après PCR chez des enfants et des adultes ougandais (39). Au Nigéria, une étude comparant ces deux associations chez des enfants de 6-59 mois confirme l'efficacité de l'artéméther-luméfantrine par rapport à l'artésunate-amodiaquine il a été obtenu 87% et 82.5% de RCPA à J₁₄ sans correction PCR (28).

En Tanzanie, à J₂₈, les RCPA étaient de 72% pour l'association artésunate-amodiaquine, de 93% pour le Coartem® avant correction PCR et, après PCR, respectivement de 94% et de 97% à J₂₈. A 42 jours, durée du suivi pour cette étude, avant PCR les RCPA étaient de 56% pour ARS et de 77% pour COA. Après PCR, ils étaient respectivement de 91% et 94% pour ARS et COA (44).

Des cas de réinfections ont été notés plus souvent chez les patients traités par la combinaison artésunate+amodiaquine à J₄₂ comparée à l'arthéméther-luméfantrine : 36% (44) et 61% (50) alors qu'elles n'étaient que de 17% avec le Coartem®. Au Soudan, il a aussi été rapporté des cas de recrudescence avec cette association entre J₂₈ (89.7%) et J₄₂ (85%) sans correction PCR et 99% après PCR à J₄₂ (40).

Compte tenu de la pharmacocinétique de la molécule partenaire, des études allant jusqu'à J₄₂ (amodiaquine, luméfántrine) et jusqu'à J₆₃ (méfloquine) sont recommandées afin de juger de leur effet « protecteur » vis-à-vis des réinfections mais aussi de l'effet de la pression médicamenteuse sur la sélection de mutations parasitaires.

Avec le Coartem®, quelques auteurs ont rapporté des cas de recrudescence entre J₂₈ et J₄₂: 3.5% au Nigéria, 2.7% en Tanzanie et 1% en Ouganda (51,53, 60), et 12.1% avec la combinaison artésunate + amodiaquine (53).

Avec les combinaisons artésunate+amodiaquine et artéméther-luéfántrine au Ghana, chez des enfants de moins de 5ans, les RCPA ont été de 100% à J₁₄ pour les deux combinaisons, et à J₂₈, respectivement de 74,5% et 83% avant correction PCR avec des taux d'EPT de 18.5% et 11.8%. Après PCR, à J₁₄ les RCPA étaient de 100% pour les deux combinaisons, à J₂₈ elles étaient de 100% pour artésunate+amodiaquine et de 97.5% pour COA (42).

L'artésunate + méfloquine a été moins souvent évaluée en Afrique que les deux combinaisons précédentes. Cependant, dans une étude multicentrique menée au Bénin, au Cameroun et en Côte d'Ivoire chez des enfants de plus de 30 kg et des adultes, l'association s'est montrée plus efficace lorsqu'elle est administrée de façon simultanée avec un taux de RCPA de 100% à J₁₄ et J₂₈ alors qu'elle était de 98% lorsqu'elle est administrée de façon séquentielle (38).

Elle semble avoir une efficacité comparable en traitement de 3 jours, avec une RCPA respectivement de 97.7% et 100% chez des adultes et des enfants de 0 à 14 ans en Thaïlande (37).

L'étude de Smithuis en Thaïlande et celle de Massougbodji n'ont montré aucune réinfection à J₂₈ avec la combinaison artésunate + méfloquine (38).

6. Tolérance

6.1. Tolérance clinique

6.1.1. Evolution de la symptomatologie clinique

En dehors de la fièvre, des symptômes classiquement liés au paludisme ont été notés.

L'asthénie a été retrouvée chez 75.6% des patients à l'inclusion. Cette proportion diminue au cours du suivi : à J₃ tous les patients asthéniques à l'inclusion ne l'étaient plus.

Les signes digestifs attribués au paludisme comme les vomissements (39.5%) et les douleurs abdominales (37%) présents à l'inclusion ont disparu 48 heures après le début du traitement pour les douleurs abdominales et 24 heures après le traitement pour les vomissements.

La pâleur, témoin de l'anémie, retrouvée chez 44.1% des malades, a disparu chez tous les patients à J₂₈ à l'exception d'un seul.

La proportion d'enfants ayant une splénomégalie (23.6%) a diminué au cours du suivi. Sur les 30 splénomégalies à J₀, une seule persistait à J₂₈.

6.1.2. Événements indésirables (EI)

Nous avons considéré comme EI probablement liés aux médicaments, tous les symptômes cliniques apparus nouvellement ou s'aggravant chez les patients après l'administration de la première dose de traitement. Tous les EI répertoriés étaient minimes, les plus fréquents étant les éruptions cutanées, le prurit, les vomissements et les douleurs abdominales. Aucun EI grave n'a été enregistré au cours de notre étude.

Chez deux enfants, une éruption cutanée est survenue à 48 et 72 heures après l'administration d'Artequin®. Ce symptôme n'a pas été signalé dans d'autres études. En l'absence d'un avis spécialisé, l'imputabilité au traitement n'a pu être formellement établie.

Les symptômes qui ont été très probablement attribués à la prise de médicaments sont les douleurs abdominales (n=24), qui, après avoir disparu à J₁ chez tous les patients, sont réapparues à J₃, les patients sous Arsucam® étant les plus concernés (13 cas). Sowunmi au Nigeria avait rapporté, chez des patients traités avec cette combinaison, des vomissements et des douleurs abdominales (43).

Des EI plus sérieux ont été observés en Ouganda : gastro-entérite, hépatite virale, urticaire avec le Coartem®, ainsi que des convulsions et des palpitations avec la combinaison artésunate+méfloquine (51, 59).

Au Gabon, des EI graves ont été signalés avec la combinaison artésunate+amodiaquine : asthme, convulsions, vomissement et gastro-entérite (2). Adonis et coll. ont démontré l'existence de troubles neurologiques suite à la prise d'Amodiaquine seule. Par contre associée à l'artésunate, les effets sont minimes.

6.2. Tolérance biologique

6.2.1. Evolution du taux d'hémoglobine

Le taux moyen d'hémoglobine a baissé dans les trois groupes entre l'inclusion et J₇, témoin de l'hémolyse. De J₇ à J₂₈, le taux moyen d'hémoglobine augmente significativement : 1,6g/dl pour ART et 1,7g/dl pour les deux autres combinaisons. Au Mozambique, il a été aussi rapporté une diminution du taux d'hémoglobine à J₇ suivie d'une augmentation à J₂₈ (57).

Au Ghana, les taux moyens d'hémoglobine sont passés de 8.7g/dl et 9.4g/dl à l'inclusion pour l'ARS et le COA à respectivement 10.0 et 10.8g/dl à J₂₈ (42). Dans une étude réalisée au Gabon en 1999, le traitement par l'artésunate+amodiaquine a entraîné une augmentation du taux d'hémoglobine de l'ordre de 1.5g/dl (2).

La prévalence de l'anémie est très élevée à l'inclusion avec (93,7%). Elle est significativement plus basse à J₂₈ (71.8%).

Globalement, de J₀ à J₂₈ la proportion des anémies modérées (Hb=5-7.9g/dL) a varié de 34.6% à 2.3%. Dans les groupes ARS et COA il n'y avait plus d'anémie modérée à J₂₈. L'anémie légère (Hb=8-10.9 g/dL) a varié de 59.8% à 69.4%, entre J₀ et J₂₈ sans différence significative entre les trois groupes ($p=0,8$). La proportion d'enfants non-anémiques (Hb > ou = 11g/dL) a significativement augmenté dans les trois groupes entre J₀ (5.5%) et J₂₈ (28.2%), avec des variations de 23.9%, 16% et de 26.8% pour les groupes ARS, ART et COA respectivement. Dans le groupe ART, pour lequel la parasitémie était la plus élevée, aucun des enfants n'avait un taux d'Hb > ou = 11g/dL à l'inclusion. A J₂₈, seuls quatre d'entre eux avaient un taux d'Hb normal.

En Angola, le pourcentage d'enfants anémiques est passé de 82% à J₀ à 39% à J₂₈ après un traitement par l'association artésunate+amodiaquine (54).

Toujours en Angola, dans une étude récente chez des enfants de 6 à 59 mois, il est passé de 53.1% à 15.9% de J₀ à J₂₈ pour l'association artésunate-amodiaquine et de 54.1% à 13.4% pour l'association artéméther-luméfantrine. En Birmanie il est passé de 56% à 38% pour l'association artésunate-méfloquine (49).

Les taux d'hémoglobine sont restés bas confirmant la responsabilité majeure du paludisme dans l'étiologie de l'anémie qu'elle entraîne ou aggrave chez l'enfant (29). L'anémie

reste donc un «dénominateur commun» chez l'enfant gabonais. L'infection à *P.falciparum* en est une des causes principales, bien que l'origine multifactorielle soit indiscutable (36).

Le fait que la prévalence de l'anémie soit encore élevée à J₂₈ pose le problème des autres étiologies et de leur prise en charge chez les jeunes enfants.

6.2.2. Evolution des autres constantes hématologiques

Le taux de plaquettes augmente de J₀ à J₇ avec 155400, 183600, 157900/microlitres pour ARS, ART et COA respectivement à J₀ et 373800, 402500, 396600/microlitre à J₇. À J₂₈ ces valeurs baissent mais sont dans les limites de la normale.

Les leucocytes sont restés dans les limites de la normale sans différence significative dans les trois groupes de traitement.

Bien qu'une baisse significative du taux de neutrophiles ait été observée de J₇ jusqu'à J₂₈ dans les trois groupes de traitement, aucune neutropénie n'a été constatée.

Une neutropénie (taux de polynucléaires neutrophiles > 1500/mm³) à J₂₈ a été observée chez 6% des patients traités avec la combinaison artésunate + amodiaquine et avec l'amodiaquine dans une étude multicentrique menée au Gabon, au Sénégal et au Kenya (2). Elle a aussi été observée chez 50% des patients nigériens ayant été traités par le Coartem® qui avait un taux de neutrophiles normal à l'inclusion, le taux avait significativement baissé pour certains à J₃ et chez 4.2% d'entre eux à J₂₈ (51). Toujours avec le COA, une neutropénie a été observée chez 14% des patients à J₀, J₃ et à J₂₈ dans une étude multicentrique menée au Kenya, au Nigéria et en Tanzanie. Cette neutropénie est probablement due à la séquestration splénique des neutrophiles (51).

Globalement les leucocytes et les lymphocytes sont restés dans les limites de la normale pour l'âge chez tous les enfants.

6.2.3. Evolution des paramètres biochimiques

Les taux d'ALAT et d'ASAT sont restés normaux au cours du suivi en général, il en est de même pour la bilirubine totale et la créatinine, il n'y a pas eu d'impact sur ces paramètres biochimiques.

Evaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance clinique et biologique de l'Arsucam®, de l'Artequin® et du Coartem® dans le traitement du paludisme non compliqué de l'enfant à Libreville.

- -

CONCLUSION

Cette étude prospective, unicentrique, randomisée, ouverte, menée avec un suivi de 28 jours, s'est déroulée à l'hôpital Régional de l'Estuaire à Melen. Cent vingt sept enfants de 12 à 84 mois ont été inclus et repartis dans trois différents groupes de traitement de la manière suivante :

Arsucam® (ARS) :48 enfants

Artequin® (ART) : 40 enfants

Coartem® (COA): 39 enfants

Malgré la faible taille de l'échantillon obtenu et le nombre élevé de perdus de vue, le suivi des patients a pu se faire jusqu'à J14 (103 enfants) et J28 (85 enfants) afin d'obtenir les différents résultats.

Le temps de clairance de la fièvre variait entre 24 heures (temps le plus court, retrouvé avec ART) et 72 heures. La clairance parasitaire s'est traduite par un taux de réduction de la charge parasitaire de plus de 94% à J₁ dans les trois groupes de traitement, ce taux a été plus élevé pour le groupe ART (99,4%), comparativement groupe COA (94,5%) et au groupe ARS. A J₂ il était de 100%, 99.1% et 99.9% pour ART, COA et ARS. A J₃ il était de 100% pour les trois groupes. Les taux de RCPA sont de 100% après PCR pour toutes les combinaisons avec une recrudescence pour le groupe ARS à J₂₈.

Comme indiqué parmi les avantages des dérivés de l'artémisinine, nous avons enregistré un meilleur temps de clairance gamétocytaire avec ART qui s'est traduit par l'absence totale de gamétocytes après J₃. La proportion de porteurs de gamétocytes a baissée rapidement dans le groupe ART à J₇ (0%), pendant qu'elle était de 11.4% et de 2.7% pour ARS et COA. A J₁₄ seuls des patients du groupe ARS sont porteurs de gamétocytes (5%) et 4% des patients du groupe COA en sont porteurs à J₂₈.

Les trois combinaisons ont été bien tolérées aussi bien cliniquement (aucun évènement indésirable grave n'ayant été observé) que biologiquement comme en témoigne l'amélioration du taux d'hémoglobine entre J₇ et J₂₈ et l'absence de neutropénie avec ARS redoutée à cause des effets secondaires liés à l'amodiaquine. De plus aucune modification des autres paramètres biologiques n'a été observée.

Les résultats de notre étude sont satisfaisants dans l'ensemble et sont comparables à ceux obtenus dans d'autres pays à l'issue des études du même type aussi bien en Asie qu'en Afrique.

L'adoption des CTAs dans les politiques de traitement du paludisme est effective dans 34 pays africains parmi lesquels le Gabon, où la chimiorésistance aux antipaludiques traditionnels a atteint un niveau élevé. Il apparaît donc urgent de :

- poursuivre la réalisation d'études évaluant l'efficacité thérapeutique et la tolérance clinique et biologique des CTAs ainsi que l'impact de leur utilisation sur la transmission de la maladie dans tout le pays.

Afin d'améliorer l'adhésion des populations à ce type d'étude, il est nécessaire d'effectuer des campagnes d'Informations-Education-Communication.

- surveiller leur efficacité et leur utilisation afin de détecter une baisse de la sensibilité ou l'apparition de résistances,

- -

- et enfin, de sensibiliser tous les acteurs de la santé, ainsi que les populations dans la nécessité urgente de l'application des recommandations nationales et internationales sur le traitement du paludisme car le principal souci étant de diminuer la morbidité et la mortalité dues au paludisme, il faudrait pouvoir « soigner tous les patients avec des médicaments sûrs et efficaces et éviter l'apparition de pharmacorésistance ».

Comme recommandé par l'OMS, les CTAs sont les meilleures options pour le traitement de première ligne du paludisme simple particulièrement chez l'enfant. Elles doivent être déployés rapidement dans toutes les zones d'endémicité du paludisme et à tous les niveaux de la pyramide sanitaire.

Nom : Ngoma

Prénoms : Nellie Ubertine

Nationalité : Gabonaise

Date de soutenance : Décembre 2006

Ville de soutenance : Bamako/ MALI

Titre : Evaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance clinique et biologique de l'Arsucam®, de l'Artequin® et du Coartem® dans le traitement du paludisme non compliqué de l'enfant à Libreville.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Secteur d'intérêt : Epidémiologie, Parasitologie, Pharmaceutique.

Résumé

Face au problème de la résistance à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine et des autres antipaludiques usuels, nous avons choisi d'étudier l'efficacité et la tolérance clinique et biologique de

trois combinaisons à base des dérivés de l'artémisinine à savoir l'association fixe artéméther-luméfantrine : Coartem® (COA) et les associations libres artésunate-amodiaquine : Arsucam® (ARS) et artésunate-méfloquine : Artequin (ART).

L'étude a été menée selon le protocole de l'OMS avec un suivi de 28 jours au service de pédiatrie de l'hôpital Régional de Melen (Libreville). Au total, 167 enfants ont été recrutés, 48 ont été traités avec ARS, 40 avec ART et 39 avec COA. Parmi ces 167 enfants, 103 ont été suivis jusqu'à J14 et 85 jusqu'à J28.

Le temps de clairance de la fièvre variait entre 24 heures (temps le plus court, retrouvé avec ART) et 72 heures. La proportion de porteurs de gamétocytes était nulle à J7 uniquement pour le groupe ART, suivi du groupe COA (0% à J14) et du groupe ARS (0% à J28).

La Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) était de 100% pour les trois groupes de traitement avec une recrudescence 1(2.9%) à J28 dans le groupe ARS.

La proportion d'enfants anémiques est passée de 100% à 84% de J0 à J28 pour le groupe ART, de 94.9% à 68% pour le groupe COA et de 87.5% à 65.7% pour le groupe ARS.

Aucun paramètre biochimique n'a été modifié ce qui traduit la bonne tolérance de ces trois combinaisons.

Les effets indésirables fréquemment rencontrés étaient les douleurs abdominales, les vomissements, des prurits et des éruptions cutanées avec une prédominance dans le groupe ARS.

Au cours d'une réunion de consensus, le Ministère de la Santé Publique de notre pays a choisi de sélectionner la combinaison thérapeutique artésunate-amodiaquine (Arsucam®) comme première ligne de traitement du paludisme non compliqué suivi l'artéméther-luméfantrine (Coartem®) en deuxième intention. Les résultats obtenus confortent ce choix et permettent d'y associer la combinaison artésunate-méfloquine (Artequin®) qui a donné de meilleurs résultats.

Name: Ngoma

First names: Nellie Ubertine

Nationality : Gabonaise

Defense date: Décembre 2006

Defense town: Bamako/ MALI

Title : Assessment of efficacy, clinical and biological safety of Arsucam®, Artequin® and Coartem® in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in children from Libreville (Gabon).

In reserve at : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Subject interest: Epidémiologie, Parasitologie, Pharmaceutique

Summary

Drug resistance in *Plasmodium falciparum* is a major obstacle to malaria control. Artemisinin-based combination therapy (ACT) is being advocated to improve treatment efficacy and to delay development of resistance. At 2003, the Gabonese ministry of health has selected artesunate-amodiaquine

(Arsucam®) and artemether-lumefantrine (Coartem®) respectively as first and second lines for treatments of uncomplicated malarial. Here we have investigated the efficacy and the tolerance of three major ACT: artéméther-luméfántrine (Coartem®, COA), artesunate-Amodiaquine (Arsucam®, ARS), artesunate-mefloquine (Artequin®, ART).

The study has been done in paediatric service of Hôpital Régional de Melen (Libreville), according to the WHO protocol in follow-up of 28 days. A total of 167 children with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria were enrolled (48, 40, and 39 respectively in arm ARS, ART, and COA) in this study. Among them 103 were followed until day 14 and 85 until day 28. Recrudescence was distinguished to reinfection by PCR genotyping of isolates.

Trial quality was high. Adequate Clinical and Parasitological Responses were about 100% with all ACT. One (2.9%) recrudescence was observed with ARS at day 28.

At day 7, only children included in ART group did not have gametocytes. In COA group, 0% of children presented gametocytes at day 14, and in ARS group 0% of children presented gametocytes at day 28.

The proportion of children with anaemia has changed from 100% to 84% in ART group, from 94.9% to 68% in COA group, and from 87.5% to 65.7% in ARS group between day 0 and day 28. The time of fever clearance varied between 24 to 72 hours.

Any biochemical parameters were not modified during the time of treatments with all ACT tested, suggesting an excellent tolerance of these three drugs.

The abdominal pains, the vomiting, the itching and the cutaneous eruptions were the frequently side effects observed, predominantly with ARS.

Data from this study consolidate the Gabonese antimalarial policy and suggest that ART could be used also with high success.

REFERENCES

1. **Suh KN, Kain KC, Keystone JS.** Malaria. *CMAJ* 2004;11:1693-705.
2. **Greenwood BM , Bradley AK, Greenwood AM et al.** Mortality and Morbidity from malaria among children in rural areas of Gambia, West Africa. *Trans R Soc Med Hyg* 1987;81:473-8.
3. **Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJM, Targett GAT.** Malaria. *Lancet* 2005;365:1487-98.
4. **Adjuik M, Agnamey P, Babiker A et al.** Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *P.falciparum* malaria in African children: a randomised, multicentre trial: *Lancet* 2002;359:1365-72.
5. **Dzeing-Ella A, Nze Obiang PC, Tchoua R et al.** Severe *falciparum* malaria in gabonese children: clinical and laboratory features. *Malar J* 2005;4:1-8.

- -

- 6. Borrmann S, Binder RK, Adegnika AA, et al.** Reassessment of the resistance of *P.falciparum* to chloroquine in Gabon: implications for the validity of tests *in vitro* vs *in vivo*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96:660-3.
- 7. Pradines B, Mabika Mamfoumbi M, Parzy D et al.** *In vitro* susceptibility of Gabonese wild isolates of *P.falciparum* to artemether, and comparison with chloroquine, quinine, halofantrine and amodiaquine. *Parasitology* 1998;117:541-5.
- 8. Aubouy A, Bakary JR, Migot-Nabias F.** Combinaison of Drug level Measurement and Parasite Genotyping Data for Improved Assessment of Amodiaquine and Sulfadoxine-pyriméthamine efficacies in treating *P.falciparum* malaria in Gabonese children under 10 years old. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:231-7.
- 9. Ministère de la Santé Publique, Programme National de Lutte Contre le Paludisme.** Rapport de l'atelier national de consensus sur les perspectives thérapeutiques du paludisme. Libreville (GABON) 1-4 juillet 2003.
- 10. Snow R, Guerra CA, Noor AM, Myint HY and Hay SI.** The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria. *Nature* 2005;434:214-7.
- 11. Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M et al.** Biodiversité du paludisme dans le monde In : *Impact Malaria*, Paris : John Libbey ; 2004: 118-20.
- 12. Breman JG.** The ears of hippopotamus: manifestations, determinants and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:1-11.
- 13. Sylla EH, Kun JF, Kremsner PG.** Mosquito distribution and entomological inoculation rates in three malaria-endemic areas in Gabon. *Trans R Soc Med Hyg* 2000;94:652-6.
Taylor WRJ and White NJ. Antimalarial drug toxicity. A review. *Drug Safety* 2004;27:25-61.
- 14. Elissa N, Migot-Nabias F, Luty A et al.** Relationship between entomological rate, *P.falciparum* rate and incidence of malaria attack in rural Gabon. *Acta tropica* 2003;85:355-61.
- 15. Richard-Lenoble D, Kombila M, Chandenier J et al.** Paludisme au Gabon 2 : évaluation des prévalences parasitaires qualitatives et quantitatives sur l'ensemble du pays en milieu scolaire et préscolaire. *Bull Soc Pathol Exot* 1987;80:532-42.
- 16. Bourgouin C, Lavaze C, Tahar R.** Biologie et Génétique du Paludisme, Institut Pasteur. Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur : les interactions *P.falciparum*/Anopheles. 2004;46:120-5.
- 17. Trape JF, Pison G, Preziosi MP et al.** Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C R Acad Sci Paris*.1998;321:689-97.
- 18. Faucher JF.** Associations thérapeutiques et nouveaux antipaludiques en réponse à la chimio résistance de *P.falciparum*. Travaux cliniques et parasitologiques au Gabon et au Sénégal et

revue de la littérature. Thèse de doctorat en science de la vie et de la santé, université de Franche-Comte. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Besançon, 02 sept 2005.

19. **Woodrow C J, Haynes R K and Krishna S.** Artemisinins. *Postgrad Med J* 2005;81:71-8.
20. **WHO/ CDS/ RBM/ 2001.35.** Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Rapport d'une consultation technique de l'OMS. 4-5 avril 2001.
21. **World Health Organization.** Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:1-90.
22. **Abdou RO, Guikoumbi JR, Ndinga JP, Josseaume A, Tchoua R.** Les urgences pédiatriques au Centre Hospitalier de Libreville. *Med Trop* 2002;62:281.
24. **WHO/ CDS/ RBM/ 2001.33.** L'utilisation des antipaludiques. Rapport d'une consultation informelle de l'OMS. 13-17 novembre 2000
25. **Basco L.K, Ruggeri C, Le Bras J.** Molécules antipaludiques. Paris: Masson, 1994:364p
26. **Herwig F Jansen, M. D; Ph. D.** Artesunate and Artemether towards the eradication of malaria? Department of clinical Pharmacology, Dafra Pharma Ltd, B-2360 Oud-Turnhout, Belgium.
27. **Le Bras J.** Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *P. falciparum* en France 1995: place de la chloroquine et du proguanil. *Med Afr Noire* 1996;43:627-8.
28. **Van Vugt M, Looreesuwan S, Wilairatana P et al.** Artemether-lumefantrine for the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:545-8.
29. **Nosten F, Ashley E.** The detection and treatment of Plasmodium falciparum malaria: Time for change. *J Postgrad Med* 2004;50:35-9.
30. **Björkman A, Bhattarai A.** Public health impact of drug resistant *P. falciparum* malaria. *Acta Tropica* 2005;94:163-9.
31. **Richard-Lenoble D, Kombila M, Martz M et al.** Evolution de la résistance du *P.falciparum* à la chloroquine au Gabon entre 1984 et 1987-88. *Ann Soc Belge Med Trop* 1989;69:113-9.
32. **Pradines B, Fusai T, Laloge DWV et al.** Ferrocene –chloroquine analogues as antimalarial agents: in vitro activity of ferrochloroquine against 103 isolates of *P.falciparum*. *J Antimicrobl Chemother* 2001; 48:179-84.

- 33. Guiyedi V, Koko J, Bouyou Akotet M et al.** Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'amodiaquine *versus* chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple chez l'enfant au Gabon. *Bull Soc Path Exot* 2001;94:253-7.
- 34. Deloron P, Mayombo J, Le Cardinal A et al.** Sulfadoxine-Pyrimethamine for treatment of *P. falciparum* malaria in Gabonese children. International Center for Medical Research, Franceville, Gabon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:188-90.
- 35. Allouche A, Balley W, Barton S et al.** Comparison of Chlorproguanil-dapsone with Sulfadoxine-Pyriméthamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in young African children double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:1843-8.
- 36. Etoughe Diane Agnès.** Etude des relations entre anémie et infection à *P.falciparum* dans une population d'enfants fébriles âgés de 0 à 10 ans: expérience du CHL. Thèse de doctorat en médecine 2004, Facultés de Médecine, USS.
- 37. Sabchareon A, Attanath P, Chanthavanich P et al.** Comparative clinical trial of artesunate suppositories and oral artesunate in combination with mefloquine in the treatment of children with acute falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:11-6.
- 38. Massougboji A, Kone M, Kinde-Gazard D, Same-Ekobo A, Cambon N and Mueller EA.** A randomized, double-blind study on the efficacy and safety of a practical three-day regimen with artesunate and mefloquine for the treatment of uncomplicated *P.falciparum* malaria in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96:655-9.
- 39. Piola P, Fogg C, Bajunirwe F et al.** Supervised versus unsupervised intake of six- dose artemether-lumefantrine for treatment of acute, uncomplicated malaria in Mbarara, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:1467-73.
- 40. Broek IV, Amsalu R, Balasegaram M et al.** Efficacy of two artemisinin combination therapies for uncomplicated falciparum malaria in children under 5 years, Malakal, Upper Nile, Sudan. *Malar J* 2005;4:14.
- 41. White NG.** Preventing antimalarial drug resistance through combinations. *Drug Resistance Updates*.1998; 1:3-9.
- 42. Kwadwo AK, Abuaku B, Duah N, Quashie N.** Comparative efficacy of malarial drugs including ACTs in the treatment of uncomplicated malaria among children under 5 years in Ghana. *Acta Tropica* 2005;95: 194-203.
- 43. Sowunmi A, Fehintola FA, Adedeji AA et al.** Open randomized study of artesunate-amodiaquine *vs* chloroquine-pyrimethamine-sulfadoxine for the treatment of uncomplicated *P.falciparum* malaria in Nigerian children. *Trop Med Int Health* 2005;11:1161-70

44. **Martensson A, Strömberg J, Sisowath et al.** Efficacy of artesunate plus amodiaquine versus artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated childhood *Plasmodium falciparum* malaria in Zanzibar, Tanzania. *Clin Infect Dis* 2005;41:1079-86.
45. **Bukirwa H, Yeka A, Kanya MR et al.** Artemisinin Combination Therapies for treatment of uncomplicated malaria in Uganda. *PLOS Clin Trials* 2006;1:1-8.
46. **Hutagallung R, Paiphun L, Ashley E A et al.** A randomized trial of artemether-lumefantrine versus mefloquine-artesunate for the treatment of uncomplicated multi-drug resistant *P.falciparum* on the western border of Thailand. *Malar J* 2005;4:46.
47. **Kombila M, Duffillot D, Duong T H et al.** Traitement des accès palustres à *P.falciparum* de l'enfant par l'artéméthér au Gabon. *Cahiers de Santé* 1995;5:19-23.
48. **Schwarz NG, Oyakhrome S, Potschke M et al.** 5-day non observed artesunate monotherapy for treating uncomplicated falciparum malaria in young Gabonese children. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:705-9.
49. **Smithuis F, Kyam Kyam M, Phe ohn et al.** Efficacy and effectiveness of dihydroartemisinin-piperaquine versus artésunate-mefloquine in falciparum malaria: an open-label randomised comparison. *Lancet* 2006;367:2075-85.
50. **Stoher JM., Dittrich S, Thongpaseuth V et al.** Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-mefloquine for treatment of uncomplicated *P.falciparum* malaria in Luang Namtha Province, Lao People's Democratic Republic. *Trop Med Int Health* 2004;9:1175-83.
50. **Rwagacondo CE, Karema C, Mugisha V et al.** Is amodiaquine failing in Rwanda? Efficacy of amodiaquine alone and combined with artesunate in children with uncomplicated malaria. *Trop Med Int Health* 2004;9:1091-7.
51. **Falade C, Makanga M, Premji Z, Ortmann CE, Stockmeyer M, Ibarra de Palacios P.** Efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem®) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:459-67.
52. **Barenes H, Nagot N, Valea I 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. *Trop Med Int Health* 2004;9:438-44.
53. **Mutabingwa TK, Devota A, Heller A et al.** Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine+artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial. *Lancet* 2005;365:1474-80.
54. **Guthmann JP, Ampuero J, Fortes F et al.** Antimalarial efficacy of chloroquine, amodiaquine, sulfadoxine-pyrimethamine, and the combinations of amodiaquine + artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine + artesunate in Huambo and Bie provinces, central Angola. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:485-92.

- -

- 55. Barnes KI ,White NJ.** Population biology and antimalarial resistance: The transmission of antimalarial drug resistance in *P.falciparum*. *Acta Tropica* 2005;94:230-40.
- 57. Abacassamo F, Enosse S, Aponte JJ et al.** Efficacy of chloroquine, amodiaquine, sulphadoxine-pyrimethamine and combination therapy with artesunate in Mozambican children with non-complicated malaria. *Trop Med Int Health* 2004;9:200-8.
- 58. Meremikwu M, Alaribe A, Ejemot R et al.** Artemether-lumefantrine versus artesunate-amodiaquine for treating uncomplicated childhood malaria in Nigeria : randomised controlled trial. *Malar J* 2006 ;5:43-9.
- 59. Fogg C, Bajunirwe F, Piola P et al.** Adherence to a six-dose regimen of artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated *P.falciparum* malaria in Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:525-30.
- 60. Bukirwa H, Orton L, Bukirwa H.** Artesunate plus mefloquine versus mefloquine for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD004531.
- 61. Guthmann 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. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:143-5.
- 62. Mayxay M, Khanthavong M, Lindegardh N et al.** Randomized comparison of chloroquine plus sulfadoxine-pyrimethamine versus artesunate plus mefloquine versus artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in the Lao People's Democratic Republic. *Clin Infect Dis* 2004;39:1139-47.
- 63. Planche T, Krishna S, Kombila M et al.** Comparison of methods for the rapid laboratory assessment of children with malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:599-602.
- 64. Touray MG, Warburg A, Laughinghouse A, Krettli AU, Miller LH.** Developmentally regulated infectivity of malaria sporozoites for mosquito salivary glands and the vertebrate host. *J Exp Med* 1992; 176:1607-12.



ANNEXES

Annexe 1 : Communiqué de l'OMS (19 Janvier 2006)

WHO calls for an immediate halt to provision of single-drug artemisinin malaria pills
New malaria treatment guidelines issued by WHO.

The World Health Organization (WHO) today requested pharmaceutical companies to end the marketing and sale of "single-drug" artemisinin malaria medicines, in order to prevent malaria parasites from developing resistance to this drug.

The use of single-drug artemisinin treatment – or monotherapy – hastens development of resistance by weakening but not killing the parasite. When used correctly in combination with other anti-malarial drugs in Artemisinin Combination Therapies (ACTs), artemisinin is nearly 95% effective in curing malaria and the parasite is highly unlikely to become drug resistant. ACTs are currently the most effective medicine available to treat malaria.

"It is critical that artemisinins be used correctly," said Dr LEE Jong-wook, WHO's Director-General. "We request pharmaceutical companies to immediately stop marketing single-drug artemisinin tablets and instead market artemisinin combination therapies only. The new treatment guidelines we are releasing today provide countries with clear and evidence-based direction on the best treatment options for malaria."

- -

According to the new WHO malaria treatment guidelines, uncomplicated falciparum malaria must be treated with ACTs and not by artemisinin alone or any other monotherapy.

“So far, no treatment failures due to artemisinin drug resistance have been documented, but we are watching the situation very attentively,” said Dr Arata Kochi, the newly appointed director of WHO's malaria department. “We are concerned about decreased sensitivity to the drug in South-East Asia which is the region that has traditionally been the birthplace of anti-malarial drug resistance.”

In Thailand, sulfadoxine-pyrimethanime (SP) was initially almost 100% effective in curing malaria when introduced in 1977, but within five years was curing only 10% of cases due to drug resistance. The once-popular chloroquine has lost its effectiveness in almost every part of the world. Between 1999 and 2004, 95% of African children treated for malaria were given chloroquine, even though the drug only cured half of malaria cases in many countries. Resistance to atovaquone developed within one year of introduction in 1997.

WHO also announced other measures it will take to maximize the benefits and correct use of ACTs. In order to contain the circulation and use of counterfeit antimalarial medicines, WHO plans to strengthen its collaboration with international and national health and regulatory authorities. It is estimated that up to 25% of medicines consumed in developing countries are counterfeit or sub-standard. In parts of Africa and Asia this figure exceeds 50%, according to a WHO report on counterfeit drugs.

Additionally, to anticipate and prevent the onset and spread of drug resistance in the long term, WHO urges the global malaria research community and the pharmaceutical industry to rapidly invest in the design of the next generation of antimalarial drugs. By creating ACTs with multiple-drug combinations and transmission blocking components, resistance can be prevented.

“Our biggest concern right now is to treat patients with safe and effective medication and to avoid the emergence of drug resistance. If we lose ACTs, we'll no longer have a cure for malaria,” said Dr Arata Kochi, “and it will probably be at least ten years before a new one can be discovered.”

Annexe 2 : Arrêté ministériel portant sur l'arrêt de la commercialisation des monothérapies antipaludiques à base de dérivés de l'artémisinine



PUBLIQUE
CABINET DU MINISTRE D'ETAT
DIRECTION DU MEDICAMENT ET
DE LA PHARMACIE
N° 194 /MSP/CAEME/DMP/

RÉPUBLIQUE GABONAISE
Union - Travail - Justice

NOTE

A

l'attention des laboratoires pharmaceutiques

Conformément à une décision de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publiée dans un communiqué de presse de cet organisme le 19 janvier 2006, je vous informe qu'à partir de la parution de la présente note, tous les produits antipaludiques comportant uniquement de l'ARTÉMÉSININE sont interdits de commercialisation sur toute l'étendue du territoire de la République gabonaise et vous demande de procéder au rappel des lots en circulation.

Par voie de conséquence, et à titre conservatoire, je décide de la suspension des Autorisations de Mise sur le Marché Gabonais (AMMG) de tous les produits antipaludiques comportant uniquement de l'Artémisinine.

Fait à Libreville, le 06 FEV. 2006

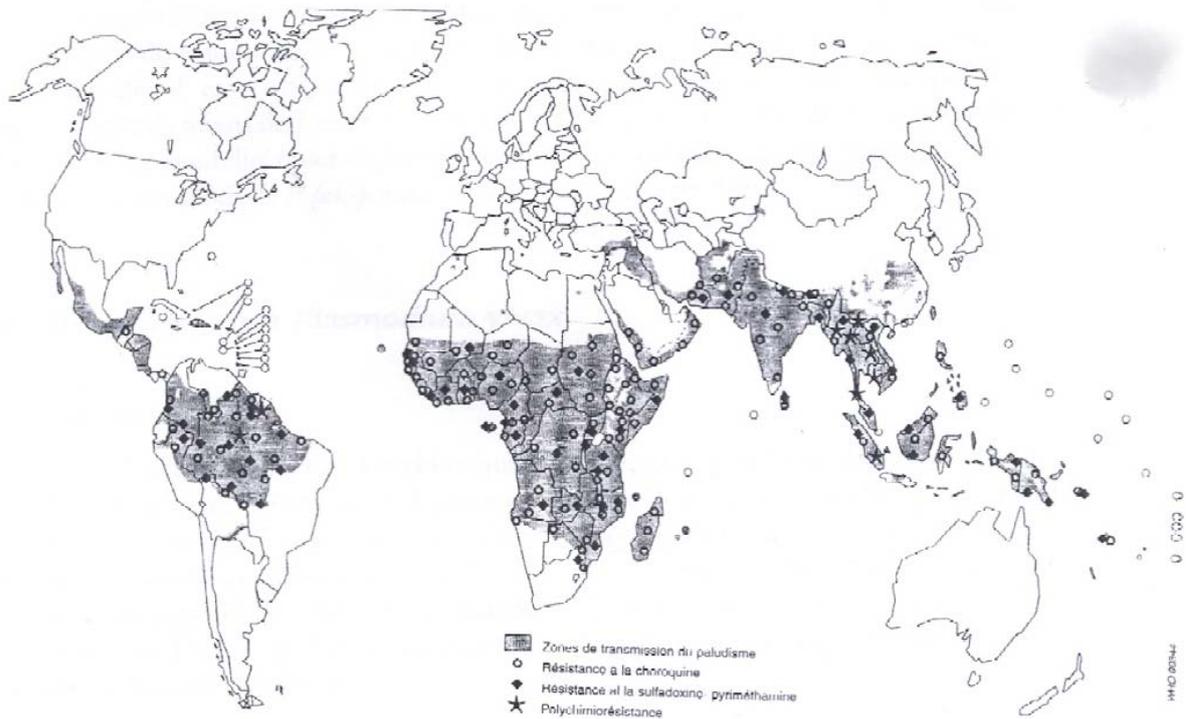
Le Ministre d'Etat,
Ministre de la Santé publique

Paufette MISSISSO



Direction du Médicament et de la Pharmacie Z.I. OUDJ41 BP 10415 Libreville-Gabon T. et Fax 241 77 43 11

Annexe 3 : Répartitions de la chimiorésistance (WHO.2001.33)

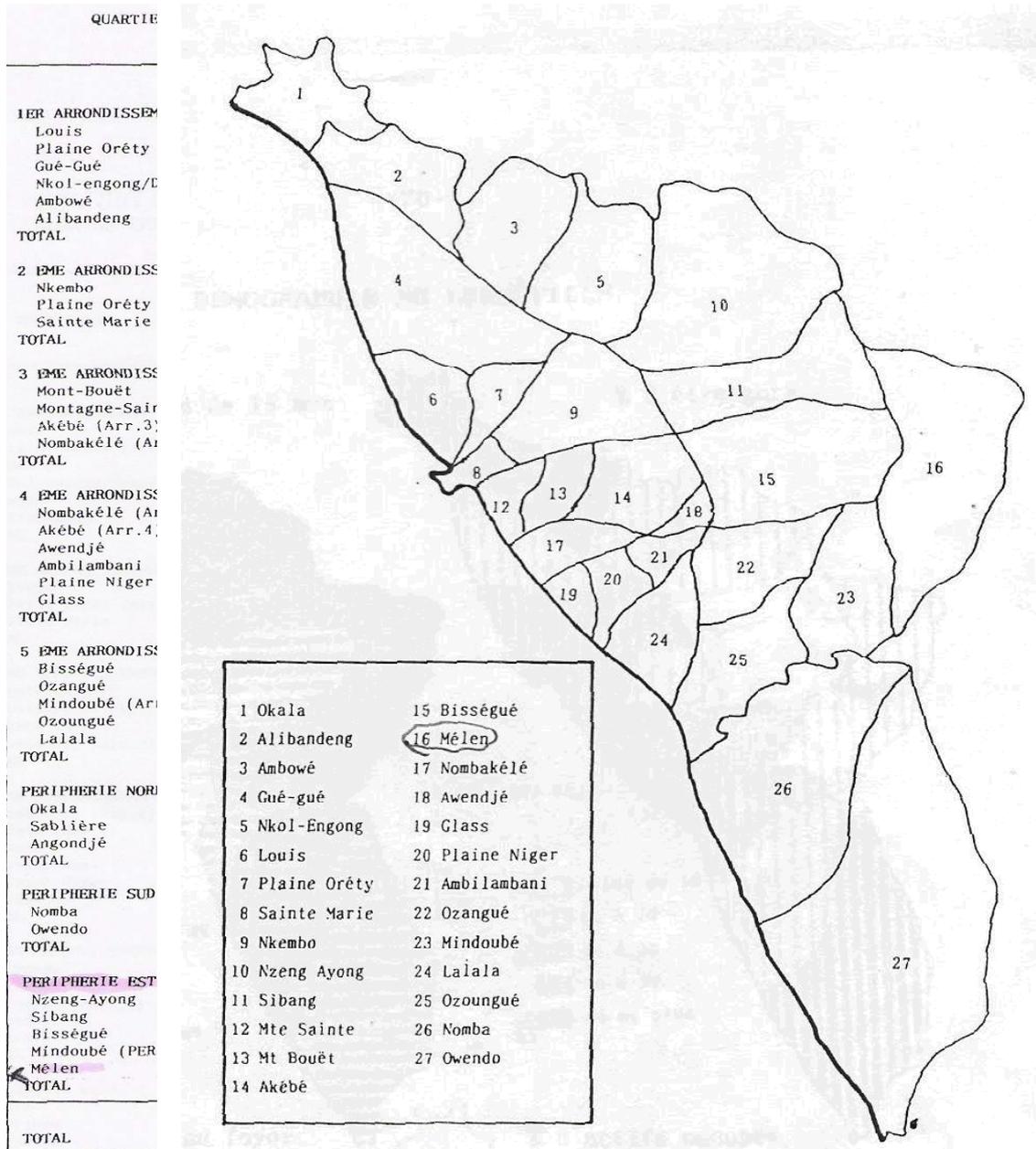


Annexe 4: Carte du Gabon



(Source: www.izf.net)

Annexe 5: Plan de Libreville



(Source : Ministère du Plan, Libreville)

Annexe 6 : Cahier d'observation

**Département de Parasitologie-Mycologie-Médecine Tropicale
Faculté de Médecine
Université des Sciences de la Santé**

CAHIER D'OBSERVATION

**Etude de l'efficacité et de la tolérance
de l'Arsucam®, du Coartem® 6 doses et de l'Artequin®
dans le traitement de l'accès palustre simple de l'enfant au
Gabon.**

Protocole ARS-COA-ART

| | | | |
|-----------------------|---|---|---|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient <input type="text"/> <input type="text"/> Nom | <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom | N° patient <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> J0 |
|-----------------------|---|---|---|

- -

A chaque consultation, une goutte épaisse sera effectuée pour voir si oui ou non l'enfant a le paludisme. Une prise de sang pour des dosages de routine d'hématologie et de biochimie et le génotypage des parasites sera effectué le premier, le troisième et le dernier jour de l'étude. Enfin, en cas d'échec il y aura aussi une prise de sang.

Votre enfant bénéficiera d'un examen physique lors de la consultation initial. Sa température sera mesurée à chaque consultation.

Risques, désagréments

La prise de sang est une contrainte, parfois compliquée d'hématome.

Les médicaments sont très bien tolérés surtout dans les dosages utilisés dans cette étude. Les effets secondaires connus des médicaments utilisés dans cette étude sont mentionnés ci-après :

Arsucam® : troubles digestifs, troubles oculaires, anomalie de la formule sanguine.

Coartem® : vertiges, céphalées, troubles de sommeil, anorexie, troubles digestifs bénins.

Artequin® : douleurs abdominales, nausées, vomissements, insomnies, fatigue, faiblesse générale...

Précautions :

D'autres traitements sont également efficaces sur le paludisme. Si votre enfant participe à l'étude, vous devez accepter de ne pas lui donner d'autres médicaments, sauf s'ils sont prescrits par le médecin.

Confidentialité :

Tous les documents de l'étude seront fournis à l'URCP, mais seulement de façon anonyme. Un numéro sera utilisé pour identifier votre enfant. Le nom de l'enfant ne figurera nulle part sur les documents tels que publications ou rapport découlant de l'étude. L'accès direct au dossier médical de votre enfant est ouvert aux investigateurs, à ses représentants, ainsi qu'aux autorités réglementaire gouvernementales.

Réparation des dommages éventuels :

Si votre enfant souffre physiquement du fait soit du traitement, soit des procédures correctement effectuées de l'étude, et si il a suivi les instructions du personnel de l'étude, le sponsor couvrira les dépenses nécessaires pour traiter les lésions. Aucune autre compensation ne sera fournie par le sponsor. Un exemplaire des modalités de réparation des dommages éventuels occasionnés par l'étude est disponible auprès du médecin responsable de l'étude. Pour les traitements déjà autorisés sanitaires pour traiter cette maladie, les règles habituelles de compensation des dommages et intérêts seront appliquées.

Les droits de votre enfant :

Si pendant l'étude, vous avez des questions concernant la nature de l'étude, ou si vous pensez que l'enfant a souffert physiquement de l'étude, contacter le médecin de garde à l'URCP. Si vous avez des questions concernant les droits de l'enfant dans le cadre de l'étude, vous pouvez contacter le médecin chargé de l'étude.

Participation volontaire :

Votre décision de permettre à votre enfant de participer à l'étude est totalement libre et un refus de votre part est sans conséquence. De plus, vous pouvez à tout moment de décider de quitter l'étude. Toutefois, si votre enfant quitte l'étude, vous devrez en informer le médecin de l'étude. Le médecin a le droit d'exclure l'enfant de l'étude à tout moment s'il le juge nécessaire.

Consentement écrit :

J'ai soigneusement les informations qui m'ont été fournies, et bien compris tous les points. On a répondu à toutes mes questions. On m'a donné un exemplaire du formulaire de consentement. J'ai compris que je suis libre à tout moment de retirer mon enfant de l'étude, sans que cela présente pour moi ou l'enfant d'inconvénient dans l'avenir.

J'accepte la participation de l'enfant à l'étude :

- -

NOM DU
PARENT/GARDIEN : _____

ADRESSE : _____

SIGNATURE DU PARENT/GARDIEN

DATE ET HEURE

NOM DU MEDECIN INVESTIGATEUR

SIGNATURE

DATE ET HEURE

Consentement oral avec témoin

J'ai expliqué en détail les modalités de l'étude au parent et/ou gardien de l'enfant et il/elle comprend tous les points.

J'ai répondu à toutes les questions du parent et /ou gardien. J'ai fourni au parent et/ou gardien un exemplaire du consentement. Le parent et/ou gardien comprend qu'à tous moment il/elle peut retirer son enfant de l'étude sans que cela présente pour lui/elle d'inconvénient dans l'avenir.

NOM DU MEDECIN INVESTIGATEUR

SIGNATURE

DATE ET HEURE

NOM DU TEMOIN

SIGNATURE

DATE ET HEURE

Protocole ARS-COA-ART

FICHE DE SCREENING

IDENTIFICATION

- -

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
|--|--|--|--|--|

Numéro :

Date: /_/_/_/_/_/_/_/_

Heure :/_/_/_/_/_/_

N° du registre de l'URCP

jj/mm/aa

Nom et Prénom de l'enfant: _____

Initiales :

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

Nom

Prénom

Age :

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

 (années)

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

 (mois)

SEXE :

| |
|--|
| |
|--|

 Masculin

| |
|--|
| |
|--|

 Féminin

POIDS :

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

 kgs

Taille :

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

 m

Nom de la mère :

Nom du père :

Profession /Résidence/Adresse :

| | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | N° <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| Date /_/_/_/_/_/_/_/_ Jour Mois Année | Nom <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> Prénom <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

FICHE D'INCLUSION/EXCLUSION

| Critères d'inclusion | OUI | NON | Critères d'exclusion | OUI | NON |
|---|--|--|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 12 ≥ âge ≤ 60 mois • Poids ≥ 10kgs • résident à Libreville pour la durée du suivi • Traitement possible par voie orale • T⁰ auriculaire ≥ 37,5⁰ C, ou histoire de fièvre dans les 24 heures précédentes • Parasitémie à Pf ≥ 2000 ≤ 200 000 /mm³ • Consentement éclairé obtenu | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <ul style="list-style-type: none"> • Présence d'un signe de paludisme grave • Pathologie concomitante sévère • Intolérance connue à l'un des produits de l'étude • Trouble psychiatrique connu ou épilepsie • Prise d'un des anti-paludiques de l'étude dans les 28 jours précédant l'inclusion. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <p>1 seule réponse négative signifie que le patient ne peut être inclus</p> | | | <p>1 seule réponse positive signifie que le patient ne peut être inclus</p> | | |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nom <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom Date / ___ / ___ / ___ / ___ / ___ / ___ / ___ / ___ Jour Mois Année | N° <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
|-----------------------|---|--|

L'enfant remplit tous les critères d'inclusion et ne présente aucun des critères d'exclusion.

Numéro alloué :

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

Traitement attribué selon la liste de randomisation (cochez la case correspondante) :

Arsucam®

Coartem®

Artéquin®

Nom de l'investigateur : _____

Signature de l'investigateur

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-------|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|
| Protocole ARS-COA-ART | Initia <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> ient <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | | N° patient <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> JO | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Nom | Prénom | | | | | | | | | | | | |
| Date / <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> / | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Jour | Mois | Année | | | | | | | | | | | |

- -

Posologie :-----

Durée du traitement :-----

Citez les médicaments consommés durant les deux dernières semaines (encerclez le médicament correspondant):

| DCI | SPECIALITES | POSOLOGIES |
|---------------------------|--|------------|
| Sulfadoxine-Pyriméthamine | Fansidar® Maloxine® | |
| Chloroquine | Aralen® Nivaquine® Maxipal® Chloroquine Créa® | |
| Amodiaquine | Flavoquine® Camoquin® | |
| Quinine | Quinimax® Paluject® Malarix® Surqina® Quinoforme® Arsiquinoforme® | |
| Halofantrine | Halfan® | |
| Méfloquine | Méphaquin® | |
| Arteméter | Paluther® Artésiane® Gévither® Artem® | |
| Artésunate | Arsumax® Plasmotrim® Arinate® | |
| Dihydroartémisine | Cotexin® | |

| | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|---|---|------------|--|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient | <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> | N° patient | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| | | Nom | Prénom | | J0 |
| | Date /_/_/_/_/_/_/_/_ | | | | |
| | | Jour | Mois | Année | |

EXAMENS DE LABORATOIRE

Parasitémie *P. falciparum* : /_/_/_/_/_/_/_/_ mm³

- -

Gamétocytémie *P falciparum* : / ___ / ___ / ___ / ___ / 1000 leucocytes

Parasitémie autres : / ___ / ___ / ___ / ___ / ___ / mm³ à préciser _____

HEMATOLOGIE:

GB / ___ / ___ / . / ___ / 10³/ul

GR / ___ / . / ___ / ___ / 10⁶/ul

Hb / ___ / ___ / . / ___ / g/dl

Ht / ___ / ___ / . / ___ / %

VGM / ___ / ___ / ___ / . / ___ / fl

TCMH / ___ / ___ / . / ___ / pg

CCMH / ___ / ___ / . / ___ / g/dl

Plt / ___ / ___ / ___ / 10³/ul

Neutrophiles / ___ / ___ / . / ___ / 10³/ul

Lymph (10³/ul) / ___ / ___ / . / ___ / 10³/ul

BIOCHIMIE

Créatinine / ___ / ___ / ___ / μmol/l

ALAT (GPT) / ___ / ___ / ___ / U/l

ASAT(GOT) / ___ / ___ / ___ / U/l

Bilirubine totale / ___ / ___ / mg/l

URINES

Bandelettes réactives _____

Autres analyses :

_____ / à préciser _____
 _____ / à préciser _____
 _____ / à préciser _____

| | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------------------|---|------|---|------------|--|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient | <input type="text"/> <input type="text"/> | Nom | <input type="text"/> <input type="text"/> | N° patient | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| | Prénom | | | | J0 | |
| | Date / ___ / ___ / ___ / ___ / ___ / | Jour | Mois | Année | | |

Traitement administré à J0

Le patient reçoit :

- -

| | | | | | |
|---------------|--|--|------------|--|--|
| Frissons | | | Prurit | | |
| Vomissements* | | | Convulsion | | |
| Diarrhée* | | | Autres | | |
| Asthénie | | | | | |

* Si Vomissements ou Diarrhées précisez le nombre.
 Vomissements ____/24h Selles ____/24h

Traitements adjuvants :

Traitements associés :

OUI NON Si O Noms : 1. _____
 2. _____
 3. _____
 4. _____

Posologie quotidienne : 1. _____ Durée de traitement : _____
 2. _____ Durée de traitement : _____
 3. _____ Durée de traitement : _____
 4. _____ Durée de traitement : _____

| | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | N° patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | Nom | Prénom | | J1 | | |
| | Date / | / | / | | | | |
| | | Jour | Mois | Année | | | |

EXAMENS DE LABORATOIRE

Parasitémie *P falciparum* : / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ // mm³

Gamétoctémie *P falciparum* : / ____ / ____ / ____ / ____ // 1000 leucocytes

Parasitémie autres : / / / / / / / / / mm³ à préciser _____

Traitement administré à J1

Le patient reçoit :

Arsucam® 1 à 7 ans AT 1 cp
AQ 1 cp

Coartem® de 10 à 14 kg 1 cp
de 15 à 24 kg 2 cp

Artéquin® de 10 à 14 kg AT ½ cp
MF ½ cp

de 15 à 30 kg AT 1 cp
MF 1 cp

Heure de prise: / / h / / / mn

Si vomissement dans les 30 mn oui non dose re-administrée

Evènements indésirables

Le patient a-t-il eu un événement indésirable depuis la dernière visite ? oui non

- | | | |
|---|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> diminution des globules blancs | <input type="checkbox"/> rtiges | <input type="checkbox"/> douleurs abdominales |
| <input type="checkbox"/> ictère | <input type="checkbox"/> céphalées | <input type="checkbox"/> nausées |
| <input type="checkbox"/> troubles oculaires | <input type="checkbox"/> insomnies | <input type="checkbox"/> vomissements |
| <input type="checkbox"/> éruption cutanée | <input type="checkbox"/> asthénie | <input type="checkbox"/> diarrhée |

| | | |
|-----------------------|---|---|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient Nom _____ Prénom _____ Date /__/__/__/__/__/ Jour Mois Année | N° patient <p align="center" style="font-size: 1.2em;">J2</p> |
|-----------------------|---|---|

prurit

perte d'appétit

Autres oui non

Si oui, nature de l'effet indésirable : _____

Durée : _____

Traitement : _____

Retrait du protocole oui non

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

EXAMEN CLINIQUE : Température corporelle : _____ , ____ °C

Score splénique de Hackett (0-5) : _____

| Symptômes | oui | non | symptômes | oui | non |
|---------------|-----|-----|----------------------|-----|-----|
| Fièvre | | | Anorexie | | |
| Céphalées | | | Douleurs abdominales | | |
| Toux | | | Eruption cutanée | | |
| Dyspnée | | | Pâleur muqueuse | | |
| Arthralgie | | | Ictère | | |
| Frissons | | | Prurit | | |
| Vomissements* | | | Convulsion | | |
| Diarrhée* | | | Autres | | |
| Asthénie | | | | | |

- -

* Si Vomissements ou Diarrhées précisez le nombre.
 Vomissements ____/24h Selles ____/24h

Traitements adjuvants :

Traitements associés :

OUI NON Si O Noms : 1. _____
 2. _____
 3. _____
 4. _____

Posologie quotidienne : 1. _____ Durée de traitement : _____
 2. _____ Durée de traitement : _____
 3. _____ Durée de traitement : _____
 4. _____ Durée de traitement : _____

| | | | | |
|---|---------------------|---|---|-------------------------|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | N° patient J2 |
| | | Nom | Prénom | |
| Date / __/__/__/__/__/__/__/ Jour Mois Année | | | | |

EXAMENS DE LABORATOIRE

Parasitémie *P falciparum* : __/__/__/__/__/__/__/__// mm³

Gamétocytemie *P falciparum* : __/__/__/__/__/__/__// 1000 leucocytes

Parasitémie autres : __/__/__/__/__/__/__/__// mm³ à préciser _____

Traitement administré à J2

Le patient reçoit :

Arsucam® à 7 ans AT 1 cp
 AQ 1 cp

Coartem® de 10 à 14 kg 1 cp **1^{ère} dose** **2^{ème} dose**

- -

| | | | | |
|----------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| | | de 15 à 24 kg 2 cp | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Artequin® | <input type="checkbox"/> | de 10 à 14 kg AT ½ cp | <input type="checkbox"/> | |
| | | MF ½ cp | <input type="checkbox"/> | |
| | | de 15 à 30 kg AT 1 cp | <input type="checkbox"/> | |
| | | MF 1 cp | <input type="checkbox"/> | |
| Heure de prise: /_/_/ h /_/_/ mn | | | | |
| Si vomissement dans les 30 mn | oui | non <input type="checkbox"/> | dose <input type="checkbox"/> | ministrée <input type="checkbox"/> |
| Heure de prise: /_/_/ h /_/_/ mn | | | | |
| Si vomissement dans les 30 mn | oui | non <input type="checkbox"/> | dose <input type="checkbox"/> | ministrée <input type="checkbox"/> |

Evènements indésirables

Le patient a-t-il eu un événement indésirable depuis la dernière visite ? oui non

- | | | |
|---|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> diminution des globules blancs | <input type="checkbox"/> vertiges | <input type="checkbox"/> douleurs abdominales |
| <input type="checkbox"/> ictère | <input type="checkbox"/> céphalées | <input type="checkbox"/> nausées |
| <input type="checkbox"/> troubles oculaires | <input type="checkbox"/> insomnies | <input type="checkbox"/> vomissements |
| <input type="checkbox"/> éruption cutanée | <input type="checkbox"/> asthénie | <input type="checkbox"/> diarrhée |
| <input type="checkbox"/> prurit | | <input type="checkbox"/> perte d'appétit |

Autres oui non

Si oui, nature de l'effet indésirable : _____

Durée : _____

- -

Traitement : _____

Retrait du protocole oui non

| | | | |
|-----------------------|--|--|--|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> </div> <p align="center">Nom</p> | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> </div> <p align="center">Prénom</p> | N° patient <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> </div> <p align="center">J3</p> |
| | Date / ___ / ___ / ___ / ___ / ___ <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Jour Mois Année </div> | | |

EXAMEN CLINIQUE : Température corporelle : _____ , ___ °C

Score splénique de Hackett (0-5) : _____

| Symptômes | oui | non | symptômes | oui | non |
|---------------|-----|-----|----------------------|-----|-----|
| Fièvre | | | Anorexie | | |
| Céphalées | | | Douleurs abdominales | | |
| Toux | | | Eruption cutanée | | |
| Dyspnée | | | Pâleur muqueuse | | |
| Arthralgie | | | Ictère | | |
| Frissons | | | Prurit | | |
| Vomissements* | | | Convulsion | | |
| Diarrhée* | | | Autres | | |
| Asthénie | | | | | |

* Si Vomissements ou Diarrhées précisez le nombre.
 Vomissements ___/24h Selles ___/24h

Traitements adjuvants :

Traitements associés :

OUI NON Si O Noms : 1. _____
 2. _____
 3. _____
 4. _____

Posologie quotidienne : 1. _____ Durée de traitement : _____
 2. _____ Durée de traitement : _____
 3. _____ Durée de traitement : _____
 4. _____ Durée de traitement : _____

| | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | N° patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | Nom | Prénom | | J3 | | |
| | Date / | / | / | | | | |
| | | Jour | Mois | Année | | | |

EXAMENS DE LABORATOIRE

Parasitémie *P falciparum* : /___/___/___/___/___/___/ / mm³
 Gamétoctémie *P falciparum* : /___/___/___/___/ / 1000 leucocytes
 Parasitémie autres : /___/___/___/___/___/___/ / mm³ à préciser _____

Evènements indésirables

Le patient a-t-il eu un évènement indésirable depuis la dernière visite ? oui non

- diminution des globules blancs
- ictère
- troubles oculaires
- éruption cutanée
- prurit
- vertiges
- céphalées
- insomnies
- asthénie
- douleurs abdominales
- nausées
- vomissements
- diarrhée
- perte d'appétit

Autres oui non

Si oui, nature de l'effet indésirable : _____

OUI NON Si OUI Noms : 1. _____
 2. _____
 3. _____
 4. _____

Posologie quotidienne : 1. _____ Durée de traitement : _____
 2. _____ Durée de traitement : _____
 3. _____ Durée de traitement : _____
 4. _____ Durée de traitement : _____

| | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | N° patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | Nom | Prénom | | J7 | | |
| | Date / | / | / | | | | |
| | | Jour | Mois | Année | | | |

EXAMENS DE LABORATOIRE

Parasitémie *P falciparum* : /___/___/___/___/___/___ mm³

Gamétocytémie *P falciparum* : /___/___/___/___/ 1000 leucocytes

Parasitémie autres : /___/___/___/___/___/___ mm³ à préciser _____

HEMATOLOGIE

GB /___/___/___/___/___/___ 10³/ul GR /___/___/___/___/___ 10⁶/ul

Hb /___/___/___/___/___ g/dl

Ht /___/___/___/___/___ %

VGM /___/___/___/___/___ fl TCMH /___/___/___/___/___ pg

CCMH /___/___/___/___/___ g/dl Plt /___/___/___/___/___ 10³/ul

Neutrophiles /___/___/___/___/___ 10³/ul Lymph (10³/ul)/___/___/___/___/___ 10³/ul

BIOCHIMIE

Créatinine /___/___/___/___/___ μmol/l

ALAT (GPT) /___/___/___/___/___ U/l

ASAT(GOT) /___/___/___/___/___ U/l

Bilirubine totale : /___/___/___/___/___ mg/l

- -

URINES :

Bandelettes réactives : _____

Autres analyses :

_____ / à préciser _____

_____ / à préciser _____

Evènements indésirables

Le patient a-t-il eu un évènement indésirable depuis la dernière visite ? oui non

- | | | |
|---|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> diminution des globules blancs | <input type="checkbox"/> vertiges | <input type="checkbox"/> douleurs abdominales |
| <input type="checkbox"/> ictère | <input type="checkbox"/> céphalées | <input type="checkbox"/> nausées |
| <input type="checkbox"/> troubles oculaires | <input type="checkbox"/> insomnies | <input type="checkbox"/> vomissements |
| <input type="checkbox"/> éruption cutanée | <input type="checkbox"/> asthénie | <input type="checkbox"/> diarrhée |
| <input type="checkbox"/> prurit | | <input type="checkbox"/> perte d'appétit |

Autres oui non

Si oui, nature de l'effet indésirable : _____

Durée : _____

Traitement : _____

Retrait du protocole oui non

| | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | N° patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | Nom | Prenom | | J14 | | |
| | Date / | <input type="text"/> |
| | | Jour | Mois | Année | | | |

EXAMEN CLINIQUE : Température corporelle : _____ , ____ °C

Score splénique de Hackett (0-5) : _____

| Symptômes | oui | non | symptômes | oui | non |
|---------------|-----|-----|----------------------|-----|-----|
| Fièvre | | | Anorexie | | |
| Céphalées | | | Douleurs abdominales | | |
| Toux | | | Eruption cutanée | | |
| Dyspnée | | | Pâleur muqueuse | | |
| Arthralgie | | | Ictère | | |
| Frissons | | | Prurit | | |
| Vomissements* | | | Convulsion | | |
| Diarrhée* | | | Autres | | |
| Asthénie | | | | | |

* Si Vomissements ou Diarrhées précisez le nombre.

Vomissements ____/24h

Selles ____/24h

Traitements adjuvants :

Traitements associés :

OUI NON Si O Noms : 1. _____

2. _____

3. _____

- -
4. _____

Posologie quotidienne : 1. _____ Durée de traitement : _____

2. _____ Durée de traitement : _____

3. _____ Durée de traitement : _____

4. _____ Durée de traitement : _____

| | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | N° patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | Nom | Prénom | | J14 | | |
| | Date / | <input type="text"/> |
| | | Jour | Mois | Année | | | |

EXAMENS DE LABORATOIRE

Parasitémie *P falciparum* : /___/___/___/___/___/___/ mm³

Gamétocytémie *P falciparum* : /___/___/___/___/ 1000 leucocytes

Parasitémie autres : /___/___/___/___/___/___/ mm³ à préciser _____

HEMATOLOGIE

GB /___/___/___/___/ 10³/ul

GR /___/___/___/___/ 10⁶/ul

Hb /___/___/___/___/ g/dl

Ht /___/___/___/___/ %

VGM /___/___/___/___/ fl

TCMH/___/___/___/___/ pg

CCMH /___/___/___/___/ g/dl

Plt /___/___/___/___/ 10³/ul

Neutrophiles /___/___/___/___/ 10³/ul Lymph (10³/ul)/___/___/___/10³/ul

BIOCHIMIE

Créatinine /___/___/___/___/ μmol/l

ALAT (GPT) /___/___/___/___/ U/I

ASAT(GOT) /___/___/___/___/ U/I

Bilirubine totale : /___/___/___/___/ mg/l

URINES:

Bandelettes réactives : _____

Autres analyses :

_____ / à préciser _____

_____ / à préciser _____

Evènements indésirables

Le patient a-t-il eu un évènement indésirable depuis la dernière visite ? oui non

diminution des globules blancs

vertiges

douleurs abdominales

ictère

céphalées

nausées

troubles oculaires

insomnies

vomissements

éruption cutanée

asthénie

diarrhée

prurit

perte d'appétit

Autres oui non

Si oui, nature de l'effet indésirable : _____

Durée : _____

Traitement : _____

Retrait du protocole oui non

| | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Protocole ARS-COA-ART | Initiale du patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | N° patient | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | Nom | Prénom | | J28 | | |
| | Date / | <input type="text"/> |
| | | Jour | Mois | Année | | | |

EXAMEN CLINIQUE : Température corporelle : _____ , ____ °C

Score splénique de Hackett (0-5) : _____

| Symptômes | oui | non | symptômes | oui | non |
|---------------|-----|-----|----------------------|-----|-----|
| Fièvre | | | Anorexie | | |
| Céphalées | | | Douleurs abdominales | | |
| Toux | | | Eruption cutanée | | |
| Dyspnée | | | Pâleur muqueuse | | |
| Arthralgie | | | Ictère | | |
| Frissons | | | Prurit | | |
| Vomissements* | | | Convulsion | | |
| Diarrhée* | | | Autres | | |
| Asthénie | | | | | |

* Si Vomissements ou Diarrhées précisez le nombre.

Vomissements ____/24h

Selles ____/24h

Traitements adjuvants :

Traitements associés :

OUI NON Si O Noms : 1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

Posologie quotidienne : 1. _____ Durée de traitement : _____

2. _____ Durée de traitement : _____

3. _____ Durée de traitement : _____

Evènements indésirables

Le patient a-t-il eu un évènement indésirable depuis la dernière visite ? oui non

- | | | |
|---|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> diminution des globules blancs | <input type="checkbox"/> vertiges | <input type="checkbox"/> douleurs abdominales |
| <input type="checkbox"/> ictère | <input type="checkbox"/> céphalées | <input type="checkbox"/> nausées |
| <input type="checkbox"/> troubles oculaires | <input type="checkbox"/> insomnies | <input type="checkbox"/> vomissements |
| <input type="checkbox"/> éruption cutanée | <input type="checkbox"/> asthénie | <input type="checkbox"/> diarrhée |
| <input type="checkbox"/> prurit | | <input type="checkbox"/> perte d'appétit |

Autres oui non

Si oui, nature de l'effet indésirable : _____

Durée : _____

Traitement : _____

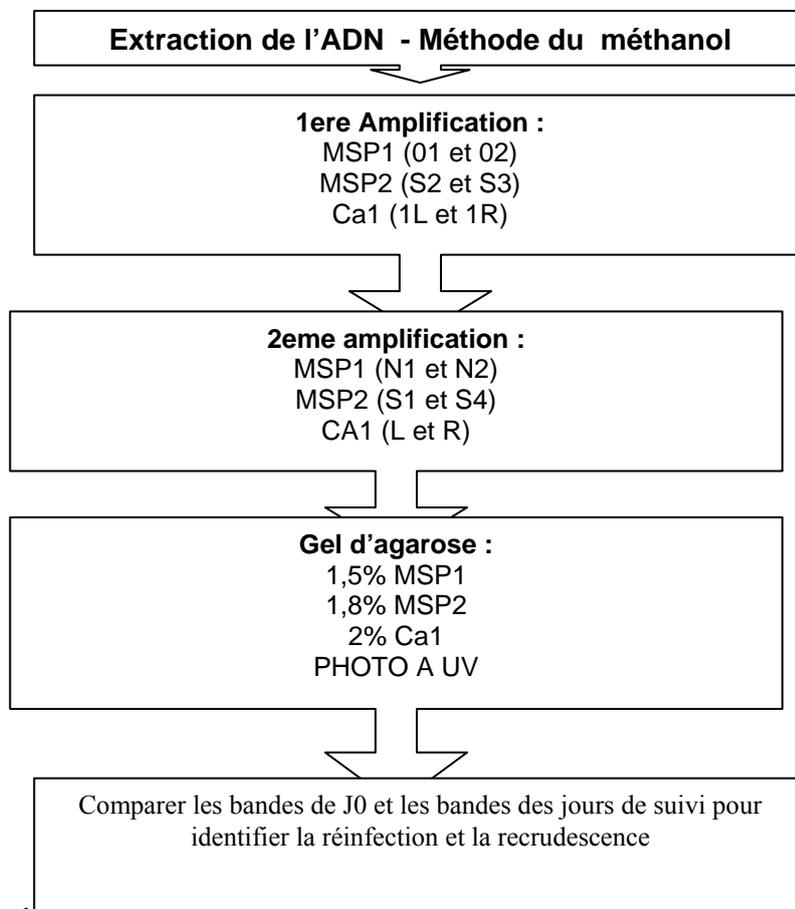
Retrait du protocole oui non

Annexe 7 : CORRECTION MOLECULAIRE

Les profils génétiques des marqueurs de polymorphisme MSP1, MSP2 et le microsatellite Ca1 ont été comparés chez les parasites obtenus avant traitement à J0 et ceux récoltés après traitement. Le but était de distinguer la recrudescence de la réinfection par analyse génotypique des souches de *P. falciparum* lors des 28 jours de suivi par Nested PCR afin de générer des données réelles sur l'ampleur de la résistance des médicaments antipaludiques initiés dans l'étude.

Sur le plan méthodologique, tous les patients inclus dans l'étude ont fait l'objet d'un prélèvement de sang capillaire sur papier filtre à J0. Les patients qui ont fait un échec thérapeutique à J9 ou après ont fait l'objet d'un deuxième prélèvement sanguin sur papier filtre.

Technique de Nested PCR - Résumé :



Résultats de la PCR

| | | |
|----------|--------|---------|
| Marqueur | 111 J0 | 111 J28 |
| MSP1 | a | b |
| MSP2 | c | d |
| Ca1 | e | f |

Pour les trois marqueurs utilisés, les tailles des bandes des parasites à J0 et à J28 sont différentes.

| N échantillon | Profil différent | Profil identique |
|---------------|------------------|------------------|
| 111 | x | |

Conclusion : Pour cet échantillon, le profil génétique à J0 est différent de celui observé à J28. Il s'agit donc d'une réinfection.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- ❖ D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et de sa dignité humaine.
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- ❖ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
- ❖ Que je sois couverte d'opprobres et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure.