REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi

****

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES

ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2024-2025 N°_____/

Diplôme d'Études Spécialisées (DES)

BIOLOGIE CLINIQUE

IMPACT DES COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES À BASE D'ARTÉMISININE (CTAs) SUR LA DYNAMIQUE DES PARAMETRES BIOCHIMIQUES, HEMATOLOGIQUES ET PARASITOLOGIQUES

Mémoire présenté et soutenu

publiquement le 26/05/2025 devant la Faculté de Pharmacie

par : Madame Fatoumata Ousmane MAIGA

JURY

Président du jury : Professeur Abdoulaye A. DJIMDE, Professeur Titulaire

Membres : Professeur Djibril Mamadou COULIBALY, Maître de Conférences Agrégé

Docteur Sékou KENE

Directeur de mémoire : Professeur Laurent DEMBELE, Maître de Conférences Agrégé

DEDICACE ET REMERCIEMENTS

Dédicace

Ce travail est dédié en la mémoire de mon défunt grand frère Hachimi Ousmane MAIGA, mon jumeau de cœur, qui a quitté ce monde trop tôt. Sa force, son courage et son amour restent avec moi, guidant chaque étape de mon chemin. À toi, qui as partagé chaque moment de joie et de peine, je dédie ce fruit de mon labeur, en témoignage de notre lien indéfectible. Tu resteras à jamais dans mon cœur. Dors en paix.

Remerciements

Réussir dans la recherche et l'accomplissement de ce mémoire n'aurait pas été possible sans le soutien inconditionnel de nombreuses personnes, à qui je tiens à exprimer ma profonde gratitude.

À mes chers parents Ousmane Issoufi MAIGA et Safiatou Hachimi MAIGA, piliers de ma vie, merci pour votre amour, votre sacrifice et votre soutien sans faille. Votre présence et votre encouragement ont été les lumières qui m'ont guidé à travers les défis. Que Dieu vous donne une longue vie avec une santé de fer.

À mon fils Mady MONEKATA, le trésor de ma vie, je m'excuse pour les moments d'absence, promettant que chaque sacrifice est fait dans l'espoir d'un avenir meilleur pour toi. Ta compréhension et ton sourire sont mes plus grandes motivations. Maman t’aime fort.

Je tiens également à remercier ma sœur Hamsa et son mari Cheick Mansour Diarra, mon frère Abdoul Karim ainsi que mes neveux Abdourahmane et Mohamed, pour leur amour et leur soutien constant.

Un remerciement spécial à mon ami de toujours Dr. Youssouf DIARRA, frère de cœur, qui a été un pilier de soutien dans notre parcours académique et professionnel. Merci pour ta patience, ta complicité et ta compréhension. Sache que cela n’est que le début InShaAllah.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance à Dr. Bakary FOFANA pour avoir facilité l’accès à la base de données de l’étude WANECAM1, qui a fondé l'analyse de ce mémoire. Les remerciements s’adressent aussi à tous les investigateurs de l’étude WANECAM1 qui ont pris part à cette étude, essentiellement pour la qualité des données collectées.

Mes sincères remerciements s'adressent également à mon Mentor Prof. Abdoulaye DJIMDE et mon superviseur Prof. Laurent DEMBELE. Vos orientations, vos critiques constructives et votre soutien ont été essentiels à mon développement académique. Votre expertise et votre dévouement à l'excellence m'inspirent et me motivent à persévérer.

Enfin, je souhaite remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'élaboration de ce travail. Votre aide, quelle qu'elle soit, a été une pièce essentielle de ce projet.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

Abréviations	**Signification**
ACPR	Réponses clinique et parasitologique adéquates
ACT	*Artemisinin based Combination Therapy*
AL	Artemether-Lumefantrine
ALAT	Alanine aminotransférase
ALP	Phosphatase alcaline
AM	Artesunate-Mefloquine
AP	Artesunate-Pyronaridine
AS+SP	Artesunate+Sulfadoxine-Pyrimethamine
ASAQ	Artesunate-Amodiaquine
ASAT	Aspartate aminotransférase
CRP	Protéine C-réactive
CTAs	Combinaisons Thérapeutiques à base d'artemisinine
DHA-Pip	Dihydroartemisinin-Piperaquine
dL	décilitre
Hgb	Hémoglobine
Ht	Hématocrite
IDs	Numero d'Identification
IL-6	Interleukine-6
LDH	Lactate déshydrogénase
mg	miligrammes
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	*Polymerase Chain Reaction*
Pfcrt	*Plasmodium falciparum Chloroquine Resistance Transporter*
Pfk13	*Plasmodium falciparum Kelch 13*
Pfmdr1	*Plasmodium falciparum multidrug resistance protein-1*
RBC	*Red Blood Cells (Globules Rouges)*
UI	Unités Internationales
WANECAM	*West African Network for Clinical Trials of Antimalarial Drugs*
WBC	*White Blood Cells (Globules blancs)*
WWARN	*WorldWide Antimalarial Resistance Network*

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Carte représentant les sites d'étude 15

Figure 2: Temps de clairance parasitaire par combinaison d'antipaludiques..... 24

Figure 3: Réponses clinique et parasitologique adéquates non-corrigées par combinaison d'antipaludiques sur 28 et 42 jours de suivi 25

Figure 4: Réponses clinique et parasitologique adéquates corrigées par combinaison d'antipaludiques sur 28 et 42 jours de suivi 26

Figure 5 : Évolution du taux d'échecs thérapeutiques sur 42 jours de suivi après la prise des CTAs (non-corrigé) 28

Figure 6 : Évolution du taux d'échecs thérapeutiques sur 42 jours de suivi après la prise des CTAs (Corrigé)..... 29

Figure 7 : Evolution des taux normaux de créatinemie entre J0 et J28..... 31

Figure 8 : Evolution des taux normaux d'ALAT entre J0 et J28..... 32

Figure 9 : Evolution des taux normaux d'ASAT entre J0 et J28..... 33

Figure 10 : Evolution des taux normaux d'ALP entre J0 et J28 34

Figure 11 : Evolution des taux normaux de biluribine totale entre J0 et J28 35

Figure 12 : Evolution des taux normaux de golobules blancs entre J0 et J28 37

Figure 13 : Evolution des taux normaux de globules rouges entre J0 et J28 38

Figure 14 : Evolution des taux normaux de taux d'hémoglobine entre J0 et J28 39

Figure 15 : Evolution des taux normaux de plaquettes sanguines entre J0 et J28..... 40

Figure 16 : Evolution des taux normaux de taux d'hématocrite entre J0 et J28..... 41

Figure 17 : Evolution des taux normaux de lymphocytes entre J0 et J28..... 42

Figure 18 : Evolution des taux normaux d'éosinophiles entre J0 et J28..... 43

Figure 19 : Evolution des taux normaux de basophiles entre J0 et J28..... 44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Calendrier de suivi des patients et examens réalisés par visite 19

Tableau II: Caractéristiques sociodémographiques des patients 23

Tableau III: Taux de positivité à J3 par bras de traitement 27

Tableau IV: Temps de survenu des échecs thérapeutiques par combinaison d'antipaludiques 27

Tableau V: Évolution des paramètres biochimiques lors du suivi après la prise des CTAs (globalement) 30

Tableau VI: Évolution des paramètres hématologiques lors du suivi après la prise des CTAs (globalement) 35

Tableau VII: Valeurs de références pour les paramètres biochimiques..... 59

Tableau VIII: Valeurs de références pour les paramètres hématologiques 60

Tableau IX: Évolution des paramètres hématologiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique AP 62

Tableau X: Évolution des paramètres hématologiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique ASAQ 63

Tableau XI: Évolution des paramètres hématologiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique DHA-Pip 64

Tableau XII: Évolution des paramètres hématologiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique AL 65

Tableau XIII: Statistiques sommaires des paramètres hématologiques vii

Tableau XIV: Évolution des paramètres biochimiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique AP xi

Tableau XV: Évolution des paramètres biochimiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique ASAQ xi

Tableau XIII: Évolution des paramètres biochimiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique DHA-Pip xii

Tableau XVII: Évolution des paramètres biochimiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique AL xiii

Tableau XVIII: Statistiques sommaires des paramètres biochimiquess.....xiii

SOMMAIRE

DEDICACE ET REMERCIEMENTS ii

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS iii

LISTE DES FIGURES iv

LISTE DES TABLEAUX v

1. INTRODUCTION 1

2. OBJECTIFS 3

2.1. Objectif principal 3

2.2. Objectifs spécifiques 3

3. REVUE DE LA LITTERATURE 4

3.1. Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine comme traitements actuels du paludisme 4

3.2. Résistance aux CTAs 4

3.3. Paramètres parasitologiques d'évaluation de l'efficacité des CTAs 5

3.4. Paramètres biochimiques 6

3.4.1. Créatinine 6

3.4.2. Aspartate aminotransférase (ASAT) 7

3.4.3. Alanine aminotransférase (ALAT) 7

3.4.4. Phosphatase alcaline (ALP) 7

3.4.5. Bilirubine totale 8

3.4.6. Traitement à base de CTAs et impact sur les paramètres biochimiques 8

3.5. Paramètres hématologiques 9

3.5.1. Globules Rouges (Érythrocytes, RBC) 9

3.5.2. Globules Blancs (Leucocytes) 9

3.5.3. Plaquettes 10

3.5.4. Taux d'hémoglobine (Hb) 11

3.5.5. Hématocrite (Ht) 12

3.5.6. Traitement à base de CTAs et impact sur paramètres hématologiques 13

4. METHODOLOGIE 14

4.1. Description de l'essai clinique de référence 14

4.1.1. Présentation des objectifs et du design de l'étude 14

4.1.2. Conception de l'étude de référence 14

4.1.3. Objectif de l'étude de référence 14

4.1.4. Population cible, méthodes d'échantillonnage et critères d'inclusion/exclusion de l'étude de référence 14

4.1.5. Considérations éthiques 19

4.2. Méthodes d'analyse des données secondaires 20

4.2.1. Extraction et traitement des données 20

4.2.2. Taille d'échantillon 21

4.2.3. Méthodes statistiques utilisées pour évaluer les paramètres parasitologiques, hématologiques et biochimiques 22

5. RESULTATS 23

5.1. Caractéristiques des patients 23

5.2. Parasitologie 24

5.2.1. Temps de clairance parasitaire 24

5.2.2. Réponses clinique et parasitologique adéquates 25

5.2.3. Évaluation de l'efficacité dans le temps 28

5.3. Évolution des paramètres biochimiques entre J0 et J28 30

5.3.1. Evolution de la creatinemie 31

5.3.2. Evolution des ALAT 32

5.3.3. Evolution des ASAT 33

5.3.4. Evolution des ALP 34

5.3.5. Evolution de la biluribine totale 35

5.4. Évolution des paramètres hématologiques entre J0 et J28 35

5.4.1. Variation des globules blancs 37

5.4.2. Variation des globules rouges 38

5.4.3. Taux d'hémoglobine 39

5.4.4. Variation des plaquettes sanguines 40

5.4.5. Variation du taux d'hématocrite 41

5.4.6. Variation des lymphocytes 42

5.4.7. Variation des éosinophiles 43

5.4.8. Variation des basophiles 44

6. DISCUSSION 45

6.1. Paramètres parasitologiques 45

6.2. Paramètres Biochimiques 46

6.3. Paramètres hématologiques 48

6.4. Limites de l'étude 49

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS 50

7.1. CONCLUSION 50

7.2. RECOMMENDATIONS 50

8. RÉFÉRENCES 51

9. ANNEXES 59

9.1. Annexe 1: Valeurs de références pour les paramètres biochimiques 59

9.2. Annexe 2: Valeurs de références pour les paramètres hématologiques 60

9.3. Annexe 3: Valeurs Moyennes des paramètres hématologiques 62

9.3.1. Variation qualitative 62

9.3.2. Variation quantitative vii

9.4. Annexe 4 : Valeurs moyennes des paramètres biochimiques xi

9.4.1. Variation qualitative xi

9.4.2. Variatiariaon quantitative xiii

1. INTRODUCTION

Les Combinaisons Thérapeutiques à Base d'Artémisinine (CTAs) ont émergé comme une réponse cruciale dans la lutte contre le paludisme, offrant une approche combinée visant à améliorer l'efficacité thérapeutique et à retarder l'émergence de la résistance aux médicaments antipaludiques. Ce type de traitement novateur repose sur l'administration simultanée de deux médicaments, agissant de manière synergétique ou additive, avec des modes d'action indépendants [1,2]. Ces combinaisons se présentent sous forme de combinaisons fixes, dans lesquelles les principes actifs sont associés à l'intérieur d'une même forme galénique, ou en co-formulation, permettant l'administration simultanée de plusieurs médicaments via des comprimés ou des gélules distincts [2].

Au cours de la dernière décennie, le développement des combinaisons d'antipaludiques a considérablement évolué. Les CTAs, sont actuellement reconnues comme la meilleure stratégie contre les parasites résistants à d'autres molécules existantes [3,4]. Ainsi, elles ont révolutionné la lutte contre le paludisme, une maladie parasitaire qui reste un défi majeur de santé publique dans de nombreuses régions du monde [5]. Ces traitements sont désormais largement utilisés en raison de leur efficacité remarquable dans la réduction de la charge parasitaire chez les patients atteints de paludisme [6]. Ils sont recommandés et employés dans le traitement du paludisme non compliqué ou grave, bien que leur efficacité contre les hypnozoïtes soit limitée [7].

Les CTAs, bien que recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme, leur utilisation excessive et incontrôlée peuvent entraîner une résistance aux molécules utilisées [8,9]. La résistance aux médicaments antipaludiques, en particulier aux dérivés de l'artémisinine, représente une menace croissante pour le contrôle du paludisme.

Outre leur efficacité reconnue contre le parasite, des préoccupations subsistent quant à leur impact sur les paramètres hématologiques et biochimiques chez les patients infectés. Bien que les CTAs soient généralement considérées comme sûres et bien tolérées, des études antérieures ont suggéré des effets indésirables potentiels chez certains patients. Par exemple, l'administration de CTAs chez certains patients peut entrainer une légère anémie transitoire, probablement en raison de la destruction des globules rouges infectés par le parasite [10]. Elles peuvent influencer les fonctions hépatiques et rénales des patients. Des études ont

rapporté des élévations des enzymes hépatiques chez certains individus après le traitement, suggérant un effet potentiel sur la fonction hépatique [11]. Malgré leurs bénéfices indéniables dans le traitement du paludisme, des préoccupations persistent concernant leur impact sur les populations vulnérables, notamment les femmes enceintes et les enfants.

Ainsi, bien que les CTAs représentent une avancée significative dans le traitement du paludisme, il est impératif de continuer à évaluer leur efficacité, leur sécurité et leur impact à long terme afin de mieux informer les politiques de santé publique. C'est dans ce cadre que nous avons initié cette étude dont le but est d'évaluer l'impact des CTAs sur les paramètres parasitologiques, biochimiques et hématologiques dans une population constituée d'adultes et d'enfants afin de mieux comprendre leur efficacité globale et leur sécurité.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif principal

Évaluer l'impact de différentes combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sur les paramètres parasitologiques, biochimiques et hématologiques chez des patients atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué.

2.2. Objectifs spécifiques

- Determiner le temps de clairance de différentes CTAs,
- Comparer la différence de temps de survenu de l'échec thérapeutique entre les bras des traitements,
- Comparer la positivité à *Plasmodium falciparum* au 3ème jour de traitement après l'administration des différentes CTAs,
- Comparer l'efficacité parasitologique des CTAs sur 28 et 42 jours après correction moléculaire,
- Analyser l'évolution des paramètres biochimiques (Créatinine, Aspartate Aminotransférase, Alanine Aminotransférase, Phosphatase alcaline et la bilirubine totale) par bras de traitement chez des patients ayant des taux normaux à l'inclusion,
- Analyser l'évolution des paramètres hématologiques (globules rouges, globules blancs, hémoglobine, hématocrite, plaquettes, lymphocytes, monocytes, éosinophiles et de basophiles) par bras de traitement chez des patients ayant des taux normaux à l'inclusion.

3. REVUE DE LA LITTERATURE

3.1. Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine comme traitements actuels du paludisme

Les traitements actuels du paludisme incluent les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAS) [12,13]. Les CTAs sont actuellement le traitement de référence du paludisme [13]. Les principales combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine homologuées par l'OMS pour le traitement du paludisme sont les suivants :

- artemether-lumefantrine (AL)
- artesunate-amodiaquine (ASAQ)
- artesunate-mefloquine (AM)
- artesunate-pyronaridine (AP)
- artesunate+sulfadoxine-pyrimethamine (AS+SP)
- dihydroartemisinin-piperaquine (DHA-Pip) [14,15]

Les traitements actuels du paludisme, y compris les CTAs, ont montré une efficacité significative dans la réduction de la morbidité et de la mortalité liées à cette maladie [12,13]. Leur efficacité est toutefois menacée par la résistance aux médicaments, en particulier la résistance de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine [16,17]. De plus, les traitements actuels peuvent être limités par des problèmes liés aux coûts élevés pour les patients, la mauvaise organisation des systèmes de santé, ainsi que des inégalités d'accès aux soins [12,18]. Malgré ces menaces et difficultés, les CTAs restent le traitement de référence du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* et sont recommandées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [19].

3.2. Résistance aux CTAs

La résistance aux CTAs est un sujet préoccupant dans la lutte contre le paludisme. La résistance de *Plasmodium spp*, aux CTAs a été observée dans le bassin du Mékong et récemment dans plusieurs pays d'Afrique, notamment en Ouganda, au Rwanda et en Érythrée [20] . Bien que la résistance partielle à l'artémisinine ne conduise rarement, à elle seule, à l'échec du traitement, la résistance à l'artémisinine et au médicament associé dans le cadre des CTAs peut entraîner des taux élevés d'échec thérapeutiques [20]. La gestion de la pharmacorésistance nécessite une surveillance étroite car des CTAs sont toujours utilisées pour traiter les patients même dans les

zones où la résistance est la plus forte [21]. L'échec thérapeutique de certaines CTAs dans le bassin du Mékong souligne l'importance de mesures adéquates pour préserver l'efficacité de ces médicaments [20]. La résistance aux médicaments associés utilisés dans les CTAs n'a pas été confirmée en Afrique, et le traitement reste très efficace [20], mais il existe des taux préoccupants de mutations en Ouganda, Erythrée et le Rwanda [22–24]. La résistance aux médicaments peut entraîner une diminution de l'efficacité des traitements, ce qui pourrait augmenter la morbidité et la mortalité du paludisme [25,26]. Cette résistance aux CTAs pourrait également entraîner une augmentation des coûts de traitement et une diminution de l'accessibilité aux soins de santé [8]. Il est donc important de surveiller l'émergence de la résistance aux médicaments et de mettre en place des mesures pour prédire, prévenir et/ou contrôler la résistance [25]. Ainsi, le développement de nouveaux médicaments antipaludiques pour diversifier l'utilisation des traitements existants est une nécessité [26].

3.3. Paramètres parasitologiques d'évaluation de l'efficacité des CTAs

Dans les essais cliniques tout comme les études de surveillance évaluant l'efficacité des CTAs dans la prise en charge du paludisme simple, plusieurs paramètres parasitologiques sont utilisés pour évaluer la réponse au traitement. Le retard de clairance parasitaire, défini comme la persistance des parasites dans le sang après le traitement, est un indicateur important de l'efficacité thérapeutique. Ceci se justifie par le fait que le retard de clairance parasitaire est associé à une possible résistance à certains antipaludiques [27]. Aussi, les échecs thérapeutiques, définis comme la présence persistante ou la récurrence des parasites après un traitement complet [28], sont également utilisés. Ces échecs peuvent résulter de divers facteurs, y compris la résistance médicamenteuse, la non-adhérence au traitement, les vomissements répétés lors de la prise du médicament ou des facteurs environnementaux [29,30]. De plus, la positivité au jour 3, qui se réfère à la présence persistante de parasites dans le sang trois jours après le début du traitement, est souvent utilisée comme indicateur de l'échec précoce du traitement [31]. Les Réponses clinique et parasitologique adéquates (RCPA) (en Anglais ACPR : Adequate Clinical and Parasitological Response) est défini comme l'absence de parasites dans le sang périphérique du patient, ainsi que l'absence de signes et de symptômes de paludisme, pendant une période spécifiée après l'administration du traitement antipaludique [32]. Cette période varie généralement de 28 à 42 jours, selon les recommandations de l'OMS pour les protocoles d'étude visant à évaluer l'efficacité des CTAs [33]. Pour évaluer l'ACPR, les patients

sont suivis après le traitement pour détecter : 1] toute récurrence des symptômes du paludisme, 2] pour vérifier la présence de parasites dans leur sang par la microscopie. Dans l'utilisation de l'ACPR pour l'évaluation finale de l'efficacité de la CTA, elle doit être corrigée par PCR. La correction a pour objectif de discriminer les réinfections des cas de recrudescences (vrais échecs thérapeutiques). Ainsi, :

- ACPR Non-corrigé : L'ACPR Non-corrigé fait référence à la proportion de patients qui ont fait des échecs thérapeutiques lors des 28 ou 42 jours de suivi.
- ACPR corrigé : L'ACPR corrigé prend en compte la discrimination des réinfections des cas de recrudescence après le traitement. Il ajuste les résultats en excluant des calculs les patients présentant une réinfection durant la période de suivi. Cela permet d'évaluer plus précisément l'efficacité du traitement en se concentrant uniquement sur les cas de recrudescence qui constituent les vrais échecs thérapeutiques [34].

Les marqueurs de résistance qui permettent de détecter précocement l'émergence de résistance aux médicaments antipaludiques, sont des mutations au niveau de différents gènes. Ces marqueurs de résistance sont aussi utilisés dans le contexte d'évaluation de l'efficacité des CTAs. Les marqueurs ciblés sont généralement fonction de la population parasitaire et de la molécule en cours d'évaluation. Par exemple, les mutations sur le gène *Pfcrt* et *Pfmdr1* sont utilisées pour évaluer le niveau de résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et la luméfantrine. De même, le gène *Pfk13* est aussi utilisé pour l'évaluation de la résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine et ses dérivés. Les variations à certaines positions clés de ces gènes sont associées à la résistance à ces molécules, et leur surveillance peut fournir des indications sur l'efficacité des CTAs dans lesquelles ces molécules sont utilisées comme médicaments partenaires [35].

3.4. Paramètres biochimiques

3.4.1. Créatinine

La créatinine est un marqueur important de la fonction rénale. Elle est produite par les muscles lorsqu'ils utilisent la créatine, une substance impliquée dans la production d'énergie. Normalement, les reins filtrent la créatinine du sang et l'éliminent par l'urine [36]. Ainsi, le niveau de créatinine dans le sang est un indicateur crucial de la fonction rénale. Les valeurs normales de la créatinine dans le sang varient en fonction de l'âge, du sexe et de la masse musculaire, mais en général, elles se situent entre 0,6 et 1,3 milligramme par décilitre (mg/dL)

pour les hommes et entre 0,5 et 1,1 mg/dL pour les femmes [36,37]. Une augmentation de la créatinine dans le sang peut être un indicateur de dysfonctionnement rénal, car cela peut signifier que les reins ont des difficultés à éliminer ce déchet. La créatinine n'est qu'un indicateur parmi d'autres qui sont pris en considération par les professionnels de santé pour évaluer la fonction rénale [38].

3.4.2. Aspartate aminotransférase (ASAT)

L'aspartate aminotransférase (ASAT) est une enzyme présente dans les cellules hépatiques et musculaires. Elle est libérée dans le sang lorsque ces cellules sont endommagées, ce qui en fait un marqueur de l'activité cellulaire hépatique et musculaire. Les valeurs normales de l'ASAT dans le sang varient en fonction de l'âge, du sexe et de la masse musculaire, mais en général, elles se situent entre 10 et 42 unités internationales par litre (UI/L) chez les hommes et entre 9 et 32 UI/L chez les femmes [39] . Une augmentation de l'ASAT dans le sang peut être un indicateur de lésions hépatiques ou musculaires, mais elle n'est pas spécifique à une pathologie particulière (National Cancer Institute, 2015). Ainsi, d'autres tests doivent être effectués pour déterminer la cause exacte de l'augmentation de l'ASAT qui est variable selon le contexte et le patient concerné [40].

3.4.3. Alanine aminotransférase (ALAT)

L'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) dans le sang est un indicateur spécifique de l'atteinte hépatique. Les valeurs normales de l'ALAT dans le sang varient en fonction du sexe et de l'âge, mais en général, elles se situent entre 7 et 56 unités internationales par litre (UI/L) chez les hommes et entre 5 et 36 UI/L chez les femmes [40]. Une augmentation de l'ALAT peut être observée en cas de dommages au foie, tels que ceux causés par une hépatite virale, une stéatose hépatique (foie gras), une cirrhose ou la prise de certains médicaments ou toxines hépatiques [41]. L'augmentation de l'ALAT n'est pas spécifique au cancer du foie, mais peut indiquer une altération de la fonction hépatique nécessitant une évaluation médicale plus approfondie [42].

3.4.4. Phosphatase alcaline (ALP)

La phosphatase alcaline est une enzyme présente dans de nombreux tissus du corps, notamment le foie, les reins et les os [43]. Elle est nécessaire au métabolisme des os et au fonctionnement normal du foie. Les valeurs normales de la phosphatase alcaline dans le sang varient en fonction de l'âge et du sexe, mais en général, elles se situent entre 30 et 125 unités

internationales par litre (UI/L) chez l'adulte [40]. Une augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang peut être observée en cas de troubles hépatiques, tels que la cholestase (réduction ou arrêt du flux biliaire causé par un calcul par exemple), la cirrhose, l'hépatite virale ou auto-immune, ou une tumeur hépatique [44]. Elle peut également être élevée en cas de maladies osseuses telles que la maladie de Paget, l'ostéomalacie, des métastases osseuses, le rachitisme, ou l'hyperparathyroïdie [45].

3.4.5. Bilirubine totale

La bilirubine est un produit de dégradation des globules rouges qui est normalement éliminé par le foie et excrété dans la bile. Une augmentation de la bilirubine totale dans le sang peut être un indicateur de dysfonctionnement hépatique ou de problèmes biliaires. Les valeurs normales de la bilirubine totale dans le sang varient en fonction de l'âge, du sexe et de la méthode de mesure, mais en général, elles se situent entre 0,3 et 1,9 milligramme par décilitre (mg/dL) [46,47] . Une augmentation de la bilirubine totale peut être observée en cas de dysfonctionnement hépatique, d'obstruction des voies biliaires, d'hémolyse (destruction excessive des globules rouges) ou de certaines maladies génétiques. Une augmentation de la bilirubine directe (ou conjuguée) peut être observée en cas de cholestase, c'est-à-dire lorsque la bile ne peut pas s'écouler normalement dans l'intestin grêle [40,46,47].

3.4.6. Traitement à base de CTAs et impact sur les paramètres biochimiques

L'impact des traitements à base de CTAs sur les paramètres biochimiques se caractérise par des altérations transitoires plus ou moins maintenues pour certains patients. Une augmentation des marqueurs d'hémolyse tels que la bilirubine et la lactate déshydrogénase (LDH) a été observée [48], suggérant une libération accrue de mérozoïtes de *Plasmodium* lors de la destruction des globules rouges infectés. Aussi, des variations dans les enzymes hépatiques, notamment l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été notées, indiquant une perturbation légère mais temporaire de la fonction hépatique [11]. Les CTAs peuvent également déclencher des réponses inflammatoires, caractérisées par des augmentations des marqueurs inflammatoires tels que la protéine C-réactive (CRP) et l'interleukine-6 (IL-6) [11]. Parallèlement, des changements dans les concentrations sériques d'électrolytes et des profils métaboliques ont été observés, mettant en évidence les adaptations métaboliques de l'organisme en réponse à l'infection et au traitement antipaludique [49].

3.5. Paramètres hématologiques

3.5.1. Globules Rouges (Érythrocytes, RBC)

Les globules rouges, également appelés érythrocytes, sont les cellules sanguines les plus abondantes dans la circulation sanguine et jouent un rôle crucial dans le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus de l'organisme, ainsi que du dioxyde de carbone des tissus vers les poumons pour l'élimination.

3.5.1.1. Fonctions

Transport de l'oxygène : Les globules rouges contiennent une protéine appelée hémoglobine, qui se lie à l'oxygène dans les poumons et le transporte vers les tissus périphériques où il est libéré pour soutenir les processus métaboliques cellulaires [50].

Transport du dioxyde de carbone : En retour, les globules rouges capturent le dioxyde de carbone produit par les cellules et le transportent vers les poumons pour être expulsé du corps lors de l'expiration [50].

Maintien de l'homéostasie acido-basique : L'hémoglobine aide également à maintenir l'équilibre acido-basique du sang en agissant comme un tampon, ce qui contribue à stabiliser le pH sanguin [50].

3.5.1.2. Valeurs Normales

Les valeurs normales des globules rouges peuvent varier légèrement selon les laboratoires et les populations, mais en général, les valeurs normales sont :

- Pour les hommes : entre 4,5 et 5,9 millions de globules rouges par microlitre de sang.
- Pour les femmes : entre 4,0 et 5,2 millions de globules rouges par microlitre de sang [51].

Des variations par rapport à ces valeurs normales peuvent indiquer des conditions médicales telles que l'anémie (une diminution du nombre de globules rouges), la polycythémie (une augmentation du nombre de globules rouges), ou d'autres affections (telles que la déshydratation, les maladies du sang ou les problèmes pulmonaires).

3.5.2. Globules Blancs (Leucocytes)

Les globules blancs, également appelés leucocytes, sont des cellules sanguines impliquées dans la défense immunitaire de l'organisme contre les infections et les agents pathogènes [52]. Ils sont produits dans la moelle osseuse et circulent dans le sang et la lymphe, où ils peuvent se déplacer vers les tissus où des infections sont présentes. Les leucocytes sont divisés en plusieurs types, chacun ayant des fonctions spécifiques dans la réponse immunitaire [53].

3.5.2.1. Types de Leucocytes

Neutrophiles : Ils sont les premiers à arriver sur le site d'une infection bactérienne et sont responsables de la phagocytose des bactéries.

Lymphocytes : Ils sont responsables de la production d'anticorps et de la coordination de la réponse immunitaire adaptative.

Monocytes : Ils se transforment en macrophages lorsqu'ils atteignent les tissus et sont impliqués dans la phagocytose des cellules étrangères et des débris cellulaires.

Éosinophiles : Ils sont principalement impliqués dans la lutte contre les infections parasitaires et dans les réactions allergiques.

Basophiles : Ils libèrent des médiateurs chimiques tels que l'histamine en réponse aux allergènes.

3.5.2.2. Fonctions [52]

- Les globules blancs jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les infections et les agents pathogènes.
- Ils peuvent phagocyter les microorganismes envahisseurs et les cellules étrangères.
- Ils sont également impliqués dans la production d'anticorps et la régulation de la réponse immunitaire.

3.5.2.3. Valeurs Normales

Les valeurs normales des globules blancs varient généralement entre 4 000 et 11 000 cellules par microlitre de sang. Cependant, les valeurs normales spécifiques pour chaque type de leucocyte peuvent varier légèrement en fonction de l'âge, du sexe et d'autres facteurs individuels [54]. Des niveaux élevés de globules blancs (leucocytose), peuvent indiquer une infection, une inflammation ou une réaction allergique, tandis que des niveaux bas (leucopénie), peuvent être associés à des maladies du système immunitaire, des infections ou des troubles de la moelle osseuse [55].

3.5.3. Plaquettes [56]

Les plaquettes, également appelées thrombocytes, sont de petites cellules sanguines fragmentées produites dans la moelle osseuse. Elles jouent un rôle crucial dans la coagulation sanguine en formant des caillots pour arrêter les saignements lorsque des vaisseaux sanguins sont endommagés. Les plaquettes sont également impliquées dans d'autres processus biologiques, tels que la réparation des tissus et la réponse immunitaire.

3.5.3.1. Fonctions [57]

- Coagulation sanguine : Lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé, les plaquettes adhèrent à la paroi du vaisseau et se regroupent pour former un caillot sanguin, ce qui arrête le saignement.
- Réparation des tissus : Les plaquettes libèrent des facteurs de croissance et des cytokines qui favorisent la réparation des tissus endommagés en stimulant la prolifération cellulaire et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.
- Réponse immunitaire : Les plaquettes jouent un rôle dans la réponse immunitaire en libérant des médiateurs chimiques et en interagissant avec d'autres cellules immunitaires pour combattre les agents infectieux.

3.5.3.2. Valeurs Normales

Les valeurs normales de plaquettes varient généralement entre 150 000 et 450 000 plaquettes par microlitre de sang. Ces valeurs peuvent légèrement varier en fonction de l'âge, du sexe et d'autres facteurs individuels [58].

Des niveaux anormaux de plaquettes peuvent être associés à diverses conditions médicales :

- Thrombocytopénie : Une diminution du nombre de plaquettes peut augmenter le risque de saignement excessif et peut être causée par des maladies auto-immunes, des médicaments, des infections ou des troubles de la moelle osseuse [58].
- Thrombocytose : Une augmentation du nombre de plaquettes peut augmenter le risque de formation de caillots sanguins et peut être causée par des infections, des maladies inflammatoires, des troubles de la moelle osseuse ou certains cancers [58].

3.5.4. Taux d'hémoglobine (Hb)

L'hémoglobine est la protéine présente dans les globules rouges qui confère aux globules rouges la fonction de transport de l'oxygène et le dioxyde de carbone. Chaque molécule d'hémoglobine peut lier jusqu'à quatre molécules d'oxygène, ce qui en fait un vecteur efficace pour le transport de l'oxygène à travers le système circulatoire.

Valeurs Normales :

Les valeurs normales du taux d'hémoglobine varient légèrement en fonction de l'âge, du sexe et d'autres facteurs individuels. En général, les valeurs normales sont :

- Pour les hommes adultes : entre 13,8 et 17,2 grammes par décilitre (g/dL).
- Pour les femmes adultes : entre 12,1 et 15,1 g/dL.

- Pour les enfants : les valeurs varient selon l'âge, mais sont généralement plus basses que celles des adultes [59].

Des niveaux d'hémoglobine inférieurs à la normale peuvent indiquer une anémie, qui peut être due à des carences nutritionnelles, des saignements excessifs, des maladies chroniques, des maladies rénales ou d'autres troubles. Des niveaux élevés du taux d'hémoglobine, en revanche, peuvent indiquer une polycythémie, qui peut être causée par une déshydratation, une insuffisance pulmonaire, des troubles de la moelle osseuse ou d'autres conditions médicales [60].

3.5.5. Hématocrite (Ht)

L'hématocrite est une mesure du pourcentage de volume occupé par les globules rouges dans le sang total. Il est généralement exprimé en pourcentage. L'hématocrite est un indicateur important de la capacité du sang à transporter l'oxygène vers les tissus de l'organisme [61]. Cette mesure est obtenue en centrifugeant un échantillon de sang pour séparer les éléments cellulaires (globules rouges, globules blancs et plaquettes) du plasma sanguin, puis en mesurant le volume relatif des globules rouges par rapport au volume total de sang [61].

3.5.5.1. Usage [62]

- L'hématocrite est utilisé comme indicateur indirect de la concentration d'hémoglobine dans le sang.
- Il peut fournir des informations sur la viscosité du sang. Un hématocrite élevé peut indiquer une augmentation de la viscosité sanguine, ce qui peut affecter la circulation sanguine et augmenter le risque de formation de caillots sanguins.
- L'hématocrite peut également être utilisé pour évaluer l'état d'hydratation de l'organisme.

3.5.5.2. Valeurs Normales [63]

Les valeurs normales de l'hématocrite varient en fonction de l'âge, du sexe et d'autres facteurs individuels. En général, les valeurs normales sont :

- Pour les hommes adultes : entre 40 % et 54 %.
- Pour les femmes adultes : entre 36 % et 48 %.
- Pour les enfants : les valeurs varient selon l'âge et le sexe, mais sont généralement plus basses que celles des adultes.

Des niveaux d'hématocrite inférieurs à la normale peuvent indiquer une anémie, tandis que des niveaux élevés peuvent être associés à une déshydratation, à une polyglobulie (une augmentation anormale du nombre de globules rouges) ou à des conditions médicales telles que la maladie pulmonaire chronique.

3.5.6. Traitement à base de CTAs et impact sur paramètres hématologiques

L'utilisation des CTAs peut influencer la numération des globules rouges, avec des variations dans le taux d'hémoglobine et l'hématocrite [10]. Ces variations peuvent être dues à des mécanismes tels que l'hémolyse, la suppression de l'érythropoïèse ou des processus inflammatoires induits par la CTA administrée [64]. De plus, les altérations dans la numération des plaquettes peuvent suggérer un impact potentiel sur la coagulation sanguine et la fonction plaquettaire [10].

Des modifications dans la distribution des différents types de globules blancs après l'administration de CTAs ont été rapportées par certaines études. Des variations dans les niveaux de lymphocytes, de monocytes, d'éosinophiles et de basophiles ont été documentées [65], indiquant une réponse immunitaire systémique à ces combinaisons thérapeutiques. Ces changements peuvent refléter une activation immunitaire ou des réponses inflammatoires en réponse à l'utilisation de CTA.

4. METHODOLOGIE

Nous avons procédé à une analyse des données recueillies lors d'un essai clinique de phase IIIb/IV sur les CTAs mené par le Réseau ouest-africain d'essais cliniques de médicaments antipaludiques (En anglais : WANECAM) conduite à Bougoula-Hameau, Sotuba, Djoliba et Kollé de 2012 à 2016.

4.1. Description de l'essai clinique de référence

4.1.1. Présentation des objectifs et du design de l'étude

Intitulé de l'étude de référence : « Étude clinique comparative de Phase IIIb/IV, randomisée, ouverte, parallèle à 3 bras et multicentrique comparant l'efficacité et la sécurité de pyronaridine-artésunate et de la dihydroartemisinine-pipéraquine à celles de l'artésunate-amodiaquine et de l'artemether-luméfantrine sur une période de deux ans chez les enfants et adultes atteints de Paludisme non compliqué à *Plasmodium sp.* »

4.1.2. Conception de l'étude de référence

Il s'agissait d'un essai clinique comparatif de Phase IIIb/IV, randomisé, ouvert, parallèle à 3 bras et multicentrique comparant l'efficacité et la sécurité de CTAs sur une période de deux ans chez les enfants et adultes atteints de Paludisme non compliqué à *Plasmodium sp.*

4.1.3. Objectif de l'étude de référence

Les objectifs de cette étude de référence étaient de comparer l'efficacité et la tolérance du traitement répété avec différentes CTAs sur une période de 2 ans (pyronaridine-artésunate et la dihydroartémisinine pipéraquine seront comparées soit à l'artésunate-amodiaquine ou à l'artéméther-luméfantrine) chez les enfants et les adultes.

4.1.4. Population cible, méthodes d'échantillonnage et critères d'inclusion/exclusion de l'étude de référence

4.1.4.1. Sites d'étude pour le Mali

L'étude s'est déroulée dans 3 centres de santé et recherche au Mali : le centre de santé et de recherche de Sotuba (Bamako), le centre de Bougoula-Hameau à Sikasso et les centres de santé et de recherche de Kollé et de Djoliba dans les communes rurales de Bancoumana et de Sotuba. Sotuba est une zone peri-urbaine de Bamako. Kollé avec ses 20 000 habitants, est une aire située à environ 57 km au sud-ouest de Bamako

(Djiguidala/Djoliba est dans la zone de Kolle). L'aire de Bougoula-Hameau (la ville de Sikasso avec 225753 habitants selon l'enquête démographique 2009) est située à environ 375 km au Sud-est de Bamako. Le paludisme y est hyper-endémique et hautement saisonnier dans les deux sites avec une longue période de transmission intense à Bougoula-Hameau.

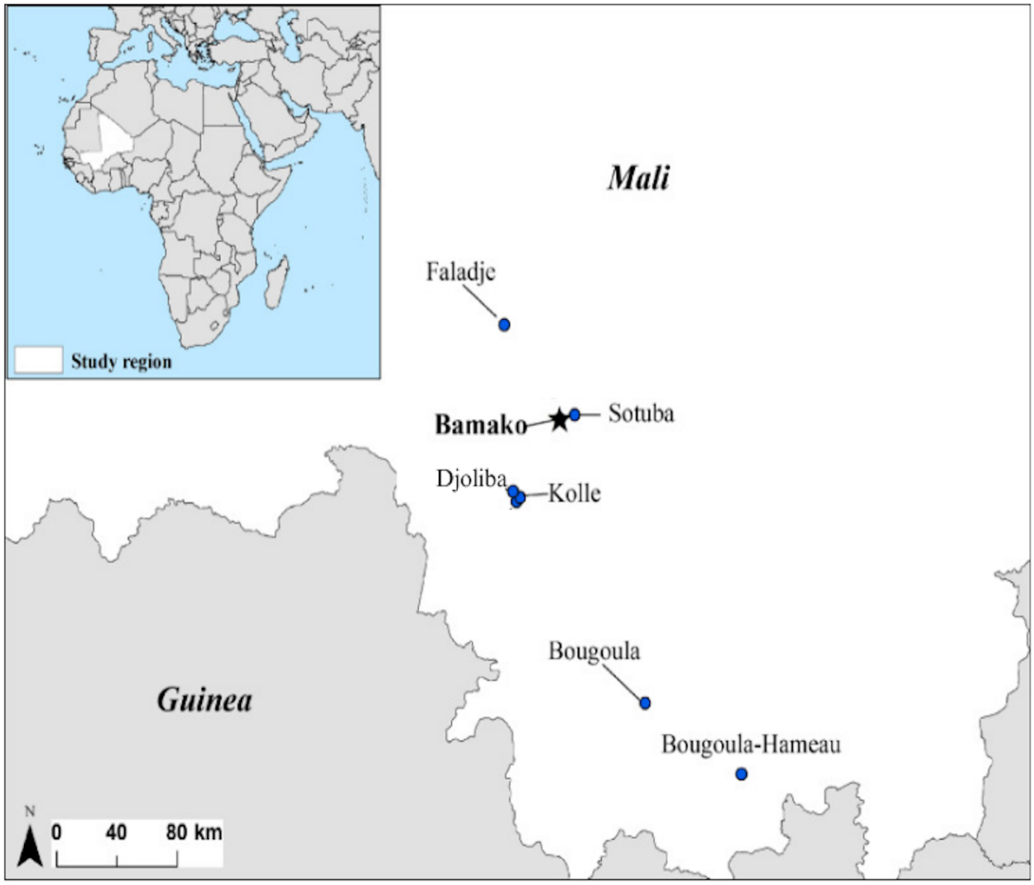

Figure 1: Carte représentant les sites d'étude

4.1.4.2. Conception de l'étude

Les médicaments de l'étude ont été administrés sur 3 jours, (Jours 0, 1 et 2). Après leur enrôlement dans l'étude, les participants ont été suivis prospectivement pendant 2 années consécutives. Une visite mensuelle à domicile était faite par un guide local ou un agent de santé pour s'assurer de la survenue ou non de tout événement (état de santé, présence ou absence sur le site…). Les participants à cette étude étaient invités à se présenter au centre pour tout problème de santé. Tous les épisodes de paludisme pendant la période d'étude, ont été traités et suivis par l'équipe de recherche.

Les patients remplissant les critères d'inclusions de l'essai clinique ont été inclus et ont reçu les traitements de l'étude sous la supervision de l'équipe de recherche. Ils ont bénéficié d'un suivi étroit (jusqu'à la disparition des symptômes et l'élimination des parasites) de la part de l'équipe de terrain. Les patients ont ensuite été suivis jusqu'au jour 42.

4.1.4.3. Population d'étude

La population d'étude était composée d'adultes et enfants ayant un paludisme non compliqué à *Plasmodium sp.* confirmé à la microscopie.

4.1.4.4. Critères d'inclusion

Les patients doivent répondre aux critères d'inclusion suivants pour être enrôlés dans l'étude :

Age

a. Pour les bras artésunate-Amodiaquine, arthéméther-luméfantrine et DHA-Pipéraquine, les patients (garçons et filles) âgés de 6 mois ou plus ont été enrôlés.
b. Pour le bras pyronaridine-artésunate, les patients (garçons et filles) âgés de 15 ans ou plus ont été enrôlés.

Poids

a. Pour les bras artesunate-amodiaquine, artemether-lumefantrine et DHA-Pipéraquine, les patients (garçons et filles) pesant 5 kg ou plus en absence d'évidence clinique de malnutrition sévère ont été enrôlés.
b. Pour le bras pyronaridine-artesunate, les patients (garçons et filles) pesant 24 kg ou plus en absence d'évidence clinique de malnutrition sévère ont été enrôlés.

Présence de paludisme non compliqué de *Plasmodium sp.* défini comme

a. Fièvre, définie comme une température axillaire ≥ 37,5°C ou orale/rectale/tympanique ≥ 38°C, ou un antécédent de fièvre dans les 24 heures précédentes (pas nécessaire à la re-inclusion) et,
b. Microscopie positive à *Plasmodium sp*. avec une densité parasitaire inferieure à 200000 parasites/µL

Consentement éclairé et/ou l'assentiment pour les mineurs, étaient obtenu des patients ou leurs tuteurs selon l'âge du patient. Pour les patients ne sachant pas lire, le consentement était obtenu en présence d'un témoin impartial conformément aux considérations éthiques locales.

Possibilité de prendre une médication par voie orale.

Absence d'une prise documentée d'antipaludiques d'au moins 2 semaines depuis le dernier épisode de paludisme

Résider dans la zone d'étude et ne pas s'absenter au-delà de 3 mois

4.1.4.5. Critères de non-inclusion

Pour être éligible à l'étude, les patients NE DEVAIENT avoir aucun des critères ci-dessous :

a. Patients avec signes et symptômes de paludisme grave/compliqué
b. Vomissements sévères et répétitifs empêchant le traitement par voie orale, ou de diarrhées sévères définies comme 3 selles liquides ou plus par jour.
c. Antécédent connu ou évidence clinique significative de désordres tels que cardiovasculaires
d. Anémie sévère : taux d'hémoglobine < 7 g/dL
e. Antécédent d'hypersensibilité, d'allergie de réactions adverses à la pyronaridine, luméfantrine, amodiaquine, pipéraquine ou artésunate et autres dérivés d'artémisinine
f. L'utilisation documentée d'autres antipaludiques y compris les médicaments traditionnels dans les 2 semaines avant le début de l'étude.
g. Femmes enceintes
h. Cas de VIH et d'hépatites
i. Cas d'insuffisance rénale

4.1.4.6. Le schéma d'administration du médicament de l'étude

Pyramax®: pyronaridine-artésunate

En fonction du poids, le patient recevait entre 1 à 4 sachets/comprimés par jour :

Poids Corporel	**Nombre de sachets**
5 à < 8 kg	1
8 à < 15 kg	2
15 à < 20 kg	3
Poids Corporel	**Nombre de comprimés**
20 à < 24 kg	1
24 à <45 kg	2
45 à < 65 kg	3
≥65 kg	4

Eurartesim®: dihydroartemisinine-piperaquine

Administration une fois par jour pendant 3 jours. Il y'avait 2 types de comprimés

- 20 :160 mg 1/2 comprimé pour 5 à <7 kg
- 20 :160 mg 1 comprimé pour 7 à <13 kg
- 40 :320 mg 1 comprimé pour 13 à <24 kg
- 40 :320 mg 2 comprimés pour 24 à <36 kg
- 40 :320 mg 3 comprimés pour 36 à <75 kg
- 40 :320 mg 4 comprimés pour ≥75 kg à 100 kg

ASAQ-Winthrop®/Coarsucam®: amodiaquine-artésunate

L'administration était faite une fois par jour pendant 3 jours. Il y'avait trois formulations de comprimés :

- 25 : 67.5 mg: 1 comprimé pour ≥5 kg à <9 kg
- 50 : 135 mg: 1 t comprimé pour ≥9 kg à <18kg
- 100 : 270 mg: 1 comprimé pour ≥18 kg à <36kg
- 100 : 270 mg: 2 comprimés pour ≥36 kg

Coartem-*D*ispersible® et Coartem®: artemether-lumefantrine

L'administration était faite deux fois par jour pendant 3 jours. Quand la première dose était administrée, la seconde dose était administrée 8 heures après. Les quatre autres doses étaient données deux fois par jour (matin et soir). Un minimum de 8 heures de temps était observé entre 2 doses. Il y'avait une seule dose de comprimé 20 : 120 mg administrée comme suit :

- 1 comprimé dispersible de 5 à <15 kg
- 2 comprimés dispersible de 15 à <25 kg
- 3 comprimés de 25 à <35 kg
- 4 comprimés pour ≥ 35 kg

4.1.4.7. Examens effectués lors de l'inclusion et du suivi des patients

Tableau I: Calendrier de suivi des patients et examens réalisés par visite

Examens	**J0**	**J1**		**J2**		**J3**	**J7**	**J14**	**J21**	**J28**	**J35**	**J42**
Heures	**0**	**12**	**24**	**36**	**48**	**72**	**168**	**336**	**504**	**672**	**840**	**1008**
Consentement	x											
Goutte épaisse/Frottis mince	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Examens Biochimiques	x	x				x	x			x		
Examens hématologiques	x	x				x	x			x		
Administration CTA	x	x	x	x	x	x						
Suivi	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

4.1.5. Considérations éthiques

L'essai clinique mené a été guidé par des principes éthiques rigoureux, comme stipulé dans les documents soumis aux comités d'éthique locaux. Avant le début de l'étude, tous les documents pertinents, y compris le protocole final et le formulaire de consentement éclairé, ont été soumis pour examen et approbation éthique. Le consentement éclairé des participants a été obtenu avant toute procédure ou administration de médicament, conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki et aux réglementations locales applicables. Des mesures ont été prises pour garantir la confidentialité des données des participants et assurer leur sécurité tout au

long de l'étude. De plus, les participants ont été informés des risques potentiels et des bénéfices de l'étude, et une compensation appropriée a été fournie.

4.2. Méthodes d'analyse des données secondaires

4.2.1. Extraction et traitement des données

Extraction des données

A partir de la base de données de l'étude de référence, les données portant sur les variables suivantes ont été extraites à l'aide de Jupiter Notebook : les IDs (Numero d'Identification), numéros d'épisodes, heures de suivi, bras d'allocation, le sexe, le dosage des médicaments, le poids, la taille, la date de naissance, la date de l'inclusion, les parasitémies aux heures de suivi, ainsi que les paramètres hématologiques et biochimiques aux heures de suivi.

A l'aide des bibliothèques Python (Pandas, Numpy), les IDs ont servi à extraire et constituer des bases de données dédiées à l'analyse des paramètres parasitologiques (essentiellement les parasitémies), hématologiques et biochimiques. Les patients inclus dans l'étude de référence ont fait entre 1 et 13 épisodes de paludisme en l'espace des 2 années de suivi. Toutefois, lors de l'extraction des données nous avons considéré chaque épisode de chaque patient comme une nouvelle inclusion.

Traitement des données : transformation et création de nouvelles variables

- **Parasitologie** : Les parasitémies ont été maintenues comme telles et recodifiées en positif (parasitémie > 0) et négatif (parasitémie = 0). D'autres nouvelles variables ont été créées à partir des parasitémies, notamment :

  Heure ou jour de clairance parasitaire : Heure ou jour où la parasitémie atteint 0 pour la première fois dès l'administration de l'antipaludique (valeurs : 12H, 24H, 36H, 48H, 56H, 60H, 72H, 168H, 336H, 504H, 672H, 840H et 1008H). Les résultats ont ensuite été exprimés en tenant en compte les jours de suivi comme illustré dans le Tableau I.

  Positivité au jour 3 : parasitémie supérieure à 0 au 3ème jour du suivi (72 heures après l'administration de premières doses du médicament ; valeur : Oui/Non).

  Échec thérapeutique : réapparition d'une parasitémie après que le patient a déjà fait la clairance parasitaire lors du suivi (valeurs : Oui/Non).

  ***Analyses de survie de Kaplan*-Meier** : l'évènement d'intérêt (valeurs : 1/0) était la survenue de l'échec thérapeutique tout en tenant en compte les perdus de vue lors du suivi (valeurs : 12H, 24H, 36H, 48H, 56H, 60H, 72H, 168H, 336H, 504H, 672H, 840H et

1008H). Les résultats ont ensuite été exprimés en tenant en compte les jours de suivi comme illustré dans le Tableau I. Ainsi la probabilité de survie a été calculée par jour de suivi et par bras d'allocation comme une fonction de nombre de personnes à risque de faire un échec thérapeutique après retrait du nombre de perdus de vue.

- **Biochimie** : les paramètres biochimiques ont été pour la plupart catégorisés en 3 (en dessous des valeurs normales : Bas ; dans les fourchettes normales : Normal et au dessus des valeurs normales : Élevé). Selon les lignes directrices du protocole de l'étude de référence et les informations dans la littérature, les paramètres biochimiques ont été catégorisés en fonction du sexe et de la tranche d'âge (Annexe 1). En marge de cette analyse qualitative, les resultats des analyses quantitatives sont presentés dans les annexes.
- **Hématologie** : tout comme les paramètres biochimiques, les paramètres hématologiques ont été catégorisés en 3 (en dessous des valeurs normales : Bas ; dans les fourchettes normales : Normal et au-dessus des valeurs normales : Élevé). Selon les lignes directrices du protocole de l'étude de référence et les informations dans la littérature, les paramètres hématologiques ont été catégorisés en fonction du sexe et de la tranche d'âge (Annexe 2). Comme les paramèComme tres biochimiques, les resultats des analyses quantitatives portant sur les paramètres hématologiques sont presentés dans les annexes.

4.2.2. Taille de l'échantillon

Cette étude a porté sur l'analyse des épisodes de paludisme que chaque patient inclus dans le protocole WANECAM I a connu pendant la période allant de 2012 à 2016. Ainsi, les analyses faites portent sur les épisodes de paludisme comme unités statistiques dans la présente étude. Après le processus d'extraction et de nettoyage des données, un total de 5848 épisodes de paludisme dont AL (N = 1398), AP (N = 1535), ASAQ (N = 1561), et DHA-Pip (N = 1354) étaient éligibles pour les analyses portant sur les paramètres hématologiques, biochimiques et parasitologiques. Ces 5848 épisodes de paludisme ont été enregistrés chez 384 patients se trouvant dans les sites d'étude entre 2012 et 2016. Ces effectifs permettent l'application des Z-tests qui ont été utilisés pour comparer les différentes catégories de médicaments en termes de proportions pour différentes variables.

4.2.3. Méthodes statistiques utilisées pour évaluer les paramètres parasitologiques, hématologiques et biochimiques

La plupart des paramètres parasitologiques ont été exprimés sous forme de pourcentages par bras de traitement. L'analyse de Kaplan-Meier a été appliquée pour évaluer la survie sans récidive parasitaire au fil du temps. Cela permet de construire des courbes de survie tout en calculant la probabilité de survie pour chaque bras de traitement, facilitant la comparaison de l'efficacité des CTAs par rapport aux autres traitements antipaludiques. Les tests de proportions (Z-tests) ont été utilisés pour évaluer les différences significatives entre les pourcentages de patients présentant des valeurs normales aux jours 0 (J0) et 28 (J28) du suivi pour les paramètres hématologiques et biochimiques. Les limites des méthodes statistiques utilisées telles que la taille d'échantillon, la distribution normale des valeurs des paramètres et la sensibilité du test de Kaplan Meier aux valeurs manquantes ont été prises en compte.

5. RESULTATS

Les résultats ci-dessous fournissent un aperçu sur les caractéristiques socio-démographiques des participants ainsi que l'impact des CTAs sur les paramètres hématologiques, biochimiques et parasitologiques chez les patients qui ont pris part à cette étude.

5.1. Caractéristiques des patients

Tableau II: Caractéristiques sociodémographiques des patients

Caractéristiques des patients (N = 5848)	Effectif n	Pourcentage %
Sexe		
Féminin	2694	46,1
Masculin	3154	53,9
Tranches d'âge		
5 ans et moins	1887	32,3
6 - 10 ans	2399	41,0
11 - 15 ans	970	16,6
15 ans et plus	592	10,1
Traitement reçu		
AL	1398	23,9
AP	1535	26,3
ASAQ	1561	26,7
DHA	1354	23,2
Sites d'étude		
Bougoula	3944	67,4
Djoliba	529	9,1
Kolle	788	13,5
Sotuba	587	10,0

Les patients étaient répartis de façon équilibrée entre les sexes : 2694 patients de sexe féminin (46,1%) contre 3154 patients de sexe masculin (53,9%). La tranche d'âge de 6 à 10 ans était la plus représentée avec 2399 patients (41,0%). Chaque traitement représentait une proportion similaire aux autres avec environ 23-26% de patients recevant chaque type de traitement (Tableau II). Par contre, la majorité des patients ont été inclus dans le site de Bougoula.

5.2. Parasitologie

5.2.1. Temps de clairance parasitaire

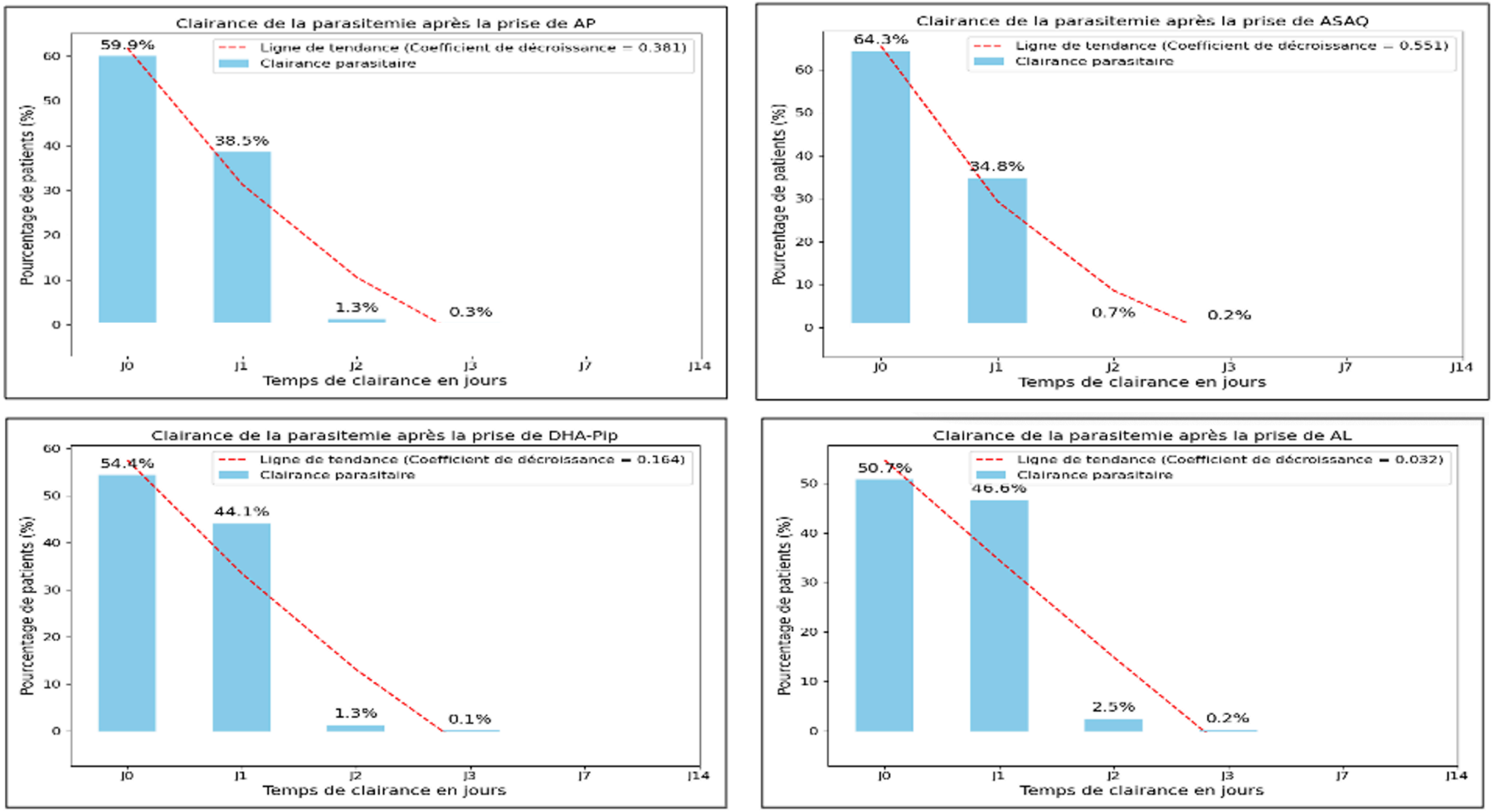

Figure 2: Temps de clairance parasitaire par combinaison d'antipaludiques

Les 4 combinaisons avaient des temps de clairances similaires, respectivement 59,9%, 64,3%, 54,4% et 50,7% des patients dans le bras AP, ASAQ, DHA-Pip et AL avaient fait leur clairance parasitaire 12 à 24 heures après l'administration des premières doses de CTAs (Figure 2). Similairement, Approximativement 100% des patients avaient fait la clairance parasitaire 48 heures après l'initiation du traitement pour toutes les 4 combinaisons thérapeutiques. La combinaison ASAQ avait un coefficient de décroissance de la parasitémie légèrement plus élevée avec 0,551 suivi de AP avec 0,381.

5.2.2. Réponses clinique et parasitologique adéquates

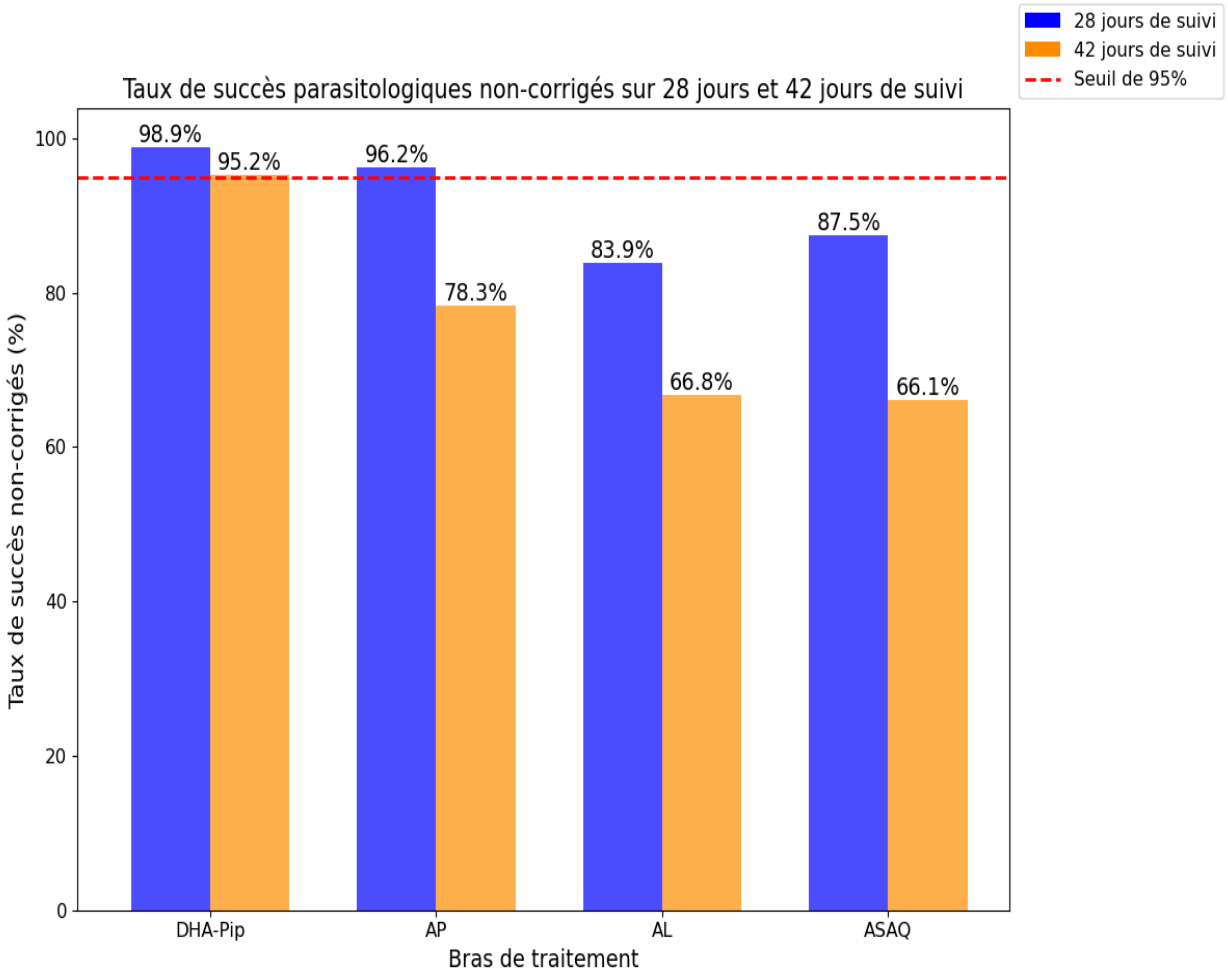

Figure 3: Réponses clinique et parasitologique adéquates non-corrigées par combinaison d'antipaludiques sur 28 et 42 jours de suivi

Le taux de succès parasitologique non corrigé à 28 jours dépassait le seuil de 95% dans les bras DHA-Pip (98,9%) et AP (96,2%), tandis que les bras ASAQ (87,5%) et AL (83,9%) présentaient des taux inférieurs à ce seuil recommandé. À 42 jours, une baisse globale de l'efficacité est observée pour toutes les combinaisons. Le bras DHA-Pip reste au-dessus du

seuil de 95% avec 95,2% de succès, tandis que AP chute à 78,3%, AL à 66,8% et ASAQ à 66,1% (Figure 3). Cette efficacité non-corrigée variait significativement d'une combinaison à l'autre (Pearson chi2(3) = 275,1047 ; p < 0,0001).

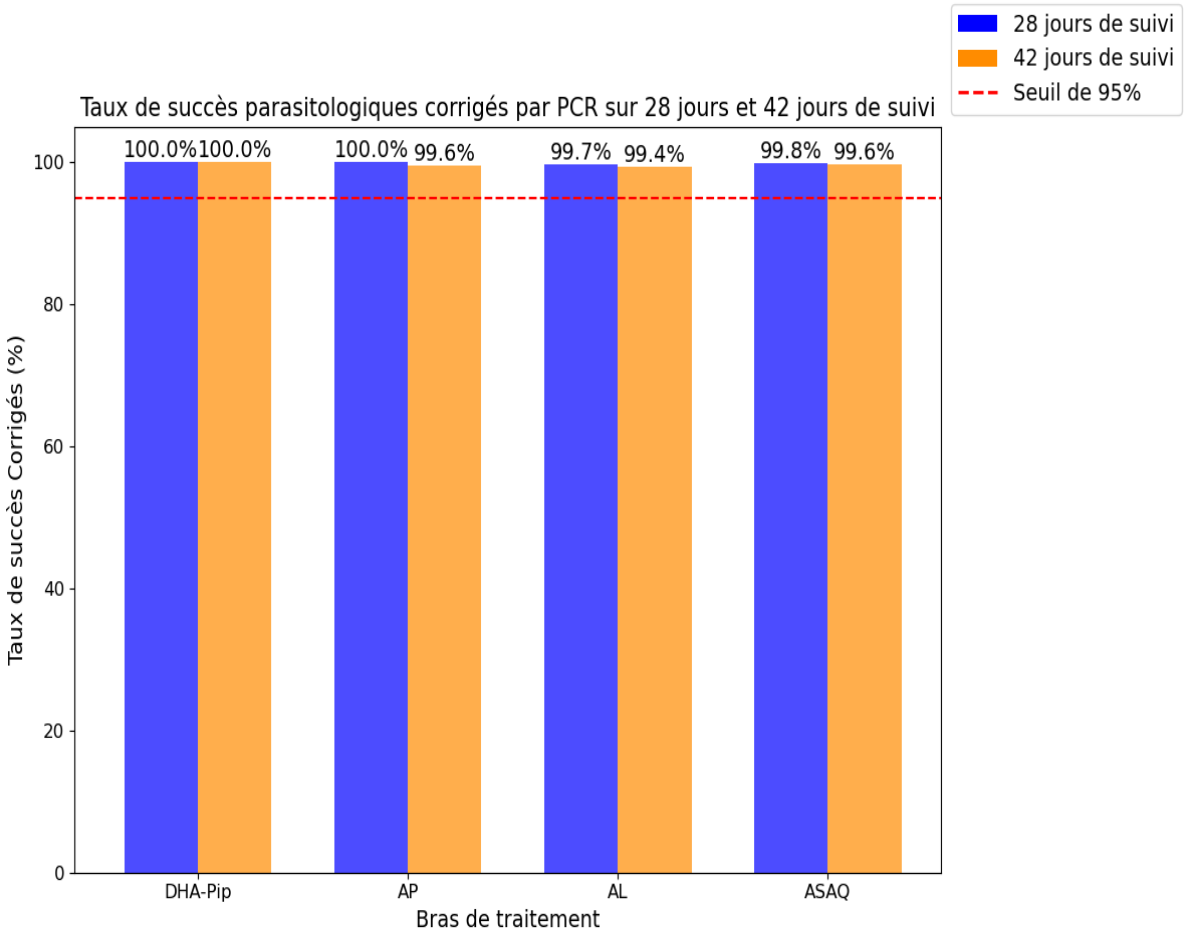

Figure 4: Réponses clinique et parasitologique adéquates corrigées par combinaison d'antipaludiques sur 28 et 42 jours de suivi

Les taux de succès parasitologiques corrigés par PCR à 28 jours étaient excellents et supérieurs à 99% pour toutes les combinaisons thérapeutiques. Les bras DHA-Pip et AP ont montré une efficacité de 100%, suivis de ASAQ (99,8%) et AL (99,7%). À 42 jours, cette performance reste très élevée dans tous les bras, avec des taux compris entre 99,4% et 100% : DHA-Pip (100%), AP (99,6%), AL (99,4%) et ASAQ (99,6%) (Figure 4). Toutefois, la différence d'efficacité observée entre DHA-Pip ou AP et les autres bras de traitement était statistiquement significative (Pearson chi2(3) = 8,2388 ; p = 0,041).

Tableau III: Taux de positivité à J3 par bras de traitement

Positivité à J3	Négatif n (%)	Positif n (%)	Khi-deux (valeur de p)
AL	1391 (99,8%)	4 (0,2%)	0,6427 (0,887)
AP	1527 (99,7%)	4 (0,3%)	
ASAQ	1552 (99,8%)	4 (0,2%)	
DHA-Pip	1343 (99,9%)	2 (0,1%)	

Plus de 99,8 % des patients des bras AL, AP et ASAQ étaient négatifs à J3, et ce taux atteignait même 99,9 % dans le bras DHA-Pip. Les nombres de patients encore positifs restait extrêmement faibles et similaires : seulement 4 patients dans chacun des trois premiers bras et 2 patients dans le bras DHA-Pip (Tableau III ; p = 0,887).

Tableau IV: Temps de survenu des échecs thérapeutiques par combinaison d'antipaludiques

Bras de traitement	J14 n (%)	J21 n (%)	J28 n (%)	J35 n (%)	J42 n (%)	Total n (%)
AL	0 (0,0%)	67 (14,4%)	159 (34,3%)	138 (29,7%)	100 (21,6%)	464 (100,0%)
AP	0 (0,0%)	7 (2,1%)	53 (15,9%)	127 (38,1%)	146 (43,8%)	333 (100,0%)
ASAQ	2 (0,4%)	45 (8,5%)	148 (28,0%)	187 (35,4%)	147 (27,8%)	529 (100,0%)
DHA-Pip	0 (0,0%)	8 (12,3%)	6 (9,2%)	15 (23,1%)	36 (55,4%)	65 (100,0%)

Au sein du bras AL, 48,7% des d'échecs thérapeutiques survenait avant ou au 28ème jour, suggérant une efficacité modérée par rapport au bras AP où 18,0 % des échecs thérapeutiques survenait avant J28. Au sein des bras ASAQ et DHA-Pip, 36,8 % et 21,5% des échecs survenait avant ou au jour 28 (Tableau IV).

5.2.3. Évaluation de l'efficacité dans le temps

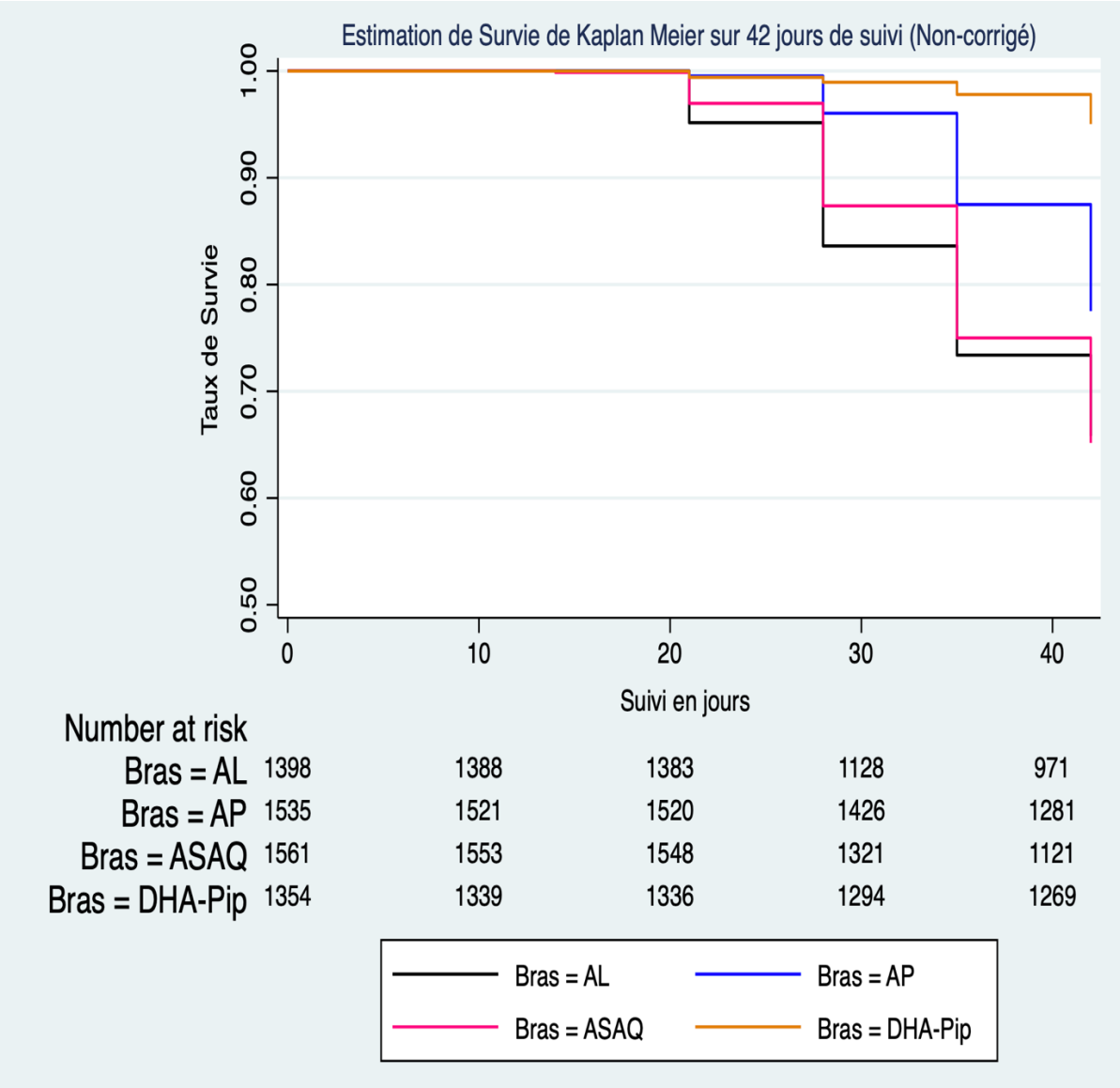

Figure 5 : Évolution du taux d'échecs thérapeutiques sur 42 jours de suivi après la prise des CTAs (non-corrigé)

Le bras DHA-Pip (orange) a montré la meilleure efficacité, avec un taux de survie de plus de 95% sur 42 jours de suivi. Le bras AP (bleu) a montré une efficacité intermédiaire avec des échec thérapeutiques maintenant l'efficacité á environ 95% sur 28 jours environ 80% sur 42 jours. À l'inverse, les bras AL (noir) et ASAQ (rose) présentaient beaucoup plus d'échecs thérapeutiques avant J28 et J42 ramenant leur efficacité à moins de 70% (Figure 5).

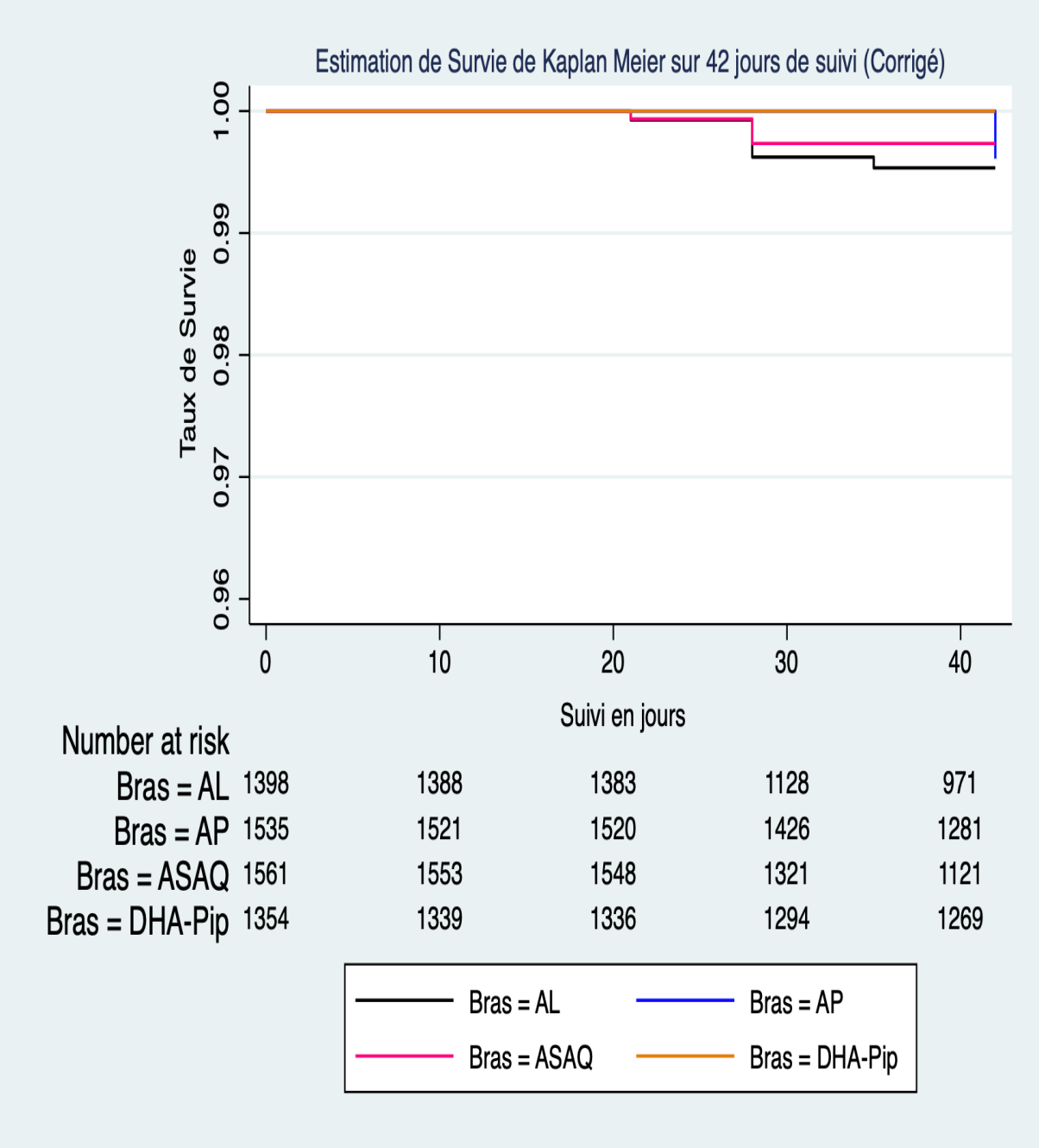

Figure 6 : Évolution du taux d'échecs thérapeutiques sur 42 jours de suivi après la prise des CTAs (Corrigé)

Après correction par PCR, les taux de succès parasitologiques restaient très élevés dans tous les bras. Très peu d'échecs thérapeutiques ont été observés sur les 28 jours aussi bien que 42 jours de suivi. Le bras DHA-Pip n'a montré aucun échec thérapeutique sur 42 jours de suivi. Les bras ASAQ, AP et AL ont montré de très légères baisses entre J35 et J42, toutefois, leurs efficacités étaient toutes supérieures à 99% (Figure 6).

5.3. Évolution des paramètres biochimiques entre J0 et J28

Tableau V: Évolution des paramètres biochimiques lors du suivi après la prise des CTAs (globalement)

Paramètres Normaux	J0 n (%)	J3 n (%)	J7 n (%)	J28 n (%)
Créatinine	5398 (92,7%)	5357 (94,1%)	5129 (95,9%)	5339 (95,3%)
ALAT	5399 (92,7%)	5244 (92,0%)	5016 (93,8%)	5308 (94,7%)
ASAT	2775 (47,7%)	2678 (47,0%)	2446 (45,7%)	2635 (47,0%)
ALP	951 (71,6%)	870 (67,9%)	837 (70,2%)	821 (76,2%)
Bilirubine Totale	5466 (94,0%)	5265 (92,4%)	4956 (92,8%)	5185 (92,6%)

La proportion de patients avec une créatinine normale a augmenté de 92,7% à 95,3% entre J0 et J28. L'ALAT et l'ALP ont également progressé, passant respectivement de 92,70% à 94,72% et de 71,61% à 76,16%. À l'inverse, les taux normaux de bilirubine totale et ASAT ont légèrement diminué, de 94,01% à 92,57% et de 47,66% à 47,03%.

5.3.1. Evolution de la creatinemie

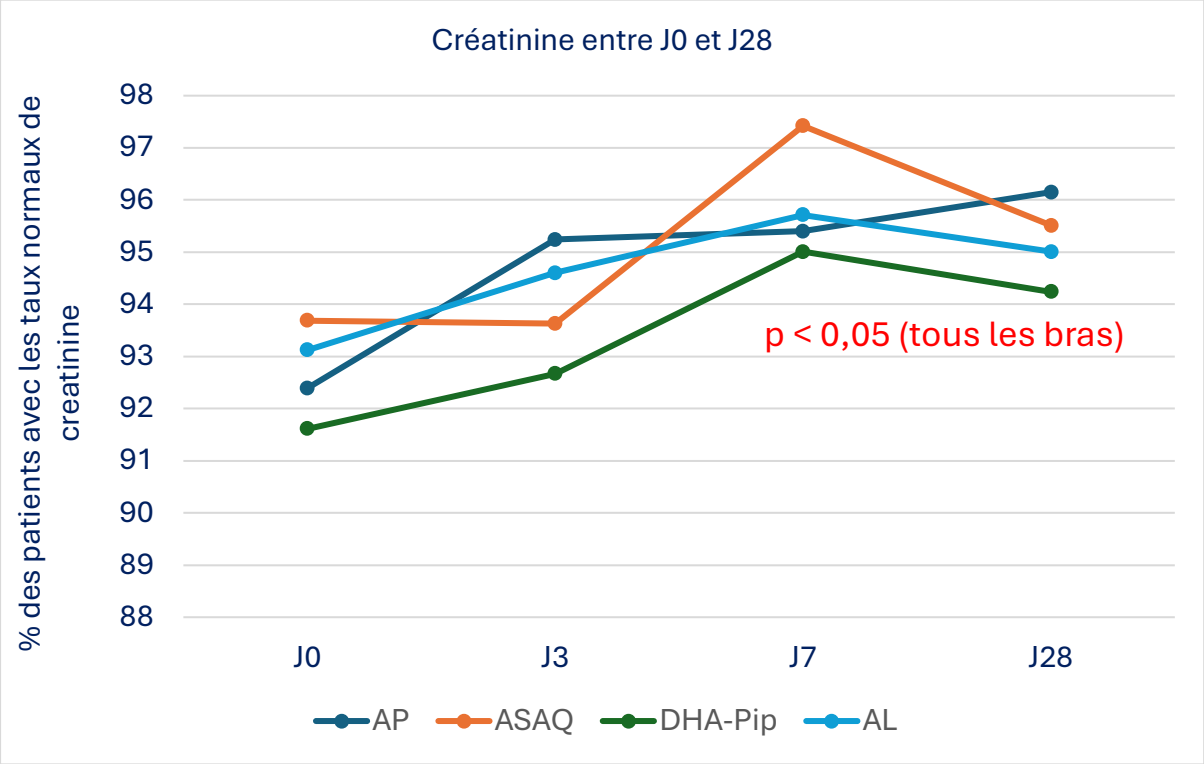

Figure 7 : Evolution des taux normaux de créatinemie entre J0 et J28

Une amélioration significative de la proportion de patients ayant des valeurs normales de créatinine a été observée dans tous les bras de traitement. Dans le bras AP, ce pourcentage est passé de 92,4 % (n=1409) à 96,2 % (n=1425), avec une différence significative (p<0,0001). Le bras ASAQ a également montré une progression significative de 93,7 % (n=1456) à 95,5 % (n=1426) (p=0,0282). Dans le bras DHA-Pip, les valeurs normales sont passées de 91,6 % (n=1234) à 94,2 % (n=1211), avec une amélioration statistiquement significative (p=0,0096). Dans le bras AL, une augmentation de 93,1 % (n=1299) à 95,0 % (n=1277) a été observée (p=0,0359).

5.3.2. Evolution des ALAT

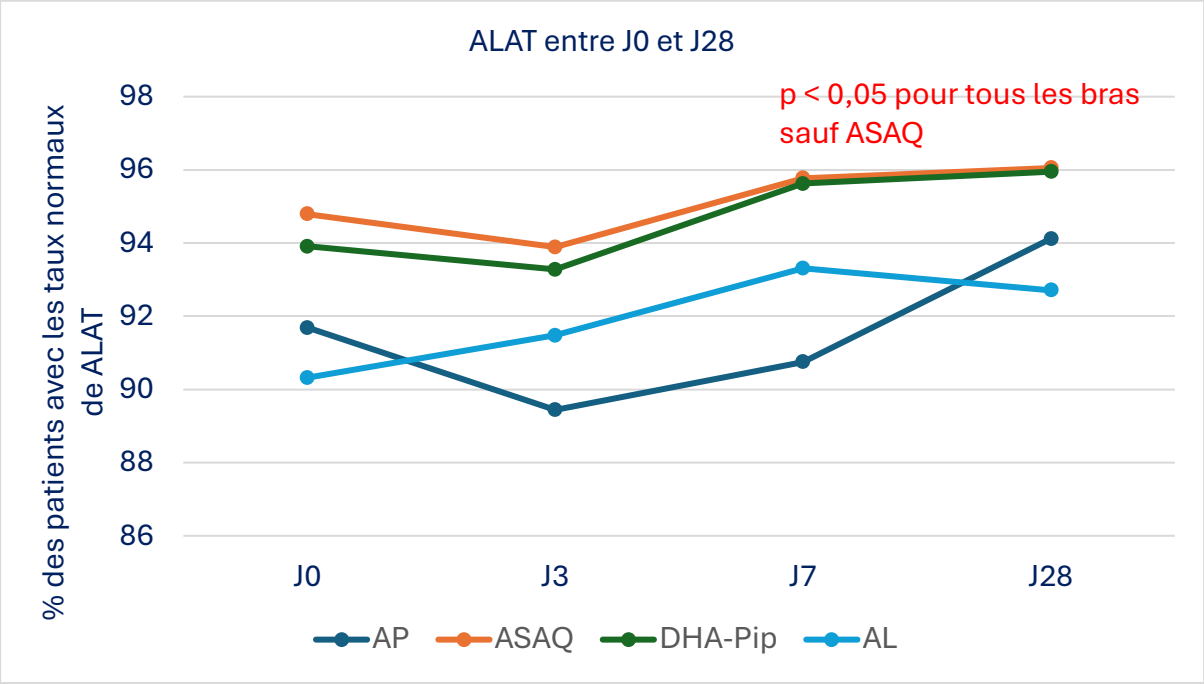

Figure 8 : Evolution des taux normaux d'ALAT entre J0 et J28

Une amélioration des taux normaux d'ALAT a été constatée dans les quatre bras (statistequement significatif pour tous les bras sauf ASAQ). Dans le bras AP, le pourcentage est passé de 91,7 % (n=1401) à 94,1 % (n=1393), avec une différence significative (p=0,0105). Le bras ASAQ a montré une augmentation de 94,8 % (n=1473) à 96,1 % (n=1435), cette difference n'était pas statistiquement significative (p=0,0857). Pour le bras DHA-Pip, les valeurs normales ont évolué de 93,9 % (n=1265) à 95,9 % (n=1233), une amélioration statistiquement significative (p=0,02). Dans le bras AL, on observe une progression de 90,3 % (n=1260) à 92,7 % (n=1247), également statistiquement significative (p=0,0245).

5.3.3. Evolution des ASAT

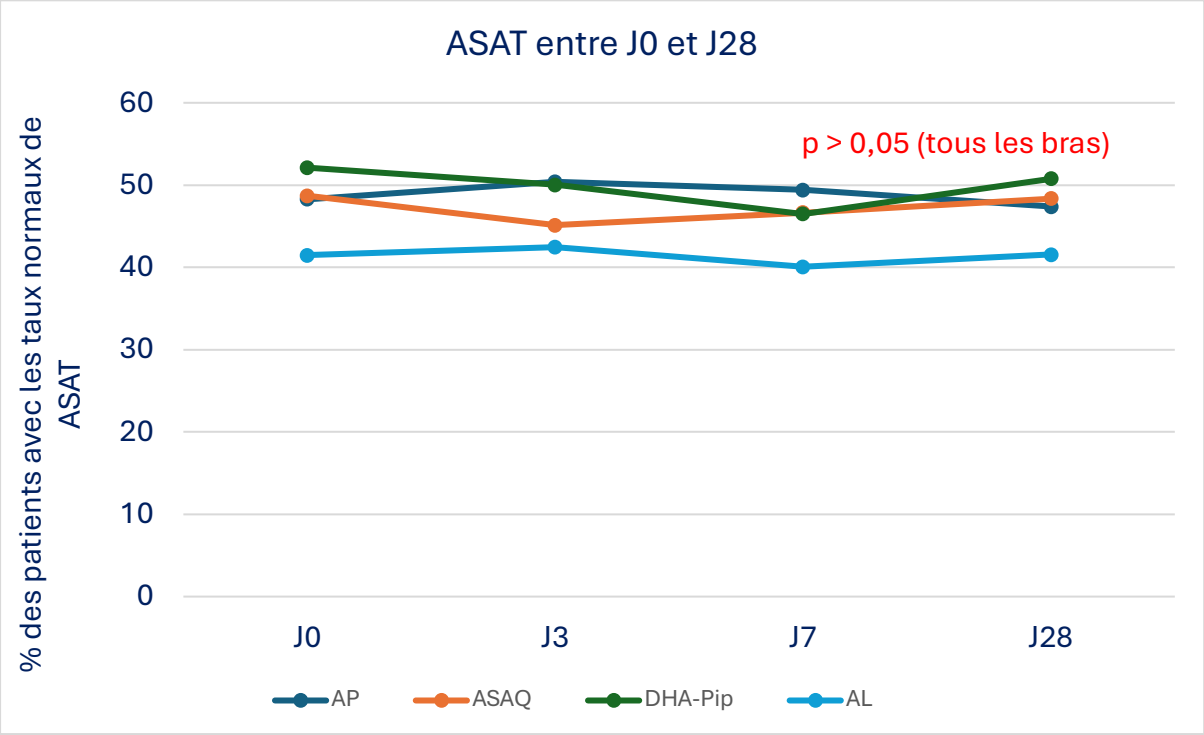

Figure 9 : Evolution des taux normaux d'ASAT entre J0 et J28

Contrairement aux l'ALAT, les proportions de patients avec des valeurs normales d'ASAT sont restées faibles et stables dans tous les bras (p>0,005). Dans le bras AP, une légère baisse a été observée, passant de 48,3 % (n=738) à 47,4 % (n=701), (p=0,6214). Le bras ASAQ a montré une stabilité (48,7 % à 48,4 % ; p=0,8685). Dans le bras DHA-Pip, les proportions sont restées proches (52,1 % à 50,8 % ; p=0,5047). Le bras AL a montré une stabilité autour de 41 %, entre J0 (41,5 % ; n=578) et J28 (41,6 % ; n=559), (p=0,9577).

5.3.4. Evolution des ALP

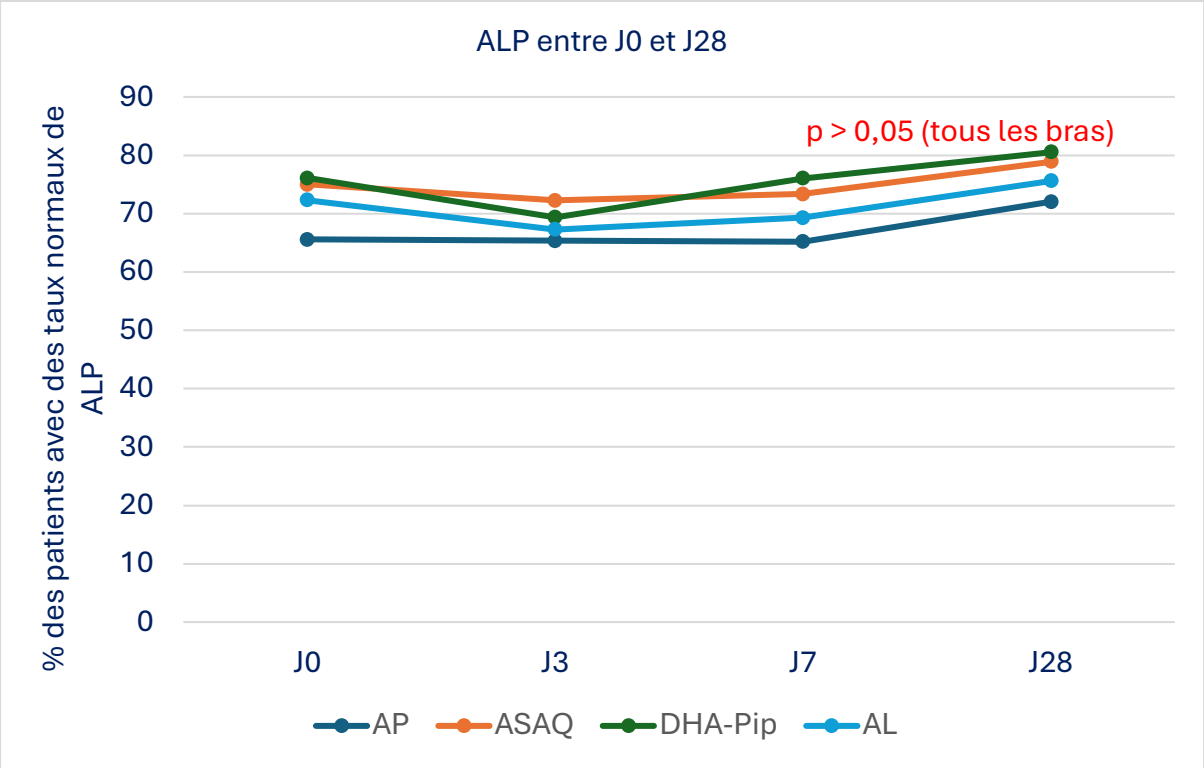

Figure 10 : Evolution des taux normaux d'ALP entre J0 et J28

Une amélioration modérée des proportions normales de phosphatase alcaline a été notée dans tous les bras (p>0,05). Dans le bras AP, les valeurs sont passées de 65,6 % (n=238) à 72,0 % (n=201) (p=0,0839). Dans le bras ASAQ, une augmentation de 75,0 % (n=138) à 78,9 % (n=112) a été observée (p=0,4089). Le bras DHA-Pip a montré une évolution de 76,1 % (n=204) à 80,5 % (n=186) (p=0,2357), tandis que dans le bras AL, la proportion est passée de 72,3 % (n=371) à 75,6 % (n=322) (p=0,2523).

5.3.5. Evolution de la biluribine totale

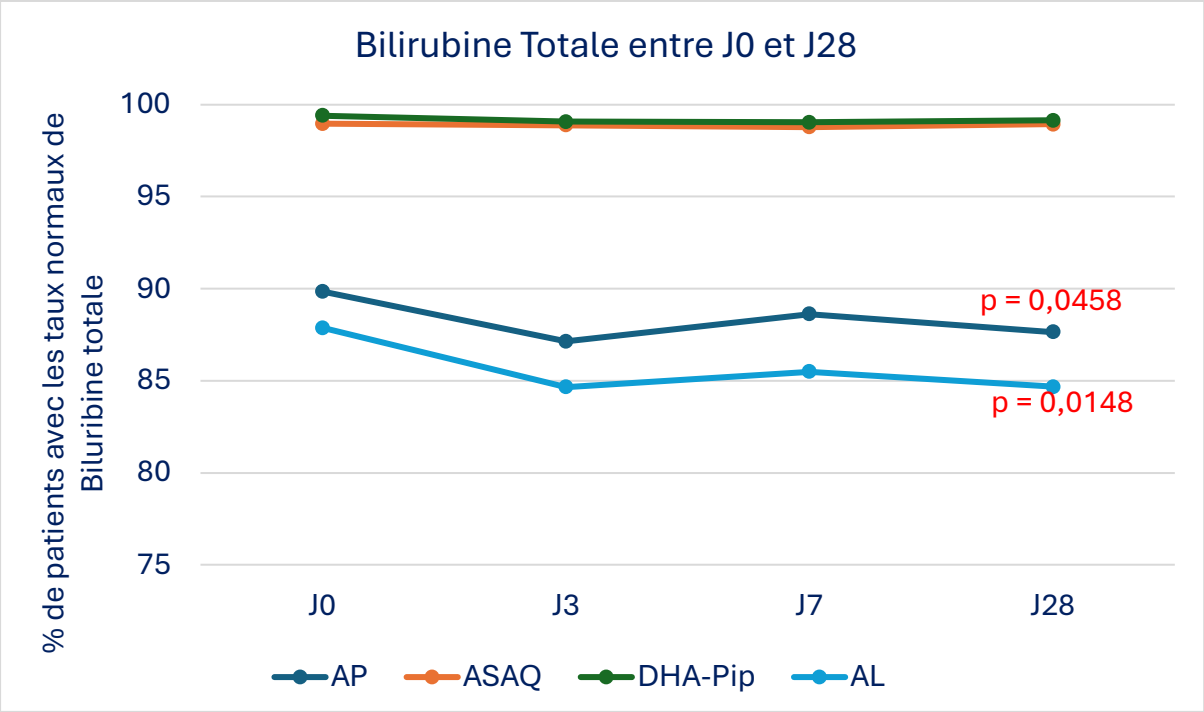

Figure 11 : Evolution des taux normaux de biluribine totale entre J0 et J28

Les proportions de patients ayant des valeurs normales de bilirubine totale sont restées élevées dans tous les bras, mais avec une diminution dans les bras AP et AL. Dans le bras AP, une baisse significative a été constatée, de 89,9 % (n=1372) à 87,7 % (n=1299) (p=0,0458). Une baisse significative (p=0,0148) a aussi été observée dans le bras AL, passant de 87,9 % (n=1225) à 84,7 % (n=1138). En revanche, les bras ASAQ et DHA-Pip ont montré une stabilité des valeurs normales : respectivement de 99,0 % (n=1535) à 98,9 % (n=1477) (p=0,7866) et de 99,4 % (n=1334) à 99,1 % (n=1271) (p=0,3721).

5.4. Évolution des paramètres hématologiques entre J0 et J28

Tableau VI: Évolution des paramètres hématologiques lors du suivi après la prise des CTAs (globalement)

Paramètres Normaux	J0 n (%)	J3 n (%)	J7 n (%)	J28 n (%)
Globules blancs	1308 (22,4%)	2368 (41,5%)	1232 (23,0%)	1659 (29,5%)
Globules rouges	4245 (72,7%)	3459 (60,7%)	3351 (62,6%)	4593 (81,7%)
Hémoglobine	4099 (70,2%)	3650 (64,0%)	3462 (64,7%)	4193 (74,6%)
Plaquettes	3996 (66,9%)	4878 (85,6%)	4289 (80,2%)	5228 (93,0%)
Hématocrite	3973 (68,0%)	3475 (60,9%)	3321 (62,1%)	4115 (73,2%)
Lymphocytes	2040 (34,9%)	2278 (39,9%)	2305 (43,1%)	2310 (41,1%)
Éosinophiles	1672 (28,8%)	1539 (27,2%)	1268 (24,0%)	1100 (19,8%)
Basophiles	4629 (79,5%)	4821 (84,9%)	4486 (84,5%)	4702 (84,3%)

Globalement pour les globules blancs, le pourcentage de patients avec des valeurs normales a significativement augmenté (p<0,0001), passant de 22,4% (n=1308) à 29,5% (n=1659) entre J0 et J28. Concernant les globules rouges, une amélioration marquée a été observée (p<0,0001), de 72,7% (n=4245) à 81,7% (n=4593). Pour le taux d'hémoglobine, une légère augmentation a été notée (p<0,0001), de 70,2 % (n=4099) à 74,6 % (n=4193) à J28. Le pourcentage de patients avec des taux normaux de plaquettes a connu une forte progression (p<0,0001), passant de 66,9% (n=3996) à 93,0 % (n=5228). La proportion de patients avec un taux d'hématocrite normal a montré une amélioration (p<0,0001), de 68,0% (n=3973) à 73,2% (n=4115). Pour les taux normaux de lymphocytes, une augmentation modérée a été observée (p<0,0001), de 34,9% (n=2040) à 41,1% (n=2310). Les taux normaux d'éosinophiles ont montré une baisse progressive (p<0,0001), passant de 28,8% (n=1672) à 19,9% (n=1100). Les taux normaux de basophiles ont aussi augmenté entre J0 (79,5%) et J28 (84,3%) (p<0,0001).

5.4.1. Variation des globules blancs

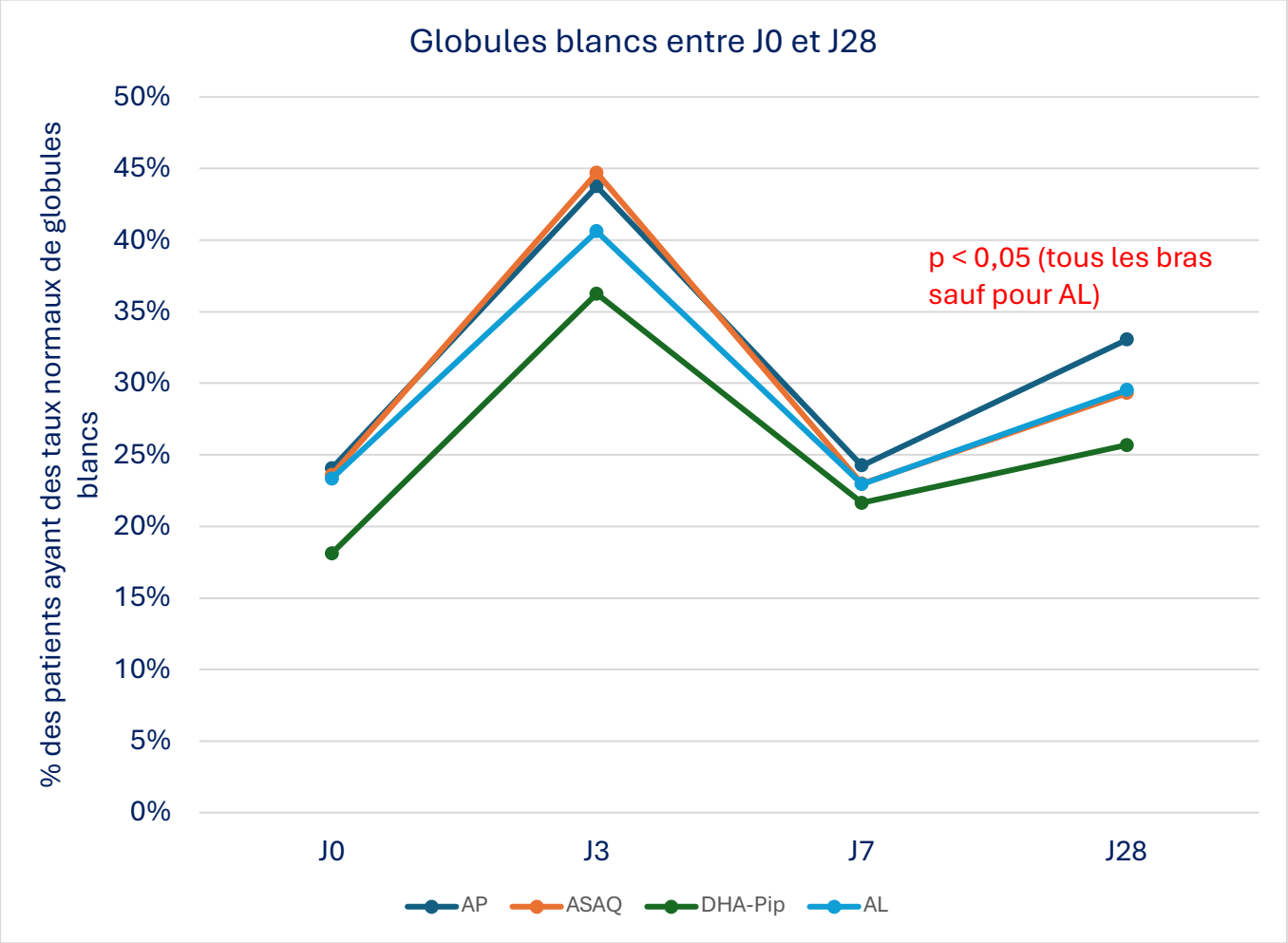

Figure 12 : Evolution des taux normaux de golobules blancs entre J0 et J28

Une amélioration des proportions de patients ayant des taux normaux de globules blancs a été observée dans tous les bras de traitement. Dans le bras AP, la proportion est passée de 24,1 % (n=369) à 33,0 % (n=490) entre J0 et J28, avec une différence statistiquement significative (p<0,0001). Le bras ASAQ a également montré une augmentation statistiquement significative de 23,6 % (n=368) à 29,3 % (n=440) (p=0,0003). Dans le bras DHA-Pip, une amélioration modérée a été observée, les valeurs normales passant de 18,1 % (n=245) à 25,7 % (n=331) (p<0,0001). En revanche, dans le bras AL, bien qu'une augmentation ait été enregistrée (23,3 % à 29,5 %), celle-ci n'était pas statistiquement significative (p=0,0607).

5.4.2. Variation des globules rouges

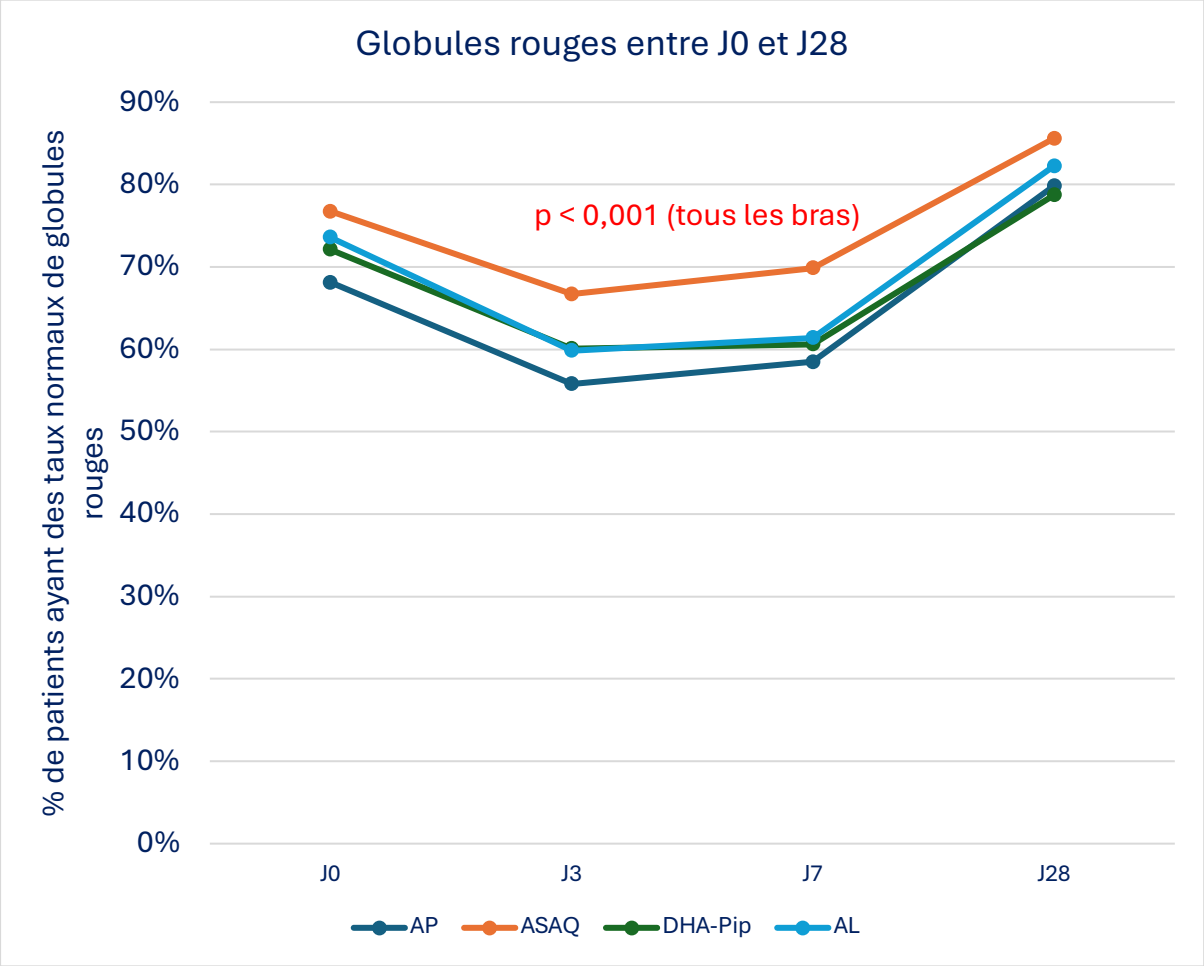

Figure 13 : Evolution des taux normaux de globules rouges entre J0 et J28

Tous les bras de traitement ont présenté une amélioration significative du taux de patients ayant des globules rouges normaux (p<0,001). Le bras AP a connu une progression de 68,1 % (n=1045) à 79,9 % (n=1185) (p<0,0001). De même, dans le bras ASAQ, les valeurs sont passées de 76,7 % (n=1197) à 85,6 % (n=1285) (p<0,0001). Le bras DHA-Pip a également montré une amélioration significative, de 72,1 % (n=975) à 78,7 % (n=1014) (p=0,0001), tout comme le bras AL, avec une amélioration de 73,6 % (n=1028) à 82,3 % (n=1109) (p<0,0001).

5.4.3. Taux d'hémoglobine

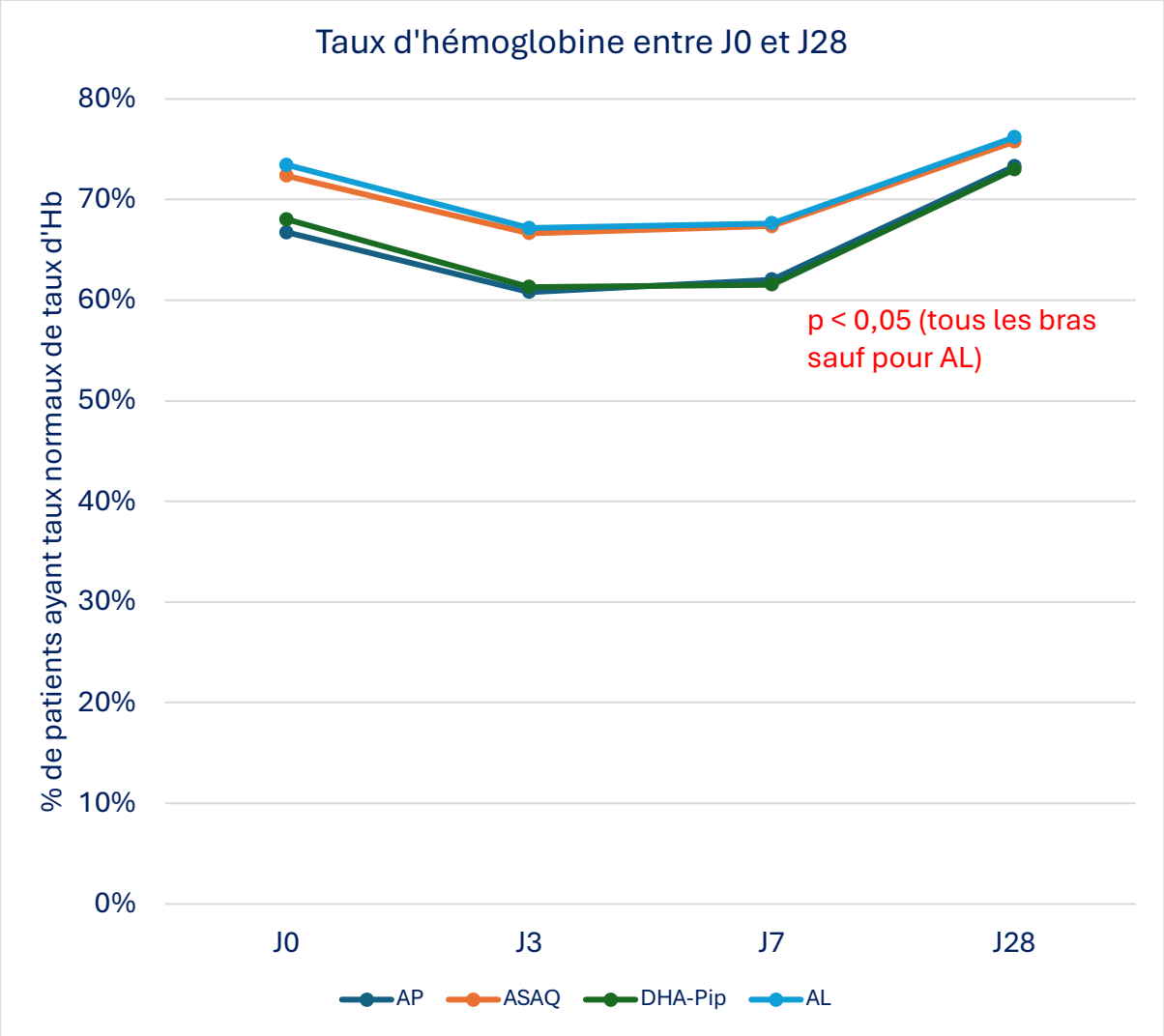

Figure 14 : Evolution des taux normaux de taux d'hémoglobine entre J0 et J28

Une amélioration globale des taux normaux d'hémoglobine a été observée (modérée dans le bras AL). Le bras AP a montré une augmentation significative de 66,8 % (n=1024) à 73,3 % (n=1088) (p=0,0001). Dans le bras ASAQ, la progression était plus modeste, de 72,4 % (n=1129) à 75,8 % (n=1137) (p=0,0319). Le bras DHA-Pip a également montré une amélioration significative, de 68,1 % (n=920) à 73,0 % (n=941) (p=0,0058). En revanche, dans le bras AL, bien qu'une augmentation ait été observée (73,4 % à 76,2 %), celle-ci n'était pas statistiquement significative (p=0,1440).

5.4.4. Variation des plaquettes sanguines

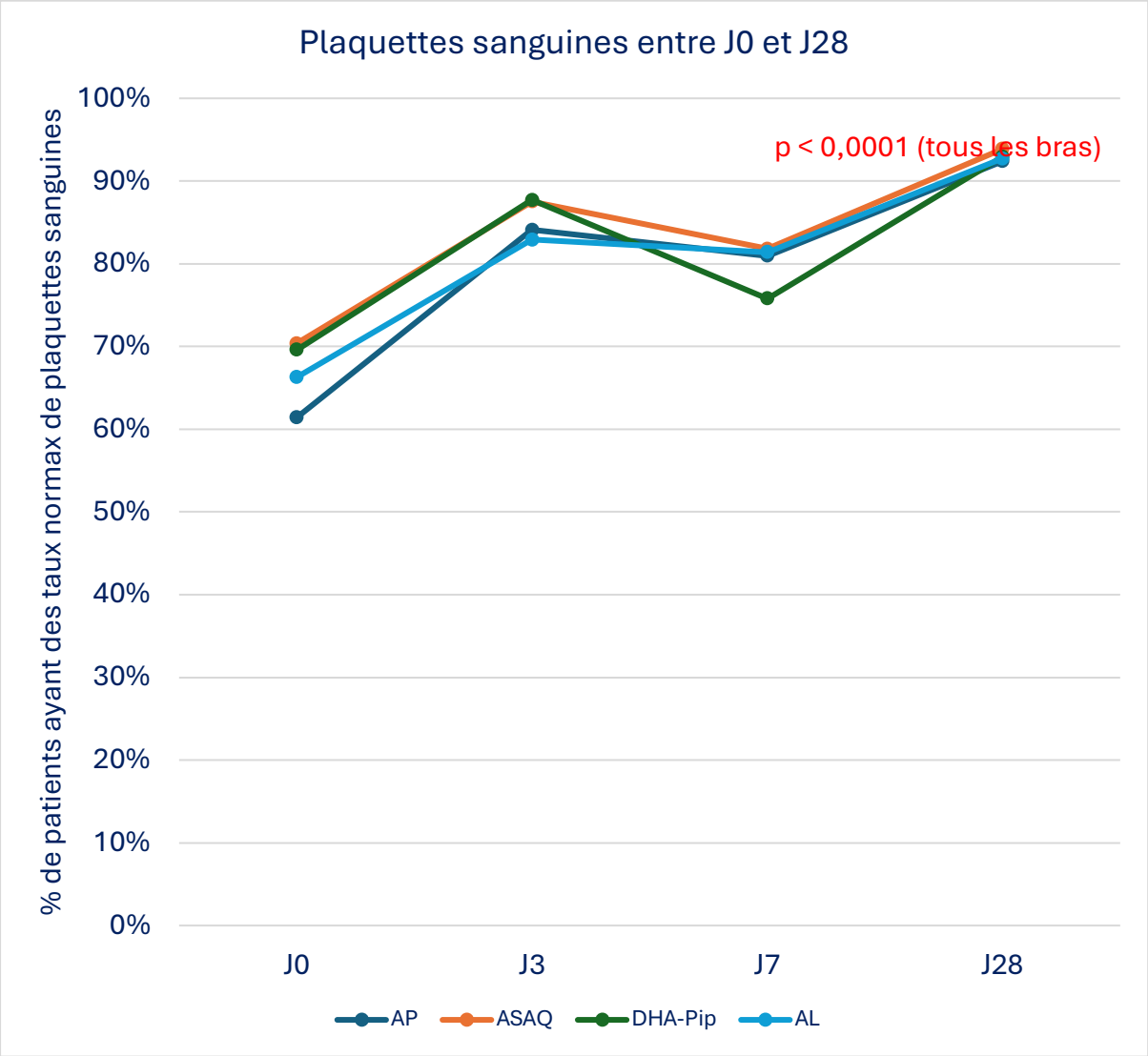

Figure 15 : Evolution des taux normaux de plaquettes sanguines entre J0 et J28

Les proportions de patients avec des taux normaux de plaquettes ont augmenté de manière significative dans tous les bras (p<0,0001). Le bras AP a connu une augmentation de 61,4 % (n=942) à 92,4 % (n=1371) (p<0,0001). Une augmentation similaire a été observée dans le bras ASAQ, passant de 70,4 % (n=1098) à 93,9 % (n=1409) (p<0,0001). Le bras DHA-Pip a montré des taux normaux passant de 69,6 % (n=940) à 92,9 % (n=1198) (p<0,0001), tandis que le bras AL a montré une progression de 66,3 % (n=926) à 92,7 % (n=1250) (p<0,0001).

5.4.5. Variation du taux d'hématocrite

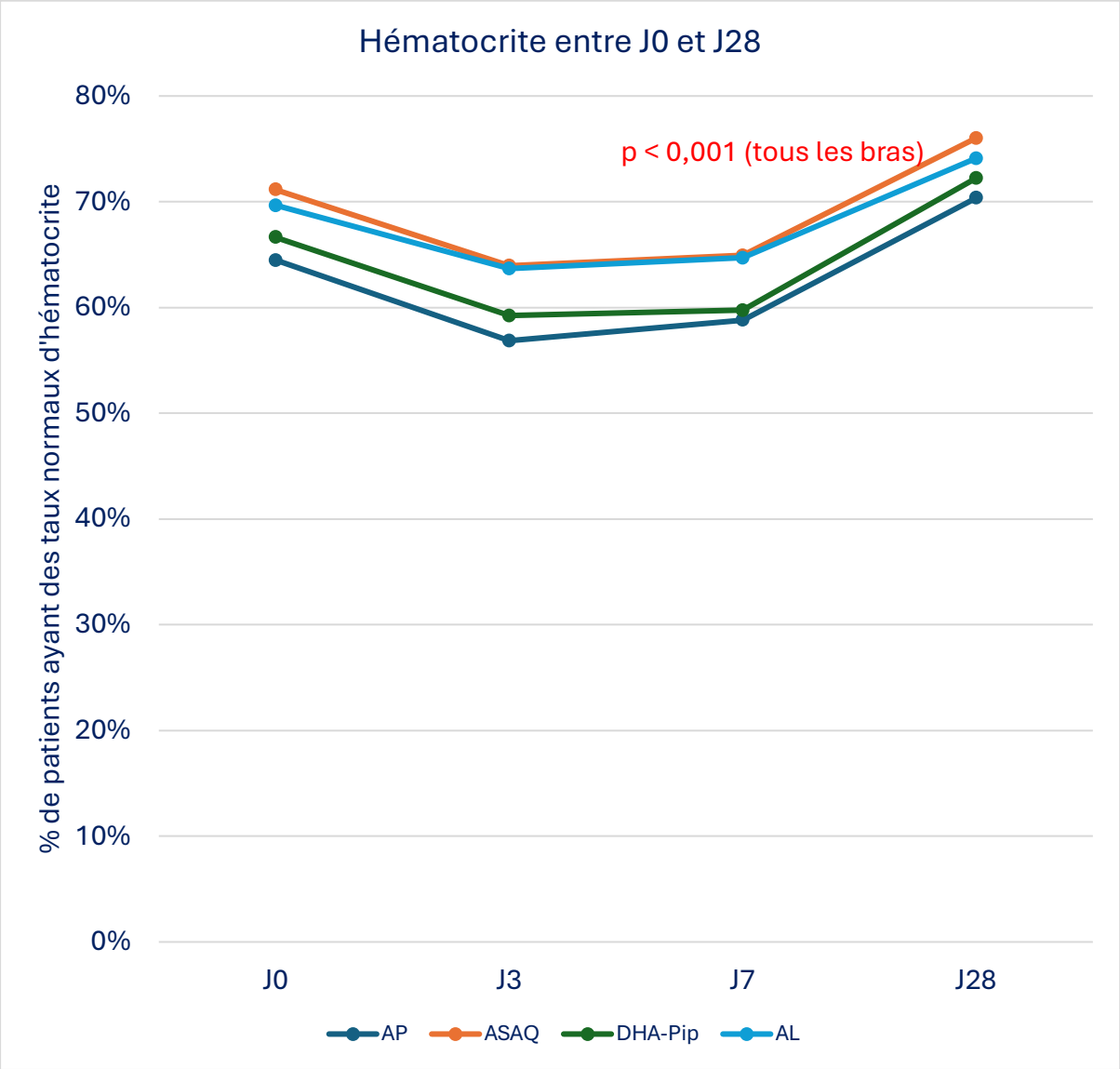

Figure 16 : Evolution des taux normaux de taux d'hématocrite entre J0 et J28

Le taux d'hématocrite a montré une amélioration significative dans tous les bras de traitement. Dans le bras AP, la proportion de valeurs normales est passée de 64,5 % (n=989) à 70,4 % (n=1044) (p=0,0005). Le bras ASAQ a montré une augmentation de 71,2 % (n=1110) à 76,0 % (n=1141) (p=0,0026), et le bras DHA-Pip de 66,6 % (n=901) à 72,2 % (n=931) (p=0,0018). Le bras AL a également a montré une amélioration significative, de 69,7 % (n=973) à 74,1 % (n=999) (p=0,0297).

5.4.6. Variation des lymphocytes

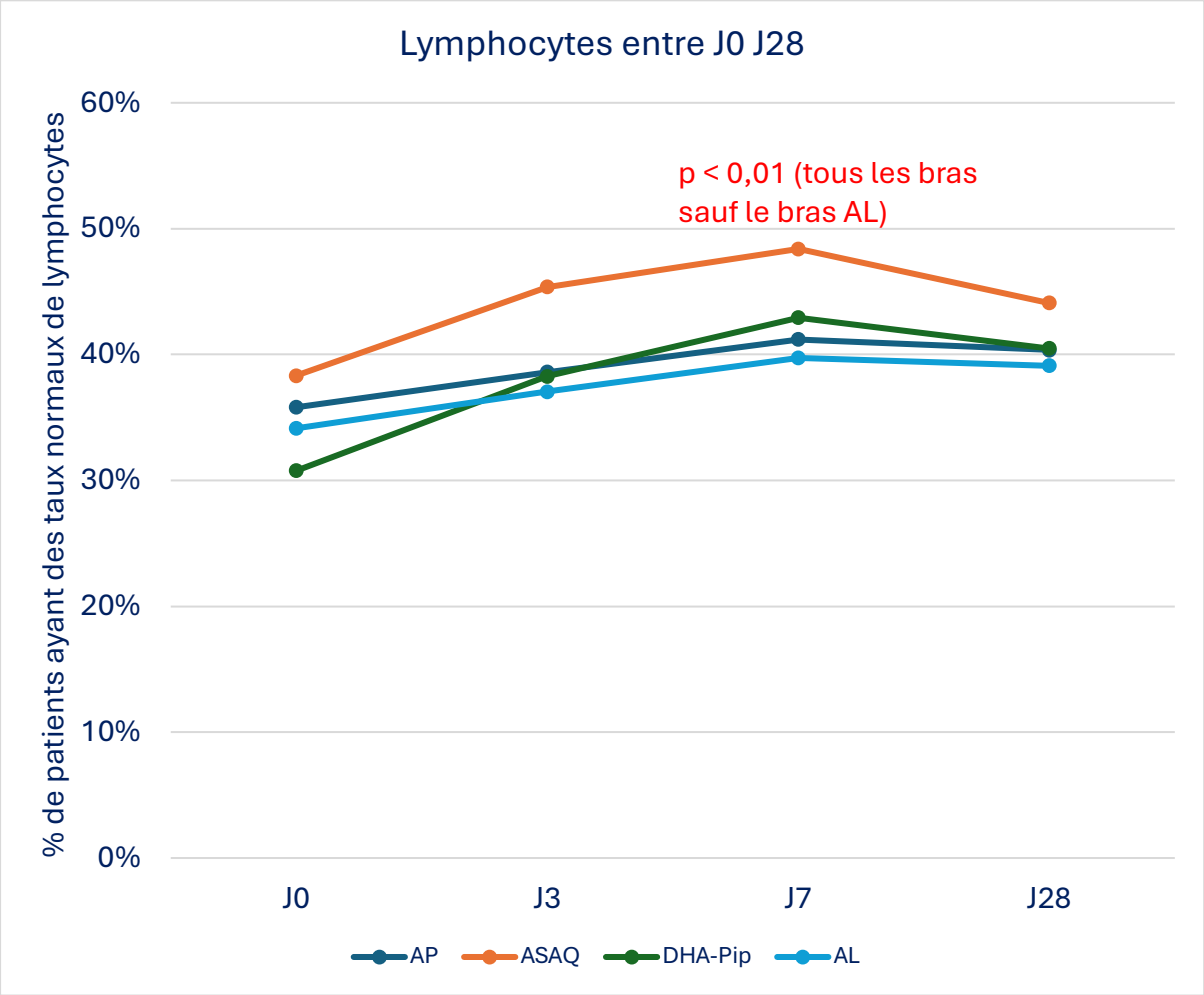

Figure 17 : Evolution des taux normaux de lymphocytes entre J0 et J28

Les taux normaux de lymphocytes ont augmenté dans tous les bras. Le bras AP a progressé de 35,8 % (n=549) à 40,4 % (n=599) (p=0,0093). Le bras ASAQ a montré une amélioration de 38,3 % (n=598) à 44,1 % (n=662) (p=0,0011). Dans le bras DHA-Pip, les valeurs sont passées de 30,8 % (n=416) à 40,5 % (n=522) (p<0,0001). Le bras AL a également connu une progression, de 34,1 % (n=477) à 39,1 % (n=527), bien que cette différence ne soit pas significative (p=0,1007).

5.4.7. Variation des éosinophiles

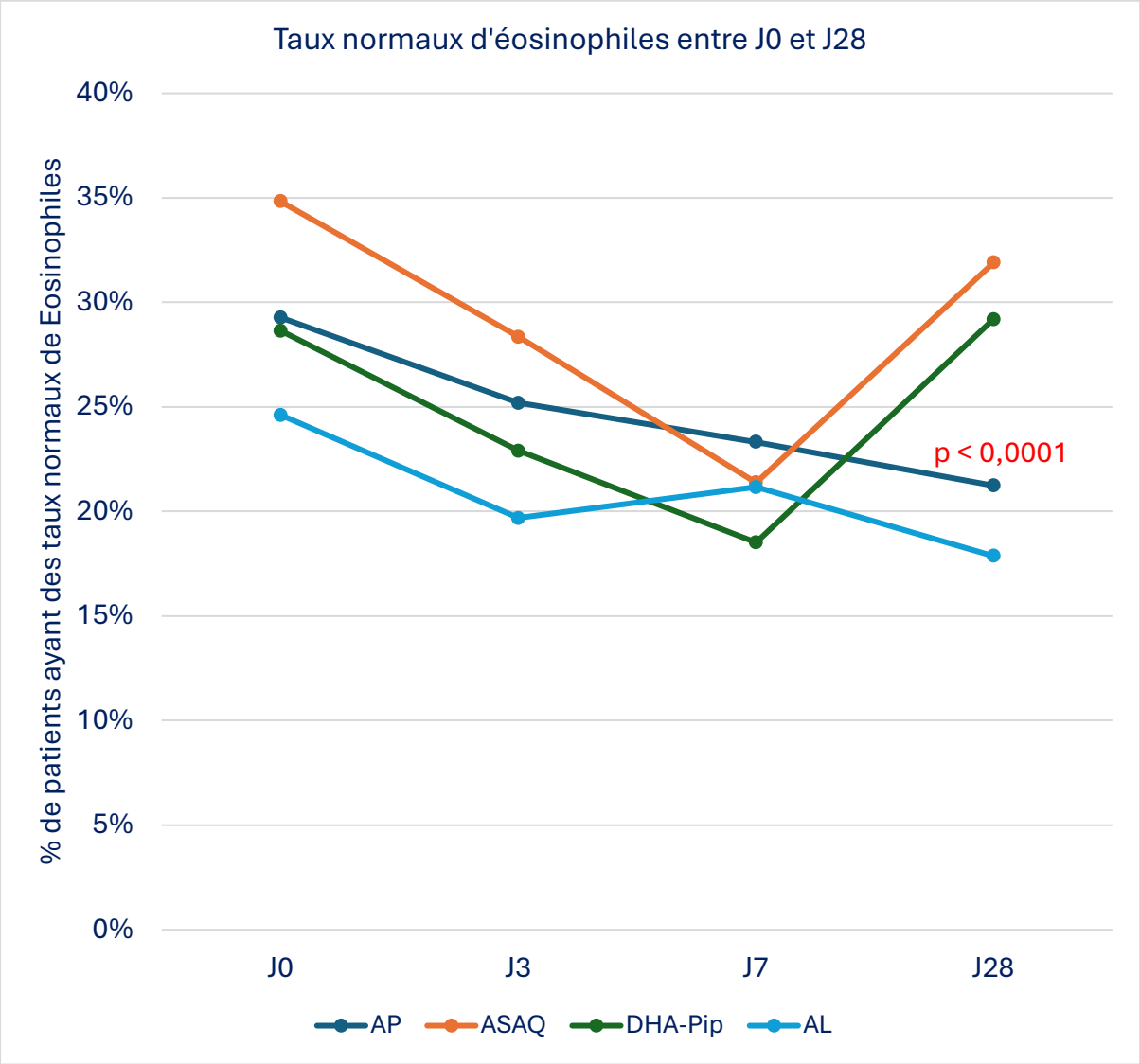

Figure 18 : Evolution des taux normaux d'éosinophiles entre J0 et J28

Une baisse significative des taux normaux dnormau'éosinophiles a été observée dans le bras AP, de 29,3 % (n=446) à 21,2 % (n=312) (p<0,0001). Le bras ASAQ a également connu une diminution, de 34,8 % (n=526) à 31,9 % (n=492), mais sans significativité (p=0,0892). En revanche, le bras DHA-Pip a montré une stabilité, avec une hausse de 28,6 % (n=370) à 29,2 % (n=391) (p=0,7342). Dans le bras AL, les taux ont diminué de 24,6 % (n=343) à 17,9 % (n=236), (p=0,0553).

5.4.8. Variation des basophiles

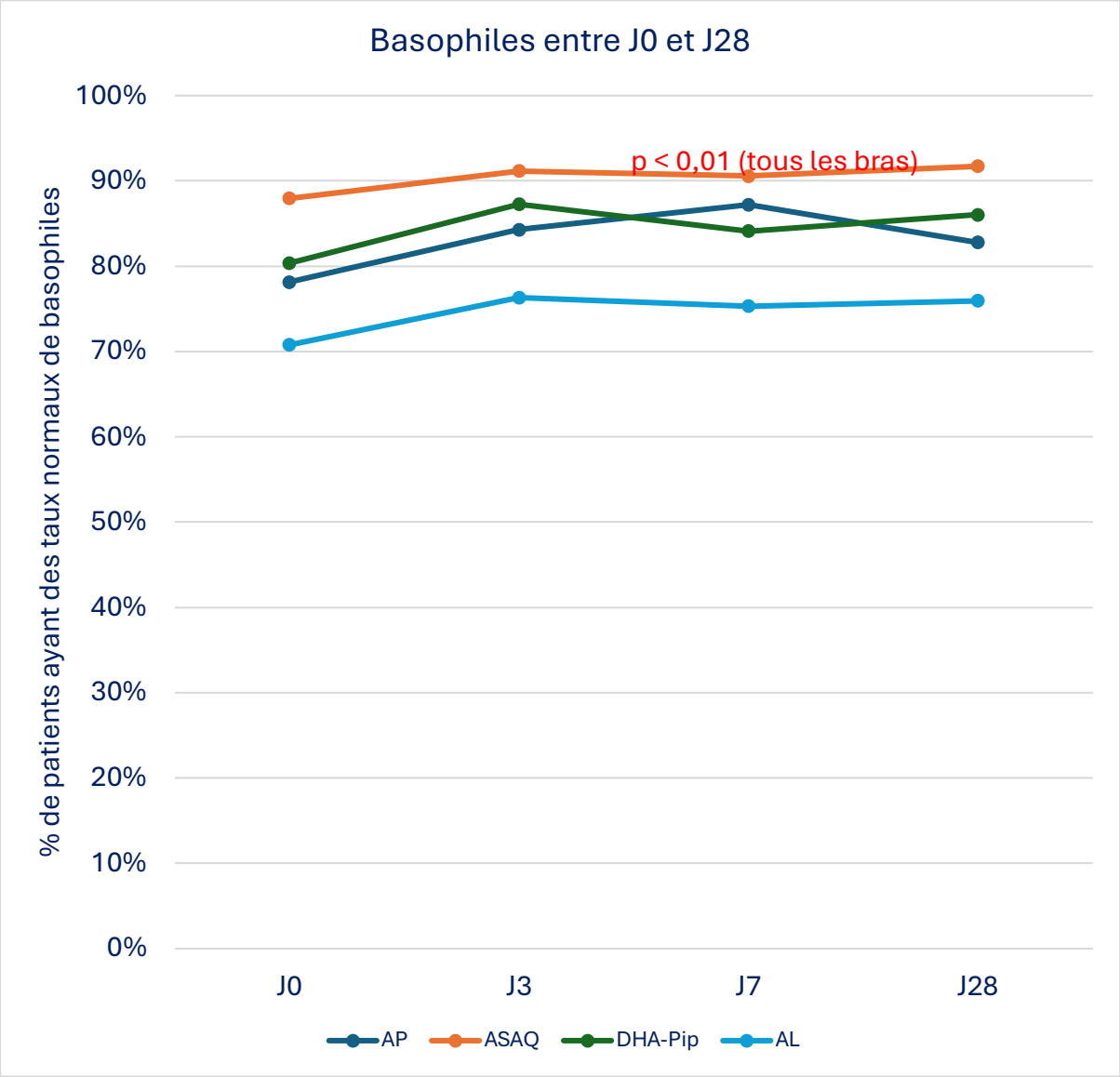

Figure 19 : Evolution des taux normaux de basophiles entre J0 et J28

Les taux normaux de basophiles ont augmenté dans tous les bras. Le bras AP a montré une amélioration significative de 78,2 % à 82,8 % (p=0,0015). Le bras ASAQ a connu une progression de 87,9 % (n=1363) à 91,7 % (n=1372) (p=0,0005). Dans le bras DHA-Pip, une progression significative a également été observée, de 80,4 % à 86,0 % (p=0,0001). Le bras AL a montré une augmentation passant de 70,8 % (n=988) à 75,9 % (n=1010) (p=0,0099).

6. DISCUSSION

Cette étude multicentrique a comparé l'efficacité de quatre combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAs) notamment pyronaridine-artésunate (AP), artésunate-amodiaquine (ASAQ), dihydroartémisinine-pipéraquine (DHA-Pip), et artéméther-luméfantrine (AL) chez des patients atteints de paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. Aussi, nous avons évalué l'impact de la prise des CTAs sur l'évolution des paramètres hématologiques et biochimiques à J0 et J28.

6.1. Paramètres parasitologiques

La présente étude a évalué l'efficacité de quatre combinaisons thérapeutiques (AP, ASAQ, DHA-Pip, et AL) dans le traitement du paludisme sur une période de suivi de 28 et 42 jours. Cela a permis de faire une analyse portant sur l'efficacité des CTAs sur 28 jours de suivi aussi.

Clairance parasitaire : La clairance parasitaire était rapide dans tous les bras, avec 100 % des patients ayant éliminé le parasite dans les 48 heures suivant l'administration du traitement (Figure 2). Ce profil rapide de clairance est conforme aux propriétés pharmacodynamiques des CTAs et soutient les observations antérieures [66,67]. Le coefficient de décroissance le plus élevé a été observé dans le bras ASAQ (0,551 ; Figure 2) suggérant une reduction plus rapide de la parasitémie dans les premières 24 heures. Toutefois, sur le plan clinique, toutes les combinaisons ont montré une efficacité comparable à court terme. La similarité des temps de clairance parasitaire entre les 4 bras suggère une efficacité générale de ces combinaisons thérapeutiques, en concordance avec les rapports de l'OMS, témoignant de l'efficacité actuelle des CTAs en Afrique.

Période de survenue des échecs thérapeutiques :

L'analyse temporelle des échecs thérapeutiques a révélé que près de la moitié des échecs dans le bras AL survenaient avant J28. Cette observation rejoint les résultats de Beshir et al. (2021) et [69]. Ceci suggère de l'importance d'une surveillance rapprochée des patients recevant AL pendant les premières semaines post-traitement. À l'inverse, les échecs dans les bras DHA-Pip et AP survenaient plus fréquemment après J28, suggérant une réinfection ou une perte d'efficacité liée à la demi-vie des partenaires thérapeutiques [70].

Taux de succès parasitologique non-corrigés et corrigés : Les taux de réponses cliniques et parasitologiques adéquates non corrigés à 28 jours variaient significativement entre les traitements. DHA-Pip (98,9 %) et AP (96,2 %), qui dépassaient le seuil recommandé de 95 % établi par l'OMS, tandis que ASAQ (87,5 %) et AL (83,9 %) étaient en dessous de ce seuil. Ces résultats suggèrent une performance supérieure de DHA-Pip, déjà rapportée dans d'autres études en Afrique subsaharienne [71,72]. Sur 42 jours de suivi, seule la combinaison DHA-Pip maintenait une efficacité non corrigée au-dessus du seuil de 95% (95,2 %), tandis que AP chutait à 78,3 %, ASAQ à 66,1 % et AL à 66,8 %. Après correction par PCR, les taux de succès parasitologiques dépassaient 99 % dans tous les bras à J28 et J42. La majorité des échecs observés dans l'analyse non corrigée étaient dus à de réinfections, plutôt qu'à des recrudescences. Toutefois, la différence d'efficacité entre DHA-Pip/AP et les autres bras était statistiquement significative, ce qui suggère une supériorité relative de ces deux combinaisons (p = 0,041 ; Figure 4).

Positivité de la goutte épaisse à J3 : Au total 99,7 % des patients, tous bras confondus était négatif à la goutte épaisse (Tableau III), conforme aux critères de surveillance de la résistance définis par l'OMS, selon lesquels une positivité >10 % à J3 peut indiquer un début de résistance à l'artémisinine [73].

Kaplan-Meier - Taux de succès du traitement : DHA-Pip a maintenu un taux de survie >95 % à J42 sans aucun échec corrigé, suggérant une efficacité de 100%. AP, bien qu'efficace à court terme, a montré une baisse marquée après J28, avec une efficacité corrigée retombant autour de 80 % dans l'analyse non corrigée (Figure 4), comme rapporté par Pryce et al. (2022). AL et ASAQ ont présenté une efficacité inférieure sur toute la période, avec des taux <70 % en non corrigé, ce qui recommanderait une attention particulière à leur usage dans les zones de transmission intense [75] et suggérant des défis potentiels d'échecs thérapeutiques à long terme [74,76,77].

6.2. Paramètres Biochimiques

Artesunate-Pyronaridine (AP) :

Dans le groupe de la combinaison AP nous avons constaté une amélioration de la fonction rénale, illustré par l'augmentation significative du pourcentage de patients avec des valeurs normales de créatinine entre J0 et J28 (Tableau VI). Bien que l'augmentation d'ALAT ne soit

pas statistiquement significative, cette tendance à la hausse, associée à des diminutions non significatives d'ASAT et ALP, suggère une stabilité de la fonction hépatique globale après l'administration de la CTA [78]. La diminution significative de la bilirubine totale entre J0 et J28, bien que fréquente avec l'utilisation de certains antipaludiques, indique qu'elle peut subir des perturbations [77] et nécessite un suivi lors de telles études.

Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) :

La combinaison ASAQ a montré une tendance à l'augmentation du pourcentage de patients ayant des valeurs normales de créatinine (Tableau VII). Parallèlement, l'augmentation significative d'ALAT et ALP entre J0 et J28 souligne une amélioration de la fonction hépatique après sa prise par les patients, confirmant la sûreté hépatique relative à l'utilisation d'ASAQ aussi [1]. Parallèlement, la diminution non significative d'ASAT doit être interprétée avec réserve, étant donné la variabilité des effets des CTAs sur les enzymes hépatiques [77]. La stabilité des taux normaux de bilirubine totale est un phénomène qui a aussi été reporté par d'autres auteurs [1] et pourrait confirmer l'absence d'hépatotoxicité significative suite à la prise d'ASAQ.

Dihydroartemisinine-Piperaquine (DHA-Pip):

L'évaluation de DHA-Pip indique une tolérance générale satisfaisante, avec une stabilité potentielle de la fonction rénale (Tableau VIII), confirmée par Same-Ekobo et al. (2017). La légère augmentation non significative d'ALAT suggère aussi une stabilité hépatique, soutenant des résultats antérieures sur la sûreté hépatique de cette combinaison [3,79]. Bien que l'impact de l'administration de DHA-Pip sur ASAT et la bilirubine totale soit stable, d'autres études ont rapporté des variations des enzymes hépatiques, soulignant la nécessité d'une surveillance en cas d'exposition continue à cette combinaison [1,3,80].

Artemether-Lumefantrine (AL) :

Dans le groupe de la combinaison AL il a été constaté une amélioration de la fonction rénale, se justifiant par une augmentation significative du pourcentage de patients ayant des valeurs normales de créatinine (Tableau IX). Ces résultats concordent avec des études antérieures montrant une sécurité rénale relative des combinaisons à base d'artémisinine en général [81]. Bien que l'augmentation d'ALAT ne soit pas statistiquement significative, la tendance à la hausse est aussi en adéquation avec les données d'autres essais cliniques indiquant une faible

incidence d'atteintes hépatiques avec cette combinaison AL [78]. La diminution des taux normaux de la bilirubine totale a été notifié par d'autres études dont celle de Aghahowa et al. (2021) et pourrait être liée à des effets secondaires transitoires.

6.3. Paramètres hématologiques

Artesunate-Pyronaridine (AP) :

Après l'administration du médicament AP, il a été constaté une amélioration significative des paramètres hématologiques. Cette amélioration était marquée par une augmentation du pourcentage de patients présentant des niveaux normaux de globules rouges, globules blancs, hémoglobine, hématocrite, plaquettes, lymphocytes, monocytes et basophiles entre J0 et J28 (Tableau XII). En revanche, une diminution significative était observée pour le pourcentage de patients avec des niveaux normaux d'éosinophiles. L'administration d'artésunate pyronaridine a été associée à des améliorations significatives des paramètres hématologiques [83], bien que la prévalence de l'anémie chez les enfants atteints de paludisme simple n'a pas été influencée de manière significative [84].

Artesunate-Amodiaquine (ASAQ) :

Comme AP, après l'administration de la combinaison ASAQ, une augmentation significative du pourcentage de patients présentant des niveaux normaux de globules rouges, globules blancs, hémoglobine, hématocrite, plaquettes, lymphocytes, monocytes et basophiles a été observée (Tableau XII). Ces résultats sont soutenus par ceux de Madukaku et al. (2015), montrant l'efficacité d'ASAQ dans la normalisation des paramètres hématologiques chez les patients atteints de paludisme. Bien que les taux d'éosinophiles aient légèrement diminué, cette variation n'était pas statistiquement significative, suggérant une stabilité de ce paramètre au cours du traitement. Cette légère diminution du taux d'éosinophiles peut être le signe d'une réponse immunitaire robuste et d'une bonne récupération de l'anémie associée au paludisme [86].

Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHA-Pip) :

Après l'administration de la combinaison DHA-Pip, une augmentation significative du pourcentage de patients présentant des niveaux normaux de globules rouges, globules blancs, hémoglobine, hématocrite, basophiles, plaquettes, de lymphocytes et monocytes a été observée entre J0 et J28. Similairement à AL et ASAQ, une diminution non-significative a été

observée pour le pourcentage de patients avec des niveaux normaux d'éosinophiles après l'administration de DHA-Pip (Tableau XIII). Ces résultats soulignent la tolérance générale satisfaisante de DHA-Pip sur le système hématologique (Aghahowa et al., 2021; Bigoniya et al., 2015; Camacho et al., 1999).

Artemether-Lumefantrine (AL) :

Après l'administration de la combinaison AL, une amélioration des taux normaux de tous les paramètres évalués au cours du suivi de J0 à J28, a été observée (Tableau XIV). En revanche, l'évolution des globules blancs, des lymphocytes et des éosinophiles n'était pas significative (Tableau XIV). Ceci pourrait s'expliquer par une réponse hématologique plus lente ou par une variation individuelle dans la réponse au traitement, comme rapporté par Madukaku et al. (2015). Ces variations qui peuvent parfois être associées à des réponses immunitaires ou inflammatoires spécifiques d'autres infections sous-jacentes [86].

6.4. Limites de l'étude

Bien que cette étude fût initialement désignée pour l'évaluation d'antipaludiques avec les mesures des paramètres biochimiques et hématologiques comme outils de contrôle et suivi des patients, le manque de données pour certains paramètres constitue la principale limite de cette étude. Par exemple, le dosage d'ALP aussi bien que les taux de monocytes a eu lieu chez un nombre limité de patients. Ainsi, le faible nombre de patients chez qui le dosage d'ALP et la numération a été effectué limite la possibilité d'extrapoler des conclusions significatives pour ce paramètre. Par ailleurs, les données de debit de filtration glomérulaires, necessaire pour une bonne interpretation des valeurs de créatinine n'ont pas été recueillies lors de cette étude.

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. CONCLUSION

Cette étude comparative des quatre combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAs) a permis de démontrer une efficacité globalement élevée dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* au Mali. Sur le plan parasitologique, la combinaison DHA-Pip a montré la meilleure efficacité avec un taux de succès non corrigé à 42 jours supérieur à 95 %, suivi de AP. Les combinaisons ASAQ et AL ont montré une efficacité initiale élevée, leur taux de succès non-corrigé à 42 jours était en dessous de 80%. Toutefois, après correction par PCR, l'efficacité parasitologique était excellente (>99 %) pour toutes les combinaisons. Le temps de clairance parasitaire était rapide et comparable entre les bras de traitement. La proportion de patients encore positifs à J3 était très faible et équivalente entre les bras. Sur le plan biochimique, une amélioration significative ou une stabilité des paramètres rénaux (créatinine) et hépatiques (ALAT, ALP) a été observée dans les bras AP et DHA-Pip. Les taux de bilirubine totale et d'ASAT sont restés stables ou avaient légèrement diminué dans tous les 4 bras. Du point de vue hématologique, tous les bras de traitement ont montré essentiellement une amélioration des taux normaux du taux d'hémoglobine, des globules rouges et des plaquettes entre J0 et J28, traduisant une bonne tolérance hématologique de ces CTAs.

7.2. RECOMMANDATIONS

- Maintenir l'utilisation des CTAs évaluées, particulièrement DHA-Pip et AP dans la prise en charge du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* ;
- Sensibiliser et éduquer les populations sur la baisse de l'efficacité des CTAs lorsque leur utilisation n'est pas adequate ;
- Continuer l'évaluation de l'efficacité des CTAs dans le but de confirmer leur efficacité dans le temps et continuer d'orienter les politiques sur leur utilisation ;
- Sensibiliser le personnel soignant sur les possibles fluctuations des paramètres biochimiques et hématologiques chez certains patients, dans le but d'orienter leurs actions.

8. RÉFÉRENCES

1. Aprioku JS, Obianime AW. Structure-Activity-Relationship (SAR) of Artemisinins on some Biological Systems in Male Guinea Pigs. Insight Pharmaceutical Sciences. 1 janv 2011;1(1):1-10.

2. Massiré T, Oumar DC, Sita NK, Siméon YBM, Yves-Cédric M, Mamadou K. Efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine en situation réelle de traitement du paludisme simple à Plasmodium falciparum en Côte d'Ivoire Efficacy of artemisinin-based combinations therapies in real life use in uncomplicated Plasmodium falciparum malaria treatment in Côte d'Ivoire. 2020;

3. Same-Ekobo A, Kuete T, Nkoa T, Abondo Ngono R, Koki Ndombo P. Efficacité et tolérance de Malacur® (dihydroartémisinine-pipéraquine) dans le traitement du paludisme simple à Plasmodium falciparum chez les sujets âgés de plus de 14 ans au Cameroun. Med Afr noire (En ligne). 2017;197-202.

4. World Health Organization. Monitoring drug coverage for Preventive chemotherapy [Internet]. 2010. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44400/9789241599993_eng.pdf?sequence=1

5. Maiga FO, Wele M, Toure SM, Keita M, Tangara CO, Refeld RR, et al. Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Mali: a systematic review and meta-analysis. Malar J. 30 août 2021;20(1):356.

6. Lyu HN, Ma N, Meng Y, Zhang X, Wong YK, Xu C, et al. Study towards improving artemisinin-based combination therapies. Nat Prod Rep. 1 juill 2021;38(7):1243-50.

7. Maher SP, Vantaux A, Chaumeau V, Chua ACY, Cooper CA, Andolina C, et al. Probing the distinct chemosensitivity of Plasmodium vivax liver stage parasites and demonstration of 8-aminoquinoline radical cure activity in vitro. Sci Rep. 7 oct 2021;11:19905.

8. Bonnal L, Favard P, Tomen HN. PROTECTION ET RISQUE MALADIE : LE CAS DU PALUDISME AU CAMEROUN. agr. 2015;82(1-2):97-130.

9. Razakamanana M, Razakamanana MV. Effets économiques du paludisme et de la pneumonie à Madagascar. 2017; Disponible sur: https://theses.hal.science/tel-02074891/document

10. Ramos-Martín V, González-Martínez C, Mackenzie I, Schmutzhard J, Pace C, Lalloo DG, et al. Neuroauditory Toxicity of Artemisinin Combination Therapies—Have Safety Concerns Been Addressed? The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2 juill 2014;91(1):62-73.

11. Onodingene N. A review on the effects of antimalarial agents on the hemoglobin and red cell indices. In 2021 [cité 20 févr 2024]. Disponible sur:

https://www.semanticscholar.org/paper/A-review-on-the-effects-of-antimalarial-agents-on-Onodingene/acee5c21fb399bbc01c73a4819d53319905433e9

12. DetACT. Paludisme [Internet]. 2022 [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: https://epicentre.msf.org/nos-projets/paludisme

13. Noinin P. Étude sur la consommation de produits à base d'artemisia parmi les cas de paludisme d'importation au CHU de bordeaux en 2019 [Internet]. Université de Bordeaux; 2022. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03862452/document

14. Assogba M. Usage traditionnel d'Artemisia annua: intérêt et limites dans le traitement du paludisme. 2020;

15. World Health Organization. Tackling antimalarial drug resistance. 2020.

16. Galvis-Narinos F, Montélimard A. Le système de santé des États-Unis. Pratiques et Organisation des Soins. 2009;40(4):309-15.

17. Ndayiragije A, Niyungeko D, Karenzo J, Niyungeko E, Barutwanayo M, Ciza A, et al. Efficacité de combinaisons thérapeutiques avec des dérivés de l'artémisinine dans le traitement de l'accès palustre non-complique au Burundi. Tropical Medicine & International Health. 2004;9(6):673-9.

18. Mercier C. L'efficacité des interventions de réadaptation et des traitements pharmacologiques pour les enfants de 2 à 12 ans ayant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) [Internet]. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux Québec; 2014. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/ServicesSociaux/INESSS_InterventionsReadap_TraitementPharmaco_EnfantsAut.pdf

19. World Health Organization. Malaria: Artemisinin partial resistance [Internet]. 2022 [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/artemisinin-resistance

20. World Health Organization. Combattre la résistance émergente aux médicaments antipaludiques en Afrique [Internet]. 2022 [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news/item/18-11-2022-tackling-emerging-antimalarial-drug-resistance-in-africa

21. World Health Organization. Paludisme : résistance partielle à l'artémisinine [Internet]. 2022 [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/artemisinin-resistance

22. Fidock DA, Rosenthal PJ. Artemisinin resistance in Africa: How urgent is the threat? Med (N Y). 10 déc 2021;2(12):1287-8.

23. Rosenthal PJ, Björkman A, Dhorda M, Djimde A, Dondorp AM, Gaye O, et al. Cooperation in Countering Artemisinin Resistance in Africa: Learning from COVID-19. Am J Trop Med Hyg. juin 2022;106(6):1568-70.

24. World Health Organization. Strategy to respond to antimalarial drug resistance in Africa [Internet]. 2022 [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240060265

25. Benoit-Vical F, Paloque L, Augereau JM. Résistance de l'agent du paludisme, Plasmodium falciparum aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACTs) : Craintes d'une chimiorésistance généralisée. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 1 mars 2016;200(3):477-90.

26. Morris M. Booster la recherche de composés antipaludiques. Nature Africa [Internet]. 10 mai 2023 [cité 16 févr 2024]; Disponible sur: https://www.nature.com/articles/d44148-023-00118-y

27. WWARN Artemisinin based Combination Therapy (ACT) Africa Baseline Study Group. Clinical determinants of early parasitological response to ACTs in African patients with uncomplicated falciparum malaria: a literature review and meta-analysis of individual patient data. BMC Medicine. 7 sept 2015;13(1):212.

28. Sugarman B, Pesanti E. Treatment Failures Secondary to in Vivo Development of Drug Resistance by Microorganisms. Reviews of Infectious Diseases. 1 mars 1980;2(2):153-68.

29. Gold J, Stricker G. Failures in psychodynamic psychotherapy. Journal of Clinical Psychology. 2011;67(11):1096-105.

30. Phuc BQ, Rasmussen C, Duong TT, Dong LT, Loi MA, Ménard D, et al. Treatment Failure of Dihydroartemisinin/Piperaquine for Plasmodium falciparum Malaria, Vietnam. Emerg Infect Dis. avr 2017;23(4):715-7.

31. World Health Organization. Malaria Policy Advisory Group Meeting 4—7 October 2021, Geneva, Switzerland, Background documentation for Day 2. 2021; Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/mpac-documentation/mpag-documentation-day-2-october-2021.pdf?sfvrsn=affd010c_11&download=true

32. Kabanywanyi AM, Mwita A, Sumari D, Mandike R, Mugittu K, Abdulla S. Efficacy and safety of artemisinin-based antimalarial in the treatment of uncomplicated malaria in children in southern Tanzania. Malaria Journal. 11 nov 2007;6(1):146.

33. Stepniewska K, Taylor WRJ, Mayxay M, Price R, Smithuis F, Guthmann JP, et al. In Vivo Assessment of Drug Efficacy against *Plasmodium falciparum* Malaria: Duration of Follow-Up. Antimicrob Agents Chemother. nov 2004;48(11):4271-80.

34. Derbie A, Mekonnen D, Adugna M, Yeshitela B, Woldeamanuel Y, Abebe T. Therapeutic Efficacy of Artemether-Lumefantrine (Coartem®) for the Treatment of Uncomplicated Falciparum Malaria in Africa: A Systematic Review. Silveira JF, éditeur. Journal of Parasitology Research. 20 oct 2020;2020:1-14.

35. Jin X, Zhu S, Xu W, Chen J, Ruan W, Wang X. Limited polymorphism in k13 gene of Plasmodium falciparum and k12 of Plasmodium vivax isolates imported from African and

Asian countries between 2014 and 2019 in Hangzhou city, China. BMC Infectious Diseases. 21 août 2021;21(1):853.

36. National Cancer Institute. Tests and Procedures Used to Diagnose Cancer - NCI [Internet]. 2015 [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis

37. Flament. Créatinine élévée : 3 remèdes efficaces [Internet]. https://www.passeportsante.net/. 2023 [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=remedes-grand-mere-faire-baisser-creatinine

38. Malkina A. Lésion rénale aiguë (insuffisance rénale aiguë) - Troubles génito-urinaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2023 [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/l%C3%A9sion-r%C3%A9nale-aigu%C3%AB/l%C3%A9sion-r%C3%A9nale-aigu%C3%AB-insuffisance-r%C3%A9nale-aigu%C3%AB

39. Canadian Cancer Society. Analyses biochimiques sanguines [Internet]. Société canadienne du cancer. 2023 [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/blood-chemistry-tests

40. Almeras D, Bohand X, Carde A, Burnat P. The artemisinin derivatives used in the treatment of malaria. Pharmaceutical sides. Le Pharmacien Hospitalier. 1 janv 2001;36:23-32.

41. Björnsson HK, Olafsson S, Bergmann OM, Björnsson ES. A prospective study on the causes of notably raised alanine aminotransferase (ALT). Scandinavian Journal of Gastroenterology. 3 mai 2016;51(5):594-600.

42. Giboney P. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. American family physician [Internet]. 15 mars 2005 [cité 20 févr 2024]; Disponible sur: https://www.semanticscholar.org/paper/Mildly-elevated-liver-transaminase-levels-in-the-Giboney/d33dca8a4b5e4bb7b0fa1f6cf0cbfb7164b2dcad

43. Cerda JJ, Toskes PP, Shopa NA, Wilkinson JH. The relationship of the serum alkaline phosphatase to urinary hydroxyproline excretion in liver and bone diseases. Clin Chim Acta. mars 1970;27(3):437-43.

44. Sussman HH. Source of the increased serum alkaline phosphatase activity in paget's disease. Clinica Chimica Acta. 1 janv 1970;27(1):121-4.

45. Krupaa DRJ, Hariharan DR, Babu DNA, Masthan DKMK. Alkaline Phosphatase And Its Clinical Importance-A Review. In 2020 [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: https://www.semanticscholar.org/paper/Alkaline-Phosphatase-And-Its-Clinical-Importance-A-Krupaa-Hariharan/bbac96778482410120cc3865b301320f427d0860

46. Roche B. Les Dosages sanguins liés aux maladies hépatiques [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: https://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/examens/dosage-sanguin.html

47. Tholey D. Ictère - Troubles hépatiques et biliaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2023 [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/prise-en-charge-du-patient-pr%C3%A9sentant-une-h%C3%A9patopathie/ict%C3%A8re

48. Selvam R, Mathews S. Biochemical alterations in Plasmodium vivax-infected malarial patients before and after radical treatment. Indian journal of malariology [Internet]. 1 juin 1992 [cité 20 févr 2024]; Disponible sur: https://www.semanticscholar.org/paper/Biochemical-alterations-in-Plasmodium-malarial-and-Selvam-Mathews/59b2cc96d42c161f87495cbe337ddefd2541cfaa

49. Pernaute-Lau L, Camara M, Nóbrega de Sousa T, Morris U, Ferreira MU, Gil JP. An update on pharmacogenetic factors influencing the metabolism and toxicity of artemisinin-based combination therapy in the treatment of malaria. Expert Opin Drug Metab Toxicol. janv 2022;18(1):39-59.

50. Mairbäurl H, Weber RE. Oxygen Transport by Hemoglobin. In: Comprehensive Physiology [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cité 20 févr 2024]. p. 1463-89. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphy.c080113

51. ANDRESEN MI, MUGRAGE ER. RED BLOOD CELL VALUES FOR NORMAL MEN AND WOMEN. Archives of Internal Medicine. 1 juill 1936;58(1):136-46.

52. Nussler AK, Wittel UA, Nussler NC, Beger HG. Leukocytes, the Janus cells in inflammatory disease. Langenbeck's Arch Surg. 1 mars 1999;384(2):222-32.

53. Ashton N. Physiology of red and white blood cells. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 1 juin 2010;11(6):236-41.

54. Simmons A, Leaverton P, Elbert G. Normal laboratory values for differential white cell counts established by manual and automated cytochemical methods (Hemalog DTM). Journal of Clinical Pathology. 1 janv 1974;27(1):55-8.

55. Riley L, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. American family physician [Internet]. 1 déc 2015 [cité 20 févr 2024]; Disponible sur: https://www.semanticscholar.org/paper/Evaluation-of-Patients-with-Leukocytosis.-Riley-Rupert/c0d5f95bb9666f1aa7a753623676b9e6425d9442

56. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. Thromb Haemost. mai 2011;105 Suppl 1:S13-33.

57. Nurden AT. The biology of the platelet with special reference to inflammation, wound healing and immunity. Front Biosci (Landmark Ed). 1 janv 2018;23(4):726-51.

58. Izak M, Bussel JB. Management of thrombocytopenia. F1000Prime Rep. 2014;6:45.

59. Garn SM, Ryan AS, Abraham S, Owen G. Suggested sex and age appropriate values for « low » and « deficient » hemoglobin levels. Am J Clin Nutr. sept 1981;34(9):1648-51.

60. Cruickshank JM. Some Variations in the Normal Haemoglobin Concentration. British Journal of Haematology. 1970;18(5):523-30.

61. Van Allen CM. AN HEMATOCRIT METHOD. Journal of the American Medical Association. 17 janv 1925;84(3):202-3.

62. Czer L, Shoemaker W. Optimal hematocrit value in critically ill postoperative patients. Surgery, gynecology & obstetrics [Internet]. 1 sept 1978 [cité 20 févr 2024]; Disponible sur: https://www.semanticscholar.org/paper/Optimal-hematocrit-value-in-critically-ill-Czer-Shoemaker/4070cb6b74de3e991ff739754fb9d1ca6306350e

63. Trebbels D, Zengerle R, Hradetzky D. Hematocrit Measurement - A high precision on-line measurement system based on impedance spectroscopy for use in hemodialysis machines. In: Dössel O, Schlegel WC, éditeurs. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. p. 247-50. (IFMBE Proceedings).

64. Kavishe RA, Koenderink JB, Alifrangis M. Oxidative stress in malaria and artemisinin combination therapy: Pros and Cons. The FEBS Journal. 2017;284(16):2579-91.

65. Koffi D. Analyse immuno-épidemiologique des anticorps antiparasitaires et rôle du répertoire anticorps auto-réactifs dans la protection contre le Paludisme en Côte d'Ivoire. 2019; Disponible sur: https://theses.hal.science/tel-02396382/document

66. Balloy L. Accès palustres simples à l'ère des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine: étude rétrospective au CHU de Bordeaux de 2013 à 2017 et proposition d'un modèle d'évaluation du rapport coût-efficacité de différentes stratégies de suivi post thérapeutique. 2018;

67. Ménard S. Plasmodium falciparum et résistance aux antipaludiques: aperçu et conséquences des facteurs impliqués dans la sélection et la diffusion des parasites résistants. 2018;

68. Beshir KB, Diallo N, Somé FA, Sombie S, Zongo I, Fofana B, et al. Persistent Submicroscopic Plasmodium falciparum Parasitemia 72 Hours after Treatment with Artemether-Lumefantrine Predicts 42-Day Treatment Failure in Mali and Burkina Faso. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(8):e00873-21.

69. Dimbu PR, Horth R, Cândido ALM, Ferreira CM, Caquece F, Garcia LEA, et al. Continued Low Efficacy of Artemether-Lumefantrine in Angola in 2019. Antimicrob Agents Chemother. 20 janv 2021;65(2):e01949-20.

70. Dahal P, Simpson JA, Abdulla S, Achan J, Adam I, Agarwal A, et al. Temporal distribution of Plasmodium falciparum recrudescence following artemisinin-based combination therapy: an individual participant data meta-analysis. Malaria Journal. 24 mars 2022;21(1):106.

71. Abuaku B, Duah-Quashie NO, Quashie N, Gyasi A, Afriyie PO, Owusu-Antwi F, et al. Trends and predictive factors for treatment failure following artemisinin-based combination therapy among children with uncomplicated malaria in Ghana: 2005–2018. BMC Infectious Diseases. 15 déc 2021;21(1):1255.

72. Yeka A, Wallender E, Mulebeke R, Kibuuka A, Kigozi R, Bosco A, et al. Comparative Efficacy of Artemether-Lumefantrine and Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Treatment of Uncomplicated Malaria in Ugandan Children. J Infect Dis. 1 avr 2019;219(7):1112-20.

73. World Health Organization. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. 2009;85.

74. Pryce J, Taylor M, Fox T, Hine P. Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Cochrane Database Syst Rev. 21 juin 2022;6(6):CD006404.

75. Diarra Y, Koné O, Sangaré L, Doumbia L, Haidara DBB, Diallo M, et al. Therapeutic efficacy of artemether–lumefantrine and artesunate–amodiaquine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Mali, 2015–2016. Malaria Journal. 25 mai 2021;20(1):235.

76. Arinaitwe E, Sandison TG, Wanzira H, Kakuru A, Homsy J, Kalamya J, et al. Artemether-Lumefantrine Versus Dihydroartemisinin-Piperaquine for Falciparum Malaria: A Longitudinal, Randomized Trial in Young Ugandan Children. Clinical Infectious Diseases. 1 déc 2009;49(11):1629-37.

77. Bukirwa H, Unnikrishnan B, Kramer CV, Sinclair D, Nair S, Tharyan P. Artesunate plus pyronaridine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Cochrane Database Syst Rev. 4 mars 2014;(3):1-115.

78. Compaoré YD, Zongo I, Somé AF, Barry N, Nikiéma F, Kaboré TN, et al. Hepatic safety of repeated treatment with pyronaridine-artesunate versus artemether–lumefantrine in patients with uncomplicated malaria: a secondary analysis of the WANECAM 1 data from Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. Malar J. 29 janv 2021;20:64.

79. Naing C, Racloz V, Whittaker MA, Aung K, Reid SA, Mak JW, et al. Efficacy and Safety of Dihydroartemisinin-Piperaquine for Treatment of Plasmodium vivax Malaria in Endemic Countries: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. PLOS ONE. 3 déc 2013;8(12):e78819.

80. Menan H, Faye O, Same-Ekobo A, Oga ASS, Faye B, Kiki Barro CP, et al. Comparative study of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin - piperaquine - trimethoprim versus artemether - lumefantrine in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Cameroon, Ivory Coast and Senegal. Malar J. 8 juill 2011;10:185.

81. Mirshafiey A, Nouri H, Sedaghat R, Ekhtiari P, Mehrabian F. Therapeutic Effect of Artemether in an Experimental Model of Nephrosis. Pharmaceutical Biology. 1 janv 2008;46(9):639-46.

82. Aghahowa SE, Ozolua RI, Bafor EE, Obarisiagbon P, Isah AO. Toxicological effect of Artemisinin-Based Combination Therapies plus Paracetamol in malaria patients. Toxicol Rep. 25 nov 2021;8:1930-6.

83. Obonyo CO, Taylor W, Ekvall H, Kaneko A, Ter Kuile F, Olliaro P, et al. Effect of artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine on haematological recovery and anaemia, in Kenyan children with uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria. Ann Trop Med Parasitol. juin 2007;101(4):281-95.

84. Morris CA, Lopez-Lazaro L, Jung D, Methaneethorn J, Duparc S, Borghini-Fuhrer I, et al. Drug-drug interaction analysis of pyronaridine/artesunate and ritonavir in healthy volunteers. Am J Trop Med Hyg. mars 2012;86(3):489-95.

85. Madukaku CU, Chimezie OM, Chima NG, Hope O, Simplicius DIN. Assessment of the haematological profile of children with malaria parasitaemia treated with three different artemisinin-based combination therapies. Asian Pacific Journal of Tropical Disease. juin 2015;5(6):448-53.

86. Camacho LH, Wilairatana P, Weiss G, Mercader MA, Brittenham GM, Looareesuwan S, et al. The eosinophilic response and haematological recovery after treatment for Plasmodium falciparum malaria. Trop Med Int Health. juill 1999;4(7):471-5.

87. Bigoniya P, Sahu T, Tiwari V. Hematological and biochemical effects of sub-chronic artesunate exposure in rats. Toxicology Reports. 1 janv 2015;2:280-8.

9. ANNEXES

9.1. Annexe 1: Valeurs de références pour les paramètres biochimiques

Tableau VII: Valeurs de références pour les paramètres biochimiques

Tranches d'âge	Masculin	Féminin
Créatinine (µmol/l)		
Moins de 6 mois	0,2 - 0,4	0,2 - 0,4
0,5 - 5 ans	0,3 - 0,7	0,3 - 0,7
6 - 10 ans	0,3 - 0,81	0,24 - 0,73
11 - 15 ans	0,39 - 1,0	0,29 - 0,92
16 ans et plus	0,29 - 1,31	0,3 - 1,03
Alanine Amino-transférase (ALAT) (UI/L)		
Moins de 6 mois	4,0 - 36,0	4,0 - 36,0
0,5 - 5 ans	4,0 - 36,0	4,0 - 36,0
6 - 10 ans	5,06 - 53,4	5,06 - 53,4
11 - 15 ans	9,1 - 40,74	9,1 - 28,3
16 ans et plus	13 - 61	3 - 42
Aspartate Amino-Transférase (ASAT) (UI/L)		
Moins de 6 mois	10 - 40	10 - 40
0,5 - 5 ans	10 - 40	10 - 40
6 - 10 ans	30 - 50	30 - 50
11 - 15 ans	30 - 50	30 - 50
16 ans et plus	30 - 50	30 - 42
Phosphatases alcalines (ALP)) (UI/L)		
Moins de 6 mois	150 - 490	150 - 490
0,5 - 5 ans	175 - 420	175 - 420
6 - 10 ans	175 - 420	175 - 420
11 - 15 ans	80 - 350	80 - 350
16 ans et plus	101 - 353	82 - 293
Bilirubine Totale mg/L (ou mmol/L)		
Moins de 6 mois	0 - 18,81	0 - 18,81
0,5 - 5 ans	0 - 18,81	0 - 18,81
6 - 10 ans	0 - 18,81	0 - 18,81
11 - 15 ans	0 - 18,81	0 - 18,81
16 ans et plus	1,71 - 13,68	1,71 - 13,68

9.2. Annexe 2: Valeurs de références pour les paramètres hématologiques

Tableau VIII: Valeurs de références pour les paramètres hématologiques

Tranches d'âge	Masculin	Féminin
Globules rouges (RBC) 10^{12}/L, 10^{6}/µL, 10^{6}/mm^{3}		
Moins de 6 mois	3,1 - 4,3	3,1 - 4,3
0,5 - 5 ans	4,1 - 5,43	4,1 - 5,3
6 - 10 ans	3,36 - 5,46	3,53 - 5,3
11 - 15 ans	3,75 - 5,81	3,82 - 5,49
16 ans et plus	4,23 - 6,1	3,63 - 5,71
Globules blancs (WBC) 10^{9}/L, 10^{3}/µL, 10^{3}/mm^{3}		
Moins de 6 mois	5,0 - 17,0	5,0 - 17,0
0,5 - 5 ans	5,0 - 17,0	5,0 - 17,0
6 - 10 ans	4,59 - 14,35	4,3 - 12,92
11 - 15 ans	4,09 - 10,8	3,8 - 11,5
16 ans et plus	3,9 - 10,62	4,0 - 10,43
Taux d'hémoglobine (Hb) g/dL		
Moins de 6 mois	11,1 - 14,1	11,1 - 14,1
0,5 - 5 ans	11,1 - 14,1	11,1 - 14,1
6 - 10 ans	8,09 - 12,72	8,59 - 13,0
11 - 15 ans	9,0 - 14,05	9,5 - 13,73
16 ans et plus	8,2 - 15,5	8,83 - 13,6
Plaquettes 10^{9}/L, 10^{3}/µL, 10^{3}/mm^{3}		
Moins de 6 mois	150 - 450	150 - 450
0,5 - 5 ans	150 - 450	150 - 450
6 - 10 ans	150 - 450	150 - 450
11 - 15 ans	150 - 450	150 - 450
16 ans et plus	150 - 450	150 - 450
Hématocrite (Ht) %, L/L, Proportion, fraction		
Moins de 6 mois	28 - 42	28 - 42
0,5 - 5 ans	34 - 40	34 - 40
6 - 10 ans	25,87 - 39,55	25,79 - 41,0

11 - 15 ans	29,3 - 41,3	29,3 - 41,3
16 ans et plus	31,2 - 48,6	28,3 - 42
Lymphocytes 10^9/L, 10^3/µL, 10^3/mm^3		
Moins de 6 mois	20 - 40	20 - 40
0,5 - 5 ans	20 - 40	20 - 40
6 - 10 ans	25,87 - 39,55	30,8 - 62,0
11 - 15 ans	30,49 - 59,1	29,51 - 61,72
16 ans et plus	31,2 - 48,6	21,3 - 66,1
Éosinophiles 10^9/L, 10^3/µL, 10^3/mm^3		
Moins de 6 mois	0,8 - 1,72	0,8 - 1,72
0,5 - 5 ans	0,8 - 1,72	0,8 - 1,72
6 - 10 ans	0,8 - 1,72	0,8 - 1,72
11 - 15 ans	0,8 - 1,72	0,8 - 1,72
16 ans et plus	0,8 - 1,72	0,8 - 1,72
Basophiles 10^9/L, 10^3/µL, 10^3/mm^3		
Moins de 6 mois	0,4 - 2,5	0,4 - 2,5
0,5 - 5 ans	0,4 - 2,5	0,4 - 2,5
6 - 10 ans	0,4 - 2,5	0,4 - 2,5
11 - 15 ans	0,4 - 2,5	0,4 - 2,5
16 ans et plus	0,4 - 2,5	0,4 - 2,5

9.3. Annexe 3: Valeurs Moyennes des paramètres hématologiques

9.3.1. Variation qualitative

Tableau IX: Évolution des paramètres hématologiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique AP

Paramètres Normaux	J0 n (%)	J3 n (%)	J7 n (%)	J28 n (%)
Globules blancs	369 (24,1%)	654 (43,8%)	354 (24,3%)	490 (33,0%)
Globules rouges	1045 (68,1%)	834 (55,8%)	853 (58,5%)	1185 (79,9%)
Hémoglobine	1024 (66,8%)	909 (60,8%)	905 (62,0%)	1088 (73,3%)
Plaquettes	942 (61,4%)	1257 (84,1%)	1181 (80,9%)	1371 (92,4%)
Hématocrite	989 (64,5%)	850 (56,9%)	858 (58,8%)	1044 (70,4%)
Lymphocytes	549 (35,8%)	577 (38,6%)	601 (41,2%)	599 (40,4%)
Éosinophiles	446 (29,3%)	374 (25,2%)	339 (23,3%)	312 (21,2%)
Basophiles	1198 (78,2%)	1255 (84,3%)	1268 (87,2%)	1225 (82,8%)

Pour l'évolution des taux normaux de globules blancs dans le bras AP, la proportion de patients avec des valeurs normales a significativement augmenté (p<0,0001), passant de 24,1% (n=369) à 33,0% (n=490) entre J0 et J28. Pour les globules rouges, une forte progression du taux normal de globules rouges a été observée (p<0,0001), de 68,1% (n=1045) à 79,9% (n=1185). La proportion des taux d'hémoglobine normaux a montré une amélioration importante (p=0,0001), passant de 66,8% (n=1024) à 73,3% (n=1088). Le taux de patients avec des taux normaux de plaquettes a fortement augmenté (p<0,0001), de 61,4% (n=942) à 92,4% (n=1371). Les taux normaux d'hématocrite ont également montré une augmentation significative (p=0,0005), passant de 64,5% (n=989) à 70,4% (n=1044). Pour les taux normaux de lymphocytes, une légère hausse a été observée (p=0,0093), de 35,8% (n=549) à 40,4% (n=599) tandis que les taux normaux d'éosinophiles ont montré une diminution progressive (p<0,0001), passant de 29,3% (n=446) à 21,2% (n=312). Enfin, les taux normaux de basophiles ont augmenté entre J0 (78,2%) et J28 (82,8%) (p=0,0015).

Tableau X: Évolution des paramètres hématologiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique ASAQ

Paramètres Normaux	J0 n (%)	J3 n (%)	J7 n (%)	J28 n (%)
Globules blancs	368 (23,6%)	681 (44,7%)	321 (23,0%)	440 (29,3%)
Globules rouges	1197 (76,7%)	1016 (66,7%)	976 (69,9%)	1285 (85,6%)
Hémoglobine	1129 (72,4%)	1015 (66,6%)	941 (67,4%)	1137 (75,8%)
Plaquettes	1098 (70,4%)	1333 (87,5%)	1143 (81,8%)	1409 (93,9%)
Hématocrite	1110 (71,2%)	974 (63,9%)	907 (64,9%)	1141 (76,0%)
Lymphocytes	598 (38,3%)	691 (45,4%)	676 (48,4%)	662 (44,1%)
Éosinophiles	526 (34,8%)	389 (28,4%)	317 (21,4%)	492 (31,9%)
Basophiles	1363 (87,9%)	1385 (91,2%)	1258 (90,6%)	1372 (91,7%)

Pour les globules blancs au sein du bras ASAQ, une légère amélioration a été observée, avec une augmentation du taux de valeurs normales (p=0,0003), passant de 23,6 % (n=368) à 29,3 % (n=440) entre J0 et J28. Les taux normaux de globules rouges ont montré une progression significative (p<0,0001), passant de 76,7 % (n=1197) à 85,6 % (n=1285). Les taux normaux d'hémoglobine ont augmenté modérément (p=0,0319), de 72,4 % (n=1129) à 75,8 % (n=1137). Les taux normaux de plaquettes ont fortement augmenté (p<0,0001), passant de 70,4 % (n=1098) à 93,9 % (n=1409). Les taux normaux d'hématocrite a significativement progressé (p=0,0026), passant de 71,2 % (n=1110) à 76,0 % (n=1141). Les valeurs normales de lymphocytes ont montré une légère hausse (p=0,0011), de 38,3 % (n=598) à 44,1 % (n=662). Les taux normaux d'éosinophiles ont légèrement diminué (p=0,0892), passant de 34,8 % (n=526) à 31,9 % (n=492), bien que cette baisse ne soit pas statistiquement significative. Enfin, les normaux de basophiles ont montré une augmentation significative (p=0,0005), passant de 87,9 % (n=1363) à 91,7 % (n=1372).

Tableau XI: Évolution des paramètres hématologiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique DHA-Pip

Paramètres Normaux	J0 n (%)	J3 n (%)	J7 n (%)	J28 n (%)
Globules blancs	245 (18,1%)	475 (36,3%)	252 (21,6%)	331 (25,7%)
Globules rouges	975 (72,1%)	787 (60,1%)	706 (60,6%)	1014 (78,7%)
Hémoglobine	920 (68,1%)	803 (61,3%)	717 (61,6%)	941 (73,0%)
Plaquettes	940 (69,6%)	1149 (87,7%)	883 (75,8%)	1198 (92,9%)
Hématocrite	901 (66,6%)	776 (59,2%)	696 (59,7%)	931 (72,2%)
Lymphocytes	416 (30,8%)	501 (38,3%)	500 (42,9%)	522 (40,5%)
Éosinophiles	370 (28,6%)	261 (22,9%)	235 (18,5%)	391 (29,2%)
Basophiles	1080 (80,4%)	1137 (87,3%)	965 (84,1%)	1095 (86,0%)

Pour les globules blancs au sein du bras DHA-Pip, une amélioration modérée a été observée, avec une augmentation du taux de valeurs normales (p<0,0001), passant de 18,1 % (n=245) à 25,7 % (n=331) entre J0 et J28. Les taux normaux de globules rouges ont montré une progression significative (p=0,0001), passant de 72,1 % (n=975) à 78,7 % (n=1014). Les taux normaux d'hémoglobine ont également progressé (p=0,0058), de 68,1 % (n=920) à 73,0 % (n=941). Une forte augmentation a été observée pour les taux normaux de plaquettes (p<0,0001), passant de 69,6 % (n=940) à 92,9 % (n=1198). Les taux normaux d'hématocrite ont connu une amélioration notable (p=0,0018), de 66,6 % (n=901) à 72,2 % (n=931). Les valeurs normales de lymphocytes ont légèrement augmenté (p<0,0001), passant de 30,8 % (n=416) à 40,5 % (n=522). Les taux normaux d'éosinophiles ont montré une très légère hausse, de 28,6 % (n=370) à 29,2 % (n=391), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative (p=0,7342). Enfin, les taux normaux de basophiles, déjà élevés à J0 (80,4 %), ont encore progressé à 86,0 % (n=1095), de manière significative (p=0,0001).

Tableau XII: Évolution des paramètres hématologiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique AL

Paramètres Normaux	J0 n (%)	J3 n (%)	J7 n (%)	J28 n (%)
Globules blancs	326 (23,3%)	558 (40,6%)	305 (22,9%)	398 (29,5%)
Globules rouges	1028 (73,6%)	822 (59,8%)	816 (61,4%)	1109 (82,3%)
Hémoglobine	1026 (73,4%)	923 (67,2%)	899 (67,6%)	1027 (76,2%)
Plaquettes	926 (66,3%)	1139 (82,9%)	1082 (81,4%)	1250 (92,7%)
Hématocrite	973 (69,7%)	875 (63,7%)	860 (64,7%)	999 (74,1%)
Lymphocytes	477 (34,1%)	509 (37,1%)	528 (39,7%)	527 (39,1%)
Éosinophiles	343 (24,6%)	269 (19,7%)	279 (21,2%)	236 (17,9%)
Basophiles	988 (70,8%)	1044 (76,3%)	995 (75,3%)	1010 (75,9%)

Pour les globules blancs au sein du bras AL, une légère amélioration des taux normaux de leucocytes a été observée, passant de 23,3 % (n=326) à 29,5 % (n=398) entre J0 et J28, toutefois cette évolution n'était pas statistiquement significative (p=0,0607). Les taux normaux de globules rouges ont connu une progression marquée des valeurs normales (p<0,0001), passant de 73,6 % (n=1028) à 82,3 % (n=1109). Les taux normaux d'hémoglobine ont légèrement augmenté (p=0,1440), de 73,4 % (n=1026) à 76,2 % (n=1027) entre J0 et J28. Une augmentation a été enregistrée pour les plaquettes (p<0,0001), les taux normaux passant de 66,3 % (n=926) à 92,7 % (n=1250). Les taux normaux d'hématocrite ont montré une amélioration significative (p=0,0297) entre J0 et J28, passant de 69,7 % (n=973) à 74,1 % (n=999). Les taux normaux de lymphocytes ont légèrement augmenté, de 34,1 % (n=477) à 39,1 % (n=527) (p=0,1007). Les valeurs normales d'éosinophiles ont diminué, passant de 24,6 % (n=343) à 17,9 % (n=236) entre J0 et J28 (p=0,0553). Enfin, les taux normaux de basophiles ont connu une légère amélioration significative (p=0,0099), passant de 70,8 % (n=988) à 75,9 % (n=1010) entre J0 et J28.

9.3.2. Variation quantitative

Tableau XIII: Statistiques sommaires des paramètres hématologiques

Globules blancs (WBC) 10^9/L	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
WBC J0	1397	7,47 (3,43)	[2,20 - 34,50]
WBC J3	1374	5,78 (2,03)	[0,40 - 24,20]
WBC J7	1329	7,07 (2,20)	[0,20 - 19,50]
WBC J28	1348	6,59 (2,27)	[1,50 - 29,70]
AP			
WBC J0	1534	7,62 (3,58)	[1,20 - 33,60]
WBC J3	1495	5,59 (2,04)	[1,90 - 19,80]
WBC J7	1459	6,99 (2,30)	[1,00 - 20,30]
WBC J28	1483	6,44 (2,15)	[1,60 - 24,40]
ASAQ			
WBC J0	1560	7,54 (3,22)	[2,00 - 27,50]
WBC J3	1523	5,53 (1,78)	[0,80 - 13,90]
WBC J7	1397	7,02 (2,15)	[0,00 - 18,10]
WBC J28	1501	6,50 (2,07)	[1,90 - 24,80]
DHA-Pip			
WBC J0	1352	8,26 (3,69)	[1,90 - 35,90]
WBC J3	1310	6,14 (2,19)	[0,50 - 23,10]
WBC J7	1165	7,15 (2,48)	[1,90 - 40,20]
WBC J28	1289	6,69 (2,03)	[2,60 - 16,70]

Globules rouges (RBC) 10^{12}/L	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
RBC J0	1397	4,15 (0,51)	[2,70 - 6,22]
RBC J3	1374	3,90 (0,56)	[0,80 - 5,98]
RBC J7	1329	3,96 (0,55)	[2,37 - 8,90]
RBC J28	1348	4,28 (0,46)	[2,83 - 6,54]
AP			
RBC J0	1534	4,12 (0,58)	[1,38 - 6,43]
RBC J3	1495	3,85 (0,58)	[2,01 - 5,80]
RBC J7	1459	3,92 (0,53)	[1,72 - 6,29]
RBC J28	1484	4,29 (0,45)	[2,88 - 6,45]
ASAQ			
RBC J0	1560	4,10 (0,50)	[1,96 - 6,36]
RBC J3	1523	3,91 (0,50)	[0,78 - 5,82]
RBC J7	1397	3,99 (0,51)	[2,51 - 7,20]
RBC J28	1501	4,33 (0,43)	[2,92 - 6,18]
DHA-Pip			
RBC J0	1352	4,11 (0,53)	[1,49 - 6,54]
RBC J3	1310	3,86 (0,55)	[2,01 - 6,14]
RBC J7	1165	3,88 (0,53)	[1,05 - 6,99]
RBC J28	1288	4,25 (0,44)	[2,66 - 6,43]

Taux d'hémoglobine (HGB) g/dL	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
HGB J0	1397	10,83 (1,44)	[6,30 - 17,40]
HGB J3	1374	10,07 (1,70)	[2,00 - 28,60]
HGB J7	1329	10,16 (1,51)	[5,80 - 24,00]
HGB J28	1348	11,08 (1,24)	[6,30 - 16,60]
AP			
HGB J0	1534	10,83 (1,63)	[4,10 - 17,60]
HGB J3	1495	10,00 (1,63)	[4,70 - 16,00]
HGB J7	1459	10,13 (1,50)	[4,70 - 23,70]
HGB J28	1484	11,24 (1,22)	[7,30 - 17,90]
ASAQ			
HGB J0	1560	10,59 (1,33)	[5,20 - 18,30]
HGB J3	1523	9,97 (1,39)	[2,30 - 17,30]
HGB J7	1397	10,18 (1,33)	[6,00 - 19,50]
HGB J28	1501	11,17 (1,12)	[7,20 - 16,80]
DHA-Pip			
HGB J0	1352	10,58 (1,42)	[5,00 - 16,90]
HGB J3	1310	9,80 (1,43)	[5,30 - 14,50]
HGB J7	1165	9,85 (1,35)	[2,80 - 17,50]
HGB J28	1289	10,92 (1,07)	[7,00 - 16,70]

Hématocrite (Ht) %, L/L	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
HT J0	1397	32,48 (4,15)	[19,80 - 49,80]
HT J3	1374	30,25 (4,61)	[6,20 - 44,40]
HT J7	1329	30,72 (4,26)	[11,60 - 65,70]
HT J28	1348	33,50 (3,51)	[19,80 - 51,20]
AP			
HT J0	1534	32,54 (4,67)	[12,30 - 52,10]
HT J3	1495	30,15 (4,69)	[15,00 - 46,60]
HT J7	1459	30,58 (4,15)	[11,20 - 50,00]
HT J28	1484	34,00 (3,68)	[22,50 - 84,10]
ASAQ			
HT J0	1560	32,13 (3,78)	[16,00 - 51,70]
HT J3	1523	30,33 (4,02)	[6,80 - 48,60]
HT J7	1397	30,94 (3,80)	[17,60 - 58,30]
HT J28	1501	34,03 (3,09)	[11,50 - 48,10]
DHA-Pip			
HT J0	1352	32,04 (4,05)	[16,90 - 49,20]
HT J3	1310	29,78 (4,11)	[16,40 - 42,50]
HT J7	1165	29,90 (3,78)	[8,20 - 49,90]
HT J28	1289	33,22 (2,89)	[22,90 - 49,10]

Plaquettes 10^9/L	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
PLAT J0	1397	189,60 (85,08)	[10,00 - 716,00]
PLAT J3	1374	218,46 (75,79)	[13,00 - 732,00]
PLAT J7	1329	356,82 (106,95)	[24,00 - 804,00]
PLAT J28	1348	270,78 (79,47)	[33,00 - 546,00]
AP			
PLAT J0	1534	181,58 (80,04)	[8,00 - 670,00]
PLAT J3	1495	221,81 (77,50)	[12,00 - 796,00]
PLAT J7	1459	348,73 (112,97)	[13,00 - 910,00]
PLAT J28	1484	281,15 (85,25)	[15,00 - 916,00]
ASAQ			
PLAT J0	1560	201,71 (83,66)	[22,00 - 639,00]
PLAT J3	1523	244,24 (83,51)	[27,00 - 765,00]
PLAT J7	1397	359,08 (108,72)	[22,00 - 867,00]
PLAT J28	1501	282,98 (82,54)	[32,50 - 737,00]
DHA-Pip			
PLAT J0	1351	206,67 (98,11)	[18,00 - 1320,00]
PLAT J3	1310	249,30 (86,53)	[18,00 - 710,00]
PLAT J7	1165	371,76 (116,53)	[20,00 - 114,00]
PLAT J28	1289	304,37 (88,74)	[23,00 - 754,00]

Lymphocytes 10^9/L (LYMPH)	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
LYMPH J0	1397	23,39 (16,67)	[0,30 - 73,10]
LYMPH J3	1374	40,71 (21,06)	[1,00 - 76,30]
LYMPH J7	1329	39,10 (19,92)	[0,10 - 77,30]
LYMPH J28	1347	39,41 (20,62)	[0,49 - 77,60]
AP			
LYMPH J0	1533	25,23 (15,19)	[0,42 - 93,80]
LYMPH J3	1495	45,17 (16,90)	[0,69 - 81,90]
LYMPH J7	1459	44,77 (15,75)	[1,01 - 77,60]
LYMPH J28	1484	45,79 (16,84)	[0,81 - 80,80]
ASAQ			
LYMPH J0	1560	29,64 (14,72)	[1,40 - 72,20]
LYMPH J3	1523	47,84 (10,07)	[1,80 - 85,70]
LYMPH J7	1397	47,09 (9,75)	[1,70 - 86,90]
LYMPH J28	1501	48,53 (10,73)	[1,50 - 76,30]
DHA-Pip			
LYMPH J0	1352	25,67 (15,44)	[0,36 - 71,00]
LYMPH J3	1309	46,38 (16,62)	[1,08 - 76,30]
LYMPH J7	1165	43,38 (16,05)	[0,62 - 76,50]

LYMPH J28	1289	46,01 (15,73)	[1,29 - 78,40]

Éosinophiles 10^9/L (EOSI)	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
EOSI J0	1393	1,18 (1,69)	[0,00 - 26,10]
EOSI J3	1366	2,75 (2,63)	[0,00 - 21,00]
EOSI J7	1318	2,84 (2,66)	[0,00 - 23,00]
EOSI J28	1321	3,35 (3,22)	[0,00 - 23,30]
AP			
EOSI J0	1523	1,07 (1,37)	[0,01 - 18,80]
EOSI J3	1485	2,86 (2,47)	[0,04 - 21,40]
EOSI J7	1453	2,91 (2,33)	[0,00 - 17,50]
EOSI J28	1469	3,32 (3,01)	[0,02 - 29,20]
ASAQ			
EOSI J0	1542	1,47 (1,98)	[0,10 - 43,20]
EOSI J3	1510	2,78 (2,66)	[0,10 - 39,70]
EOSI J7	1372	3,13 (2,68)	[0,00 - 29,60]
EOSI J28	1483	3,67 (3,75)	[0,20 - 60,40]
DHA-Pip			
EOSI J0	1339	1,19 (1,55)	[0,00 - 16,30]
EOSI J3	1292	2,68 (2,43)	[0,00 - 22,20]
EOSI J7	1139	2,91 (2,42)	[0,01 - 19,40]
EOSI J28	1269	3,54 (2,92)	[0,00 - 21,80]

Basophiles 10^9/L (BASO)	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
BASO J0	1396	0,52 (1,05)	[0,00 - 37,80]
BASO J3	1368	0,60 (1,01)	[0,01 - 35,10]
BASO J7	1321	0,53 (0,43)	[0,00 - 7,80]
BASO J28	1330	0,52 (0,33)	[0,00 - 2,70]
AP			
BASO J0	1533	0,57 (0,38)	[0,00 - 6,00]
BASO J3	1489	0,59 (0,33)	[0,00 - 4,10]
BASO J7	1454	0,65 (0,50)	[0,00 - 14,30]
BASO J28	1480	0,55 (0,28)	[0,00 - 3,10]
ASAQ			
BASO J0	1550	0,64 (0,44)	[0,00 - 9,50]
BASO J3	1519	0,65 (0,35)	[0,00 - 7,40]
BASO J7	1389	0,64 (0,72)	[0,00 - 25,00]
BASO J28	1496	0,63 (0,31)	[0,00 - 5,50]
DHA-Pip			
BASO J0	1344	0,66 (1,32)	[0,01 - 45,70]
BASO J3	1303	0,67 (0,42)	[0,01 - 7,00]
BASO J7	1147	0,59 (0,37)	[0,00 - 5,90]
BASO J28	1273	0,60 (0,34)	[0,00 - 5,90]

9.4. Annexe 4 : Valeurs moyennes des paramètres biochimiques

9.4.1. Variation qualitative

Tableau XIV: Évolution des paramètres biochimiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique AP

Paramètres Normaux	J0 n (%)	J3 n (%)	J7 n (%)	J28 n (%)
Créatinine	1409 (92,4%)	1421 (95,2%)	1391 (95,4%)	1425 (96,2%)
ALAT	1401 (91,7%)	1338 (89,4%)	1325 (90,8%)	1393 (94,1%)
ASAT	738 (48,3%)	753 (50,4%)	721 (49,4%)	701 (47,4%)
ALP	238 (65,6%)	217 (65,4%)	204 (65,2%)	201 (72,0%)
Bilirubine Totale	1372 (89,9%)	1301 (87,1%)	1294 (88,6%)	1299 (87,6%)

Pour la créatinine, le pourcentage de patients avec des valeurs normales a significativement augmenté (p<0,0001), passant de 92,4 % (n=1409) à 96,2 % (n=1425). Concernant les ALAT, une augmentation a également été observée (p=0,0105), passant de 91,7 % (n=1401) à 94,1 % (n=1393) entre J0 et J28. En revanche, pour les ASAT, bien que la proportion de patients ayant des valeurs normales soit légèrement passée de 48,3 % (n=738) à 47,4 % (n=701), cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,6214). La proportion d'ALP normale est passée de 65,6 % (n=238) à 72,0 % (n=201) (p=0,0839). La bilirubine totale a montré une légère diminution du pourcentage de patients ayant des valeurs normales (p =0,0458), passant de 89,9 % (n=1372) à 87,7 % (n=1299).

Tableau XV: Évolution des paramètres biochimiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique ASAQ

Paramètres Normaux	J0 n (%)	J3 n (%)	J7 n (%)	J28 n (%)
Créatinine	1456 (93,7%)	1425 (93,6%)	1361 (97,4%)	1426 (95,5%)
ALAT	1473 (94,8%)	1428 (93,9%)	1337 (95,8%)	1435 (96,1%)
ASAT	757 (48,7%)	687 (45,1%)	651 (46,7%)	722 (48,4%)

ALP	138 (75,0%)	133 (72,3%)	121 (73,3%)	112 (78,9%)
Bilirubine Totale	1535 (99,0%)	1503 (98,9%)	1373 (98,8%)	1477 (98,9%)

La combinaison ASAQ a révélé une excellente tolérance, avec une amélioration significative des valeurs normales de la créatinine (93,7% ; n=1456 à 95,5% ; n=1426 ; p=0,0282) et une tendance positive non significative pour les ALAT (94,8% ; n=1473] à 96,1% ; n=1435 ; p=0,0857) aussi bien que les ALP (75,0% ; n=138 à 78,9% ; n=112 ; p=0,4089). Les ASAT (48,7% ; n=757 à 48,4% ; n=722) et la bilirubine totale (99,0% ; n=1535 à 98,9% ; n=1477) restaient stables (p=0,8685 et p=0,7866 respectivement).

Tableau XVI: Évolution des paramètres biochimiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique DHA-Pip

Paramètres Normaux	J0 n (%)	J3 n (%)	J7 n (%)	J28 n (%)
Créatinine	1234 (91,6%)	1214 (92,7%)	1105 (95,0%)	1211 (94,2%)
ALAT	1265 (93,9%)	1221 (93,3%)	1113 (95,6%)	1233 (95,9%)
ASAT	702 (52,1%)	655 (50,0%)	541 (46,5%)	653 (50,8%)
ALP	204 (76,1%)	181 (69,4%)	187 (76,0%)	186 (80,5%)
Bilirubine Totale	1334 (99,4%)	1297 (99,1%)	1152 (99,1%)	1271 (99,1%)

Pour la créatinine dans le bras DHA-Pip, le pourcentage de patients avec des valeurs normales a significativement augmenté (p=0,0096), passant de 91,6 % (n=1234) à 94,2 % (n=1211) entre J0 et J28. Concernant les ALAT, une amélioration a également été observée (p=0,02), passant de 93,9 % (n=1265) à 95,9 % (n=1233). En revanche, pour les ASAT, la proportion de valeurs normales est restée stable, autour de 50 %, entre J0 (52,1 %) et J28 (50,8 %) (p=0,5047). La proportion d'ALP normale a montré une amélioration modérée (p=0,2357), passant de 76,1 %

(n=204) à 80,5 % (n=186). Les taux de bilirubine totale sont restés très élevés et stables, de 99,4 % (n=1334) à 99,1 % (n=1271), sans différence significative (p=0,3721).

Tableau XVII: Évolution des paramètres biochimiques lors du suivi après la prise de la combinaison thérapeutique AL

Paramètres Normaux	J0 n (%)	J3 n (%)	J7 n (%)	J28 n (%)
Créatinine	1299 (93,1%)	1297 (94,6%)	1272 (95,7%)	1277 (95,0%)
ALAT	1260 (90,3%)	1257 (91,5%)	1241 (93,3%)	1247 (92,7%)
ASAT	578 (41,5%)	583 (42,5%)	533 (40,1%)	559 (41,6%)
ALP	371 (72,3%)	339 (67,3%)	325 (69,3%)	322 (75,6%)
Bilirubine Totale	1225 (87,9%)	1164 (84,7%)	1137 (85,5%)	1138 (84,7%)

Pour la créatinine au sein du bras AL, le pourcentage de patients ayant des valeurs normales a significativement augmenté (p=0,0359), passant de 93,1 % (n=1299) à 95,0 % (n=1277) entre J0 et J28. pour les ALAT, une amélioration modérée a été observée (p=0,0245), de 90,3 % (n=1260) à 92,7 % (n=1247). Toutefois, pour les ASAT, la proportion de valeurs normales restait faible et stable, autour de 41-42 %, entre J0 (41,5 % ; n=578) et J28 (41,6 % ; n=559) (p=0,9577). La proportion d'ALP normale est restée stable (p=0,2523), passant de 72,3 % (n=371) à 75,6 % (n=322). Une baisse des proportions normales de la bilirubine totale a été notée (p=0,0148), passant de 87,9 % (n=1225) à 84,7 % (n=1138).

9.4.2. Variatiariaon quantitative

Tableau XVIII: Statistiques sommaires des paramètres biochimiquess

CREAT (µmol/l)	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
CREAT J0	1395	0,58 (0,20)	[0,17 - 1,60]
CREAT J3	1371	0,56 (0,19)	[0,19 - 2,41]
CREAT J7	1329	0,57 (0,18)	[0,00 - 1,82]
CREAT J28	1344	0,58 (0,21)	[0,17 - 4,89]
AP			
CREAT J0	1525	0,57 (0,20)	[0,17 - 1,54]
CREAT J3	1492	0,55 (0,17)	[0,17 - 1,34]
CREAT J7	1458	0,57 (0,17)	[0,17 - 2,17]

CREAT J28	1482	0,56 (0,17)	[0,20 - 1,43]
ASAQ			
CREAT J0	1554	0,51 (0,14)	[0,00 - 1,73]
CREAT J3	1522	0,54 (0,15)	[0,06 - 1,37]
CREAT J7	1397	0,54 (0,12)	[0,17 - 1,20]
CREAT J28	1493	0,51 (0,13)	[0,20 - 2,02]
DHA-Pip			
CREAT J0	1347	0,51 (0,15)	[0,01 - 1,23]
CREAT J3	1310	0,52 (0,16)	[0,00 - 1,57]
CREAT J7	1163	0,53 (0,14)	[0,00 - 1,72]
CREAT J28	1285	0,51 (0,19)	[0,00 - 4,97]

Alanine Amino-transférase (ALAT) (UI/L)	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
ALAT J0	1395	22,63 (17,15)	[7,00 - 445,10]
ALAT J3	1374	21,54 (17,27)	[2,00 - 383,90]
ALAT J7	1330	20,62 (17,27)	[9,10 - 475,00]
ALAT J28	1345	19,27 (14,61)	[3,50 - 246,10]
AP			
ALAT J0	1528	22,00 (17,26)	[5,00 - 431,90]
ALAT J3	1496	25,63 (30,92)	[3,00 - 464,00]
ALAT J7	1460	24,64 (25,84)	[9,10 - 379,00]
ALAT J28	1480	18,39 (13,61)	[2,00 - 369,20]
ASAQ			
ALAT J0	1554	21,64 (12,98)	[7,00 - 230,00]
ALAT J3	1521	22,06 (26,82)	[1,80 - 786,00]
ALAT J7	1396	20,38 (15,53)	[0,20 - 422,00]
ALAT J28	1494	19,64 (15,90)	[3,00 - 475,00]
DHA-Pip			
ALAT J0	1347	22,33 (16,57)	[3,60 - 295,90]
ALAT J3	1309	23,52 (24,25)	[5,00 - 512,00]
ALAT J7	1164	20,25 (11,56)	[2,62 - 136,90]
ALAT J28	1285	19,29 (14,17)	[0,20 - 274,50]

Aspartate Amino-Transférase (ASAT) (UI/L)	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
ASAT J0	1394	32,68 (15,87)	[9,00 - 300,60]
ASAT J3	1373	29,69 (18,36)	[3,00 - 370,90]
ASAT J7	1330	28,29 (41,95)	[9,00 - 1500,00]
ASAT J28	1345	29,53 (17,31)	[2,00 - 368,70]
AP			
ASAT J0	1528	33,66 (34,55)	[4,90 - 911,20]
ASAT J3	1494	35,06 (40,64)	[2,60 - 766,80]
ASAT J7	1459	29,65 (15,45)	[2,20 - 292,10]
ASAT J28	1479	29,67 (11,52)	[1,80 - 197,70]

ASAQ			
ASAT J0	1554	32,50 (14,10)	[1,40 - 245,40]
ASAT J3	1522	28,91 (21,60)	[9,00 - 500,00]
ASAT J7	1395	27,35 (10,69)	[2,00 - 165,40]
ASAT J28	1493	29,96 (13,96)	[2,00 - 399,10]
DHA-Pip			
ASAT J0	1347	33,83 (17,54)	[9,00 - 289,30]
ASAT J3	1309	31,33 (33,29)	[9,00 - 934,00]
ASAT J7	1164	27,78 (8,92)	[3,00 - 92,50]
ASAT J28	1286	31,09 (15,94)	[9,00 - 363,80]

Phosphatases alcalines (ALP)) (UI/L)	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
ALP J0	513	221,93 (101,80)	[5,00 - 587,30]
ALP J3	504	203,62 (94,53)	[6,00 - 637,90]
ALP J7	469	218,10 (103,21)	[5,00 - 671,90]
ALP J28	426	255,08 (115,04)	[20,80 - 1277,90]
AP			
ALP J0	363	214,11 (110,56)	[5,00 - 666,20]
ALP J3	332	201,44 (104,92)	[5,00 - 917,00]
ALP J7	313	219,41 (122,72)	[5,00 - 1133,00]
ALP J28	279	248,91 (112,04)	[5,00 - 637,40]
ASAQ			
ALP J0	184	222,94 (84,95)	[65,80 - 589,90]
ALP J3	184	217,80 (84,55)	[5,90 - 701,50]
ALP J7	165	222,00 (85,35)	[21,30 - 560,50]
ALP J28	142	279,20 (122,26)	[83,30 - 1159,00]
DHA-Pip			
ALP J0	268	242,44 (94,13)	[14,00 - 668,10]
ALP J3	261	215,21 (84,62)	[5,00 - 585,00]
ALP J7	246	233,66 (91,05)	[11,00 - 880,70]
ALP J28	231	271,52 (104,51)	[19,00 - 840,10]

Bilirubine Totale mg/L (ou mmol/L)	Observations	Moyenne (ET)	[Min - Max]
AL			
TOTBILIRUB J0	1394	1,14 (0,97)	[0,10 - 9,30]
TOTBILIRUB J3	1375	0,34 (0,18)	[0,05 - 1,60]
TOTBILIRUB J7	1330	0,39 (0,31)	[0,02 - 6,60]
TOTBILIRUB J28	1344	0,43 (0,32)	[0,00 - 3,60]
AP			
TOTBILIRUB J0	1527	1,16 (0,84)	[0,15 - 6,10]
TOTBILIRUB J3	1493	0,38 (0,20)	[0,09 - 1,60]

TOTBILIRUB J7	1460	0,41 (0,24)	[0,10 - 2,50]
TOTBILIRUB J28	1482	0,41 (0,29)	[0,10 - 5,90]
ASAQ			
TOTBILIRUB J0	1551	0,90 (0,64)	[0,02 - 4,80]
TOTBILIRUB J3	1520	0,34 (0,16)	[0,05 - 1,80]
TOTBILIRUB J7	1390	0,33 (0,18)	[0,10 - 2,70]
TOTBILIRUB J28	1493	0,38 (0,26)	[0,10 - 2,80]
DHA-Pip			
TOTBILIRUB J0	1342	1,01 (0,73)	[0,10 - 6,40]
TOTBILIRUB J3	1309	0,36 (0,22)	[0,03 - 4,90]
TOTBILIRUB J7	1163	0,37 (0,28)	[0,00 - 6,20]
TOTBILIRUB J28	1282	0,37 (0,26)	[0,04 - 3,70]

RESUME

INTRODUCTION : Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAs) sont les traitements de première intention contre le paludisme à *Plasmodium falciparum*. Si leur efficacité parasitologique est bien établie, leurs effets sur les fonctions biologiques restent encore peu documentés. Cette étude vise à évaluer l'impact de différentes CTAs sur les paramètres parasitologiques, biochimiques et hématologiques chez des patients atteints de paludisme non compliqué.

METHODOLOGIE : Cette étude repose sur l'analyse secondaire des données de l'essai clinique WANECAM1 (2012–2016) mené au Mali. Au total, 5 848 épisodes de paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* ont été enregistrés chez 384 patients traités par l'un des quatre CTAs : AL, AP, ASAQ ou DHA-Pip. Les paramètres analysés incluent la clairance parasitaire (jusqu'à J42), ainsi que les variations de la créatinine, ALAT, ASAT, ALP, bilirubine, et les éléments du profil hématologique (RBC, WBC, Hgb, Ht, plaquettes) aux jours J0, J3, J7 et J28.

RESULTATS : Tous les bras de traitement ont montré une clairance parasitaire complète à J2. À J28, les taux d'ACPR non corrigés étaient supérieurs à 95 % dans les bras DHA-Pip (98,9 %) et AP (96,2 %), mais inférieurs avec AL (83,9 %) et ASAQ (87,5 %). Après correction moléculaire (PCR), tous les bras dépassaient 99 % d'efficacité à J28 et J42. Sur le plan biologique, une amélioration des taux normaux de créatinine, ALAT et ALP a été observée, tandis que l'ASAT est restée élevée dans environ 47 % des cas à J28. Les paramètres hématologiques ont montré une correction progressive de l'anémie et une récupération rapide des plaquettes.

CONCLUSION : En conclusion, les quatre CTAs évaluées ont confirmé leur efficacité thérapeutique élevée après correction PCR, avec une bonne tolérance biologique globale dans la population Malienne. Ces résultats renforcent l'intérêt du suivi intégré des paramètres biologiques dans l'évaluation des traitements antipaludiques.

Mots clés : Paludisme, CTAs, clairance parasitaire, paramètres biochimiques et paramètres hématologiques

SUMMARY

INTRODUCTION: Artemisinin-based combination therapies (ACTs) are the first-line treatments for *Plasmodium falciparum* malaria. While their parasitological efficacy is well established, their effects on biological functions remain poorly documented. This study aims to assess the impact of different ACTs on parasitological, biochemical, and hematological parameters in patients with uncomplicated malaria.

METHODS: This study is based on secondary analysis of the data from the WANECAM1 clinical trial (2012-2016) conducted in Mali. A total of 5,848 episodes of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria were recorded in 384 patients treated with one of four ACTs: AL, AP, ASAQ or DHA-Pip. Parameters analyzed included parasite clearance (up to day 42), as well as changes in creatinine, ALAT, ASAT, ALP, bilirubin, and hematological profile elements (RBC, WBC, Hgb, Ht, platelets) on days D0, D3, D7, and D28.

RESULTS: All treatment arms showed complete parasite clearance at D2. At D28, uncorrected ACPR rates were above 95% in the DHA-Pip (98.9%) and AP (96.2%) arms, but lower with AL (83.9%) and ASAQ (87.5%). After molecular correction (PCR), all arms exceeded 99% efficacy at D28 and D42. Biologically, normal creatinine, ALAT, and ALP levels improved, while ASAT remained elevated in around 47% of cases at D28. Hematological parameters showed progressive correction of anemia and rapid recovery of platelets.

CONCLUSION : In conclusion, the four CTAs evaluated confirmed their high therapeutic efficacy after PCR correction, with good overall biological tolerance in the Malian population. These results reinforce the value of integrated monitoring of biological parameters in the evaluation of antimalarial treatments.

Keywords: Malaria, ACTs, parasite clearance, biochemical and hematological parameters