

Ministère des Enseignements
Secondaire, Supérieur et de
la Recherche Scientifique

République du Mali



FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2007-2008

N°

TITRE

**COMPARAISON DE DEUX SCHEMAS DE TRAITEMENT A BASE
D'ARTEMISININE : ARTHEMETER + LUMEFANTRINE ET
ARTESUNATE + AMODIAQUINE DANS LA PRISE EN CHARGE
DU PALUDISMES SIMPLE CHEZ L'ENFANT A FALADIE
(Cercle de Kati)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le / / / 2008
devant le jury de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
Par **Mr Drissa GUINDO**
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Jury

Président :	Pr. Ogobara K DOUMBO
Membre :	Dr Abdoulaye DJIMDE
Co-directeur :	Dr Mouctar DIALLO
Directeur de thèse :	Pr. Agrégé Amagana DOLO

Ce travail réalisé au MRTC/DEAP/FMPOS a bénéficié de l'appui financier de l'université de Bamako (2005)

DEDICASES

Je dédie ce modeste travail :

A mon père **feu Guindo Mamadou**

Ma joie serait encore plus abondante si vous aviez été témoin de tout ce long parcours.

Vous auriez en sûrement les même sentiments que moi : joie, reconnaissance au Seigneur, fierté. J'accepte avec plein de chagrin la souveraineté divine qui t'as si tôt rappelé. La certitude que j'aie de te revoir dans le sein du seigneur est la seule chose qui me réjouit lorsque je pense à toi.

A ma mère **Guindo Kadidia**

Mère éducatrice et exemplaire, j'ai toujours bénéficié de l'affection qui a beaucoup consolé dans ma vie. Sans vos sacrifices, vos conseils, vos prières et bénédictions ce travail n'aurait jamais pu être réalisé. Je promets avec l'accord de DIEU de ne jamais faillir à mes devoirs de fils.

Très chère mère les mots me manquent pour vous remercier. Trouvez ici dans ce témoignage mon affection profonde et ma reconnaissance à votre égard.

A mes oncles, trouvez ici l'expression de mes meilleurs souvenirs et de ma reconnaissance à votre égard.

A mes tontons et tantes

Reconnaissance pour votre soutien moral et matériel sans faille.

A mes grandes sœurs et frères : Flatenè, Ya, Patalou, Abdoul Karim,
Hama, Seydou, Yaya

Ce travail est aussi le vôtre, qu'il soit l'expression de la profonde affection que je porte à vous. Le chemin de la réussite est encore long mais vous y parviendrez avec beaucoup de courage et de patience.

A mes cousines et cousins

Qui me sont chères, en témoignage de leur affection en mon égard.

A mes nièces et neveux

Ma profonde sympathie à votre égard.

A tous les enfants victimes du paludisme et particulièrement ceux du Mali.

REMERCIEMENTS

Je remercie le Bon DIEU pour m'avoir donné la chance et le courage de faire ce travail.

Au Prophète Muhammad

(Paix et Bénédiction de Dieu sur Lui)

J'adresse mes sincères remerciements :

Aux Familles

Sanogo au Badialan III

Traoré au Baladian III

Dolo à Sirakoro Meguetana

Timbely à Daoudabougou

Garibou Dolo à Baguinéda

Feu Aly Guindo à Baguinéda

Aly Guindo à Sévaré

Natoumè à Fadjiguila

Guindo Boubacar à Ségou

Feu Guindo Seydou à Baguinéda

Djiguiba Soleymane à Kati

Vous avez chacune de façon particulière apporté votre part de contribution dans ma formation. Soyer remerciés pour le séjour et l'accueil chaleureux sous vos toits.

Tout particulièrement à mes tantes : **Korotoumou Guindo et**

Fatoumata Djiguiba

A mes amis, camarades et leur famille

Samaké Tiécoura dit Vieux, Samaké Modibo, Samaké Moïse, Sissoko Adama, Koné Abdoulaye, Camara Oumar, Sissoko Baba, Diallo Mamadou Selou, Aboubacar Ouédraogo, Guindo Lassina, Traoré Oumar, Coulibaly Sékou, Sinaba Abdoulaye, Togola Alou, Guindo Abdramane, Dembélé Alassane, Maguiraga Amadou, Koumaré Morodjian.

Au Dr Sissoko Mahamadou Soumana, Mr Amadou Abathina, pour l'aide dans l'analyse des données. Toute ma reconnaissance et mon respect.

Au Dr Abdoulaye. A Djimdé, pour l'analyse de la biologie moléculaire.

A tout le personnel du D.E.A.P/M.R.T.C

Je vous remercie infiniment.

Aux Dr Saye, Dr Yattara, Dr Dama Souleymane, Mr Bâh Mamadou

Votre apport scientifique et moral ne m'a jamais manqué

A mes camarades de promotion de la F.M.P.O.S

Dr Tapily Amadou, Dr Djiguiba Karamoko, Dr Traoré Soumaïla, Dr Ly Seydou, Dr Doumbia Saïbou, Dr Kanté Ousmane, Dr Tolo Youssouf, Dr Dembélé Yaya, Dr Koné Bakari, Dr Samaké Dramane, Dr Kodio Nana, Samaké Moussa, Camara Niaki, Konaté Drissa, Traoré Jean Marie, Traoré Julien, Sanogo Moumouni, Togo Amadou, Dr Koné Abraham, Coulibaly Jean, Kounta Cheick, Kodio Aly, Niangaly Hamidou, Sangaré Abdoul Karim, François Jean Diarra, Niangaly Moussa, Hamidou

Niangaly, Binta Barry, Abdramane Traoré, Younouss Koné, Abdramane Bathily.

A tout le personnel enseignement de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'université de Bamako, pour la qualité de leur enseignement.

A tous les travailleurs du C.S.COM de Faladiè

A la population de Faladiè

En fin à tous ceux qui ont de près ou de loin participé à la réalisation de ce travail.

**A notre maître et président du jury : Le Professeur
Ogobara K. Doumbo**

MD, Msc, DMT, PHD

***Professeur titulaire de Parasitologie-Mycologie à
la FMPOS;***

***Médecin chef du Département d'Epidémiologie des
Affections parasitaires (DEAP) ;***

***Directeur du pole d'excellence de recherche sur le
paludisme, le malaria research and training
center ;***

***Membre de l'académie nationale de médecine de
France ;***

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de
présider ce jury de thèse malgré vos multiples
occupations.

Cher maître nous avons beaucoup admiré vos qualités
scientifiques, pédagogiques, et humaines. Votre
Disponibilité, Votre gentillesse votre accueil toujours
courtois et affectif nous ont conquis.

Cher Professeur, trouvez ici le témoignage de notre
profonde gratitude et l'assurance de notre indéfectible
attachement.

A notre Maître et Juge : Le Docteur Abdoulaye Djimdé

Pharmacien et PhD en microbiologie et immunologie

Maître-Assistant de recherche au DEAP de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).

Chef du laboratoire de l'Unité d'Epidémiologie Moléculaire et de Chimiorésistance au MRTC/DEAP à la FMPOS.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu faire parti de notre jury de thèse.

Vos qualités d'homme de science et de chercheur dévoué nous ont beaucoup marqué.

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

**A notre Maître et co-directeur de thèse : Le Docteur
Mouctar Diallo**

***Maître-Assistant en Parasitologie-Mycologie à la
FMPOS ;***

***Responsable de l'unité de diagnostic parasitaire
au MRTC.***

Cher maître nous vous remercions de la confiance que vous avez placée en nous pour faire ce travail. Nous avons eu le temps d'apprécier vos qualités scientifiques pendant ce travail.

Cher maître recevez ici toute l'expression de notre attachement et de notre sincère reconnaissance.

**A notre maître et directeur de thèse : Le Professeur
Amagana Dolo ;**

***Maître de Conférence Agrégé de Parasitologie-
Mycologie à la FMPOS;***

***Responsable de l'Unité d'Immunologie du Malaria
research and training center (MRTC) ;***

Chef de D.E.R des Sciences Fondamentales ;

La qualité de votre enseignement et la valeur de vos connaissances ont tout le temps suscité notre admiration. Votre discrétion, votre dynamisme, votre disponibilité constante font de vous un maître exemplaire, admiré de tous. Permettez-nous cher maître de vous réitérer, l'expression de notre profonde gratitude et de notre indéfectible disponibilité.

Liste des abréviations

AS: artésunate

AQ: amodiaquine

GE: goutte épaisse

ETP: échec thérapeutique précoce

ECT: échec clinique tardif

EPT: échec parasitologique tardif

RCPA: réponses cliniques parasitologiques adéquates

IS: indices spléniques

IP: indices plasmodiques

IG: indices gamétophytaires

OMS: organisation mondiale de la santé

PCR: polymérase Chain Reaction

SMP: sulfalène ou sulfaméthoxyypyrazine et pyriméthamine

SP: sulfadoxine pyriméthamine

Hb: hémoglobine

MRTC: Malaria research and training center

FMPOS: Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

P : Plasmodium

CP: Comprimé

C.S.COM: Centre de Santé Communautaire

DEAP: Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires

D.E.R: Département d'Etudes et de Recherche

PhD: doctor and Philosophy

TDR: Tropical Disease Research

USD: Dollars American

PNLP: Programme National de lutte contre le Paludisme

pfmdr: Plasmodium Muti-drug-resistant

cg2: Chloroquine-gene

pfcr: Plasmodium falciparum chloroquine-resistant-transportor

MSP1 et MSP2: Merozoïte Surface Protéine

CA1: microsatellites

DHPS: dihydroptéroate synthétase

DHFR: dihydrofolate réductase

SOMMAIRE

	Page
I- INTRODUCTION	1
II- OBJECTIFS.....	4
III- GENERALITES.....	5
1-Définition.....	5
2-Physiopathologie.....	5
3-Clinique.....	6
4-Rappel sur les antipaludiques.....	8
4-1-Définition.....	8
4-2-Schizontocides érythrocytaires.....	8
4-3-Schizontocides hépatiques.....	13
4-4-Combinaisons thérapeutiques antipaludiques.....	13
5-Chimiorésistance au Mali.....	21
IV- MATERIEL ET METHODOLOGIE.....	24
4-1- Lieu d'étude.....	24
4-2-Période d'étude.....	27
4-3-Type d'étude.....	27
4-4-Population d'étude, critère de recrutement et d'échantillonnage.....	27
4-5- Technique de recherche.....	29
4-6- Traitement et suivi clinique.....	32
4-7- Evaluation et critères de jugement.....	35
4-8-Confection des confettis et analyse moléculaire.....	37
4-9- Gestion et analyse des données.....	38
4-10- Considérations éthiques et déontologiques.....	38
V- RESULTATS.....	41
5-1- Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude.....	41

5-2- Etude de la clairance parasitaire.....	45
5-3- Etude de la clairance thermique.....	46
5-4- Evolution de la gamétocytémie.....	47
5-5- Evolution de l'anémie.....	48
5-6- Evolution de la splénomégalie.....	49
5-7- Evaluation de la réponse thérapeutique.....	50
5-8- Incidence des effets indésirables.....	53
VI- DISCUSSION.....	54
VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	59
VIII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	61
IX- FICHE SIGNALETIQUE.....	70
X-ANNEXES.....	72

I- Introduction

Endémie parasitaire majeure, le paludisme constitue encore de nos jours un problème de santé publique dans le monde. Selon l'OMS 300 à 500 millions de personnes contractent la maladie chaque année dont 1,1 à 2,7 millions de décès [1].

En Afrique le paludisme est responsable de 25 à 40% de l'ensemble des consultations externes et de 20 à 50% de toutes les hospitalisations [2]. Les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans sont les plus menacés; 15% des anémies maternelles et 35% des naissances prématurées lui sont imputables. Environ 1 million d'enfants de moins de 5 ans meurent du paludisme chaque année [1]. Certains d'entre eux qui se rétablissent après un accès de paludisme cérébral présentent des troubles de l'apprentissage et des incapacités consécutives aux lésions cérébrales [3]. L'absentéisme scolaire causé par le paludisme est estimé à 2% [1]. Enfin cette affection constitue une entrave au développement économique, il lui est attribué une perte de croissance de 1,3% par an soit 12 milliards de dollars us en Afrique [4].

Au Mali, une étude menée en 1989 dans le service de médecine interne au Point-G avait classé le paludisme comme la 2^{ème} cause des syndromes fébriles [5] tandis qu'à l'hôpital Gabriel Touré, il est la première cause de mortalité (45,7%) et de morbidité (32,4%) chez les enfants de moins de 5 ans [6].

Une étude réalisée au Mali par Ranque et al en 2008, ayant inclut 455 enfants à l'hôpital Gabriel Touré de Bamako a montré que 66% avaient un paludisme cérébral, 34% avaient une anémie sévère. Ils ont constaté que les enfants victimes de paludisme cérébral étaient plus âgés que ceux victimes de l'anémie sévère. Et que le paludisme cérébral était souvent associé à la déshydratation, à l'hypoglycémie et à la détresse respiratoire, tandis que l'anémie sévère était souvent associée à la splénomégalie [7].

La chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques constitue de nos jours une véritable problématique dans la lutte contre le paludisme. La chloroquine (CQ) longtemps considérée comme médicament de première ligne dans le traitement de l'accès palustre simple est depuis longtemps sujette à ce phénomène de résistance. En Afrique de l'Ouest la chloroquinorésistance prend de l'ampleur. Le Sénégal, qui a été classé dans le groupe 3 (zone de chloroquinorésistance élevée). Une étude faite au Sénégal a prouvé la relation entre la prévalence de la résistance à la chloroquine. Elle a aussi montrée l'accroissement de la morbidité et de la mortalité due au paludisme. Le risque de décès palustre chez les enfants de 0 à 9 ans a été multiplié par 2,1 ; 2,5 et 5,5 respectivement dans trois populations **[8]**.

Au Mali des études menées témoignent de son évolution croissante, bien qu'il ait été classé dans le groupe 2 (zone de chloroquinorésistance faible).

Au Mali, les premiers cas de chimiorésistance ont été détectés chez des expatriés français. C'est ainsi qu'en 1989, à Safo, zone de savane nord soudanienne, des souches chloroquino-résistantes ont été identifiées **[9]**. De même en 1998 une autre étude menée à Sotuba et à Donéguebougou a trouvé respectivement 25,5% et 11,9% de chloroquinorésistance **[10]**. En 2002 à Kollé et à Bancoumana des taux respectifs de 28,7% et 9,8% étaient obtenus **[11]**. La Sulfadoxine-pyriméthamine (SP) utilisée en deuxième intention jusqu'en 2003, est resté encore bien efficace dans le traitement de l'accès palustre simple avec un taux de réponses cliniques satisfaisantes de 86,6% et un taux d'échec thérapeutique au tour de 13,4% à J28 à Bandiagara en 2002 **[12]**. Cependant nous assistons à un début d'apparition de la résistance à ce médicament **[13]**. Face à l'accroissement de résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques usuels (CQ, SP), l'OMS préconise désormais les combinaisons

thérapeutiques à base d'artémisinine (TDR/OMS, novembre 2000, avril 2001 et juin 2002). Parmi les dérivés de l'artémisinine : l'artésunate (AS), l'arthéméter, la dihydroartémisinine préparés à partir des feuilles d'une Armoise connue en Chine pour ses propriétés antipyrétiques depuis des centaines d'années ont fait leur preuve **[14]**. Leur élimination très rapide évite que les parasites soient soumis à des concentrations infra thérapeutiques d'où la diminution d'une probabilité de résistance. Ils pourraient diminuer considérablement la transmission du paludisme. Pour protéger ces molécules du phénomène de résistance et leur conférer une plus grande efficacité, leur combinaison à d'autres molécules à demi-vie plus longue s'avère être une meilleure stratégie de traitement antipaludique.

Dans le cadre d'un programme d'évaluation par l'OMS des associations de produits antipaludiques à l'AS, une étude menée en Gambie a mis en évidence l'efficacité et la bonne tolérance de l'association AS+SP **[15]**. Une autre étude a montré une plus grande efficacité de l'association amodiaquine AQ+AS par rapport au schéma monothérapeutique avec l'AQ **[16]**. L'association arthéméter-luméfantine (AL) expérimentée en zone tropicale depuis 1997 dans le traitement curatif des accès simples à *P. falciparum* chez l'adulte a montré son efficacité par des taux de guérison de 87 à 97% **[17]**.

Une étude menée à Bancoumana au Mali sur des enfants a également témoigné de l'efficacité des associations AS+CQ, AS+SP, AS+AQ avec respectivement 90,9%, 100%, 100% **[18]**. Notre étude s'inscrit dans le cadre de l'appel lancé par l'OMS pour l'évaluation des combinaisons thérapeutiques pour cibler les meilleures thérapies adaptées aux réalités socio-économiques et sanitaires des zones d'endémies palustres africaines. Notre étude a pour but d'évaluer l'efficacité du traitement combiné Artésunate/Amodiaquine et Arthéméter/Luméfantine dans un village d'endémie palustre, en zone soudanienne du Mali (Faladiè).

II- Objectifs

1. Objectif général :

Evaluer l'intérêt de deux associations thérapeutiques (arthéméter + luméfantrine et artésunate + amodiaquine) dans le traitement du paludisme simple dans le centre de santé communautaire rural de Faladiè au Mali par un test in vivo de 28 jours.

2. Objectifs spécifiques :

- Comparer l'efficacité en terme clinique (clairance thermique) et l'efficacité schizontocide (clairance parasitaire) ;
- Comparer les niveaux d'échec thérapeutiques entre ces deux schémas ;
- Décrire les effets secondaires éventuels liés aux molécules utilisées dans les deux schémas thérapeutiques ;
- Comparer le taux de portage des gamétocytes dans chaque bras de traitement ;
- Comparer le taux d'anémie dans chaque bras de traitement ;
- Mesurer le taux de réinfection dans chaque bras de traitement.

III- GENERALITES

1. Définition :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile liée à la présence de protozoaire appelé *Plasmodium* dans l'organisme. Les espèces pouvant être en cause sont le *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*. Le vecteur de transmission est l'anophèle femelle.

2. Physiopathologie [19] :

Accès palustre simple :

Lors de l'éclatement des hématies parasitées, les pigments malariques appelés hémozoïnes sont libérés, ils agissent sur le centre bulbaire de la thermorégulation provoquant ainsi la fièvre quand la parasitémie atteint un certain seuil. Lorsque chez le malade les cycles endo-érythrocytaires de *plasmodium* sont synchronisés avec la libération des pigments malariques répétée. Ce phénomène confère ainsi à l'accès palustre sa périodicité. L'hépatomégalie et la splénomégalie surviennent suite à une hyperactivité du système monocyte, macrophage chargé de débarrasser l'organisme des pigments malariques et les débris érythrocytaires. L'anémie est causée par l'hémolyse des globules rouges parasités.

Neuropaludisme :

Les schizontes endo-érythrocytaires séquestrés au niveau des capillaires cérébraux avec des protubérances à la surface des hématies seraient en cause. Ces protubérances (ou knobs) provoqueraient une cyto-adhérence entre les hématies parasitées et l'endothélium vasculaire [20]. Cependant d'autres hypothèses ont été évoquées [21] :

- une augmentation de la perméabilité de la barrière hémoméningée entraînant une fuite du liquide céphalorachidien et un œdème cérébral ;
- la coagulation intraveineuse disséminée ;
- un phénomène immuno-pathologique avec dépôt de complexes immuns.

Quelque soit le mécanisme, le ralentissement du flux capillaire intracérébral provoque l'anoxie, voire tardivement une ischémie responsable d'une hémorragie péri vasculaire et de lésions de la substance blanche.

3. Clinique :

Elle revêt plusieurs formes :

Accès de primo invasion :

Classiquement l'incubation est de 7 à 21 jours, elle est cliniquement muette. Le tableau est celui d'un embarras digestif fébrile. Il est fréquent chez les touristes et les jeunes enfants. Il se manifeste durant les premiers cycles de développement endo-érythrocytaires du parasite.

Accès palustre simple :

Il est parfois précédé de prodromes : céphalées, nausées, herpès labial. Typiquement il est caractérisé par la périodicité des symptômes. Trois phases se succèdent :

- les frissons marquées par une forte température (>38°5) ;
- la chaleur, elle peut durer 3 à 4 heures, accompagnée le plus souvent de céphalées de douleurs abdominales ;
- d'importantes sueurs avec une chute thermique.

Classiquement la fièvre tierce (survenant toutes les 48 heures) est causée par *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* ; la fièvre quarte (survenant toutes les 72 heures) est provoquée par le *P. malariae*.

Accès palustre grave et compliqué :

Seul *P. falciparum* est responsable de cette forme. Les sujets non immuns et les enfants de moins de 5 ans constituent sa couche de prédilection. Il est dominé par les signes neurologiques: les troubles de conscience (de l'obnubilation au coma), les convulsions (avec une température dépassant souvent 40°C), les troubles du tonus, l'abolition de réflexes ostéo-tendineux.

Il peut s'accompagner de manifestations viscérales contribuant à l'aggravation du pronostic. Sans traitement l'évolution se fait inéluctablement vers la mort [20].

Fièvre bilieuse hémoglobinurique :

Elle survient le plus souvent chez des sujets en zone d'endémie avec des antécédents d'accès palustres et observant une prophylaxie et/ ou des traitements intermittents par des amino- alcools. Le début est brutal marqué par une hémolyse intra vasculaire, une anémie, un ictère, une chute tensionnelle. Il y a la présence de douleur intense en barre au niveau de la ceinture pelvienne, une oligurie avec des urines rouge-porto. La parasitémie est faible et indétectable par les techniques classiques (GE, FM).

Paludisme viscéral évolutif :

Il est rencontré chez des sujets non prémunis en zone d'endémie après une longue exposition aux infestations palustres. Les signes essentiels sont l'asthénie, l'anorexie, la splénomégalie et une modification des paramètres biologiques dont l'anémie. Parfois chez l'enfant, il y a un retard staturo-pondéral. Un traitement précoce et adapté permet une guérison clinique et biologique.

4. Rappel sur les antipaludiques :

4.1. Définition :

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie orale, parentérale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de détruire le *plasmodium* ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme.

Classification :

Les antipaludiques sont des produits naturels (quinines et dérivés de l'artémisinine) ou de synthèse (tous les autres antipaludiques). Nous distinguons les schizontocides érythrocytaires et les schizontocides hépatiques [22,23].

4.2. Schizontocides érythrocytaires :

a) Les amino-4-quinoléines:

Les molécules principales sont la chloroquine et l'amodiaquine.

La chloroquine: Dosée à 100 mg de base de diphosphate de chloroquine (Nivaquine®), et 300 mg de base (Nivaquine forte®).

Resorchin® et Aralen® dosés à 150 mg de base de diphosphate de chloroquine.

Il y a le sirop pour enfant dosé à 25 mg/Kg de base par cuillère mesure, ainsi que la forme injectable dosée à 100 mg/Kg de base pour 5 ml. Le traitement est de 3 jours: 10 mg/kg/jour deux jours de suite (sans dépasser 600 mg/ jour), 5 mg/kg le troisième jour. Cet antipaludique est le moins cher, mais son efficacité est compromise du fait de la chimiorésistance croissante. Son usage est essentiellement réservé au paludisme simple.

L'amodiaquine : ce sont la Flavoquine® et le Camoquin®, il s'agit de comprimés dosés à 200 mg de base de chlorhydrate d'amodiaquine. Chez

les enfants, le sirop est dosé à 50 mg de base pour 5 ml. La posologie est de 25 à 30 mg/kg à répartir en 3 jours.

b) Les amino-alcools et Méthanol-Quinoléines:

- **La quinine:** Elle se présente sous forme
 - de comprimé à base de chlorhydrate ou de sulfate de quinine (quinine lafran® et quinimax®)
 - d'ampoule injectable: à base de Dichlorhydrate de quinine (paluject®), de formiate de quinine (quinoforme®), de gluconate de quinine (quinimax®).

La posologie est de 25 à 30 mg/kg/jour toutes les 8 heures par voie intraveineuse ou rectale. La forme injectable est le traitement de choix dans le paludisme grave.

- **Halofantrine:** il se présente sous forme de comprimé dosé à 250 mg (Halfan®). Le traitement comporte 3 doses à 8 mg/ kg toutes les 6 heures. Il est conseillé de renouveler la cure 7 jours plus tard pour éviter la rechute.

- **Luméfantine :** connue sous le nom de benflumétol, est aussi un shizontocite. Une caractéristique de la luméfantine est d'avoir une meilleure biodisponibilité par voie buccale lorsqu'elle est prise avec un repas riche en graisses. C'est une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludéens halofantrine et méfloquine.

- **Méfloquine:** il s'agit de comprimés dosés à 250 mg (Lariam®, Méphaquin®). La posologie est de 25 mg/kg en 3 prises séparées de 8 heures. Ces médicaments sont actuellement utilisés en combinaisons thérapeutiques avec les dérivés de l'artémisinine.

c) Antifolates:

Ce sont des inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique. On distingue les antifoliques et les antifoliniques.

- **Les anti-foliques** : ils inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui est une enzyme intervenant dans la synthèse de l'acide folique. Les produits essentiels sont la sulfadoxine (famille de sulfamide), la sulfalène ou sulfaméthoxyypyrazine (famille de sulfone) qui associées à la pyriméthamine constituent une arme thérapeutique majeure contre le paludisme (exemple: Fansidar®). Fansidar® se trouve sous forme de comprimé (500 mg/Kg de sulfadoxine/ 25 mg/Kg de pyriméthamine) et sous forme injectable (400 mg de sulfadoxine 20 mg de pyriméthamine). La posologie est de 1 comprimé pour 20 kg (sans dépasser 3 comprimés) en prise unique. Cependant la cure est renouvelable au bout de 8 jours afin d'éviter les rechutes.

- **Les anti-foliniques** : il s'agit essentiellement du proguanil (paludrine® dosé à 100 mg par comprimé) et de la pyriméthamine (daraprim®) inhibiteur de la dihydrofolate réductase (DHFR), utilisés autrefois en prophylaxie. Dorénavant leur association à d'autres molécules est fortement recommandée afin de leur conférer un pouvoir curatif et éviter l'apparition rapide de résistance.

d) Les antibiotiques (cyclines, macrolides):

Même si un macrolide, l'azythromycine, semble donner les résultats intéressants aux vues de travaux récents, ce sont surtout les cyclines qui, inhibant la synthèse des protéines possèdent une réelle, mais lente, activité antiparasitaire [24]. La doxycycline (Vibramycine®, Tolexine®...) est aussi utilisée en zone de multi-résistances (Asie principalement) : en prophylaxie ou en association au traitement par la quinine dans les zones de sensibilité à la quinine et à la dose de 8 mg/kg/jour pendant 3 jours de quinine et 100 mg/jour de doxycycline. Dans les zones à haut niveau de résistance sont utilisées dans les zones de sensibilité à la dose de 8 mg/kg/j de quinine pendant 3 jours et 250 mg fois 4/j pendant 5 jours de tétracycline. Dans les zones à haut niveau de résistance quinine et tétracycline sont utilisés pendant 7 jours [11].

e) Dérivés de l'artémisinine :

Ils sont issus d'un arbuste chinois (le Quingha). Ils possèdent la plus grande rapidité d'action: l'artésunate par exemple réduit le nombre de trophozoïtes, schizontes d'environ 10^4 par cycle asexué [25]. Ils sont bien tolérés: le risque de neurotoxicité démontré en expérimentation animale à des doses élevées n'a pas été rencontré chez l'homme aux doses thérapeutiques [26]. Jusqu'à ce jour peu de cas de résistances ont été signalées à ces produits.

Les principaux alcaloïdes sont :

- **L'arthéméter**, il est aussi connu sous le nom de paluther[®], d'artesiane[®] (forme injectable et suspension), de nos jours il est utilisé dans le traitement du paludisme grave (forme injectable).

La posologie est de 160 mg le premier jour, 80 mg par jour pendant les 4 jours suivants chez l'adulte et 3,2 mg/ kg le premier jour, 1,6 mg/ kg/j les 4 jours suivants chez l'enfant.

- **L'artéether** : semblable à l'arthéméter avec une lipophile plus prononcée et un tropisme cérébral incriminé dans les cas de neurotoxicité

- **Dihydroartémisinine** : le groupe lactone de l'artémisinine est transformé en en groupe hydroxylé. Elle est 8 fois plus efficace que l'artémisinine *in vitro* sur *Plasmodium falciparum*. Son instabilité le rend difficile d'utilisation en thérapeutique.

- **L'artésunate** ou Arsumax[®], Plasmotrim[®], Arinate[®] en comprimés, 4 mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours.



Figure 1: *Artemisia annua* ([http : www.nomadr.si.org](http://www.nomadr.si.org))

4.3. Schizontocides hépatiques

❖ **Les amino-8-quinoléines**

- **La primaquine**, les comprimés sont sous forme de diphosphate de primaquine dosés à 7,5 mg de base. Il s'agit d'une amino-8-quinoléine. Elle est très active sur les gamétocytes de toutes les espèces. Ce médicament est essentiellement indiqué dans le paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*. La tolérance à la primaquine est moyenne voire mauvaise. La dose préconisée chez l'adulte est de 15 mg/jour pendant 14 jours ou 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines
- **Tafénoquine** est un dérivé synthétique de la primaquine qui a les mêmes qualités et une demi-vie beaucoup plus longue

❖ **Certains antimétabolites**

- **Le proguanil est** commercialisé sous le nom de paludrine®. De nos jours il est utilisé en chimioprophylaxie en association avec la chloroquine.
- **La doxycycline**, ou vibramycine®, en traitement curatif elle est administrée à 200 à 400 mg/j en une prise, en chimioprophylaxie 100mg/j.

4.4. Combinaisons thérapeutiques antipaludiques [27]

α-Définition :

Selon l'OMS une combinaison thérapeutique d'antipaludiques est l'usage simultané de 2 ou plusieurs schizontocides sanguins ayant des modes d'actions et des cibles biochimiques différentes au niveau du parasite. Il y a deux sortes de combinaisons:

La combinaison libre, c'est la co-administration de deux médicaments distincts.

La combinaison fixe, c'est la co-formulation de deux principes actifs sous une même forme galénique dans le souci de faciliter leur administration.

b-Combinaisons à base d'artémisinine :

Au Mali les principales combinaisons à base d'artémisinine ayant fait l'objet d'études cliniques sont :

✓ *Artésunate +Chloroquine*

La combinaison a fait l'objet d'essais cliniques au Burkina-Faso, en Côte d'Ivoire, à Sao-Tomé et Principé. Les premiers résultats observés au Burkina et à Sao-Tomé et Principé ont montré une efficacité sous optimale de la combinaison avec une guérison parasitologique de moins de 85% au 14^{ème} jour. Des résultats similaires ont été obtenus en Côte d'Ivoire. Au Mali, à Bancoumana, une étude incluant cette combinaison a montré une guérison parasitologique de 89,2 % à J14 **[18]**. Globalement l'efficacité de cette combinaison est fonction du niveau de la chloroquino-résistance.

✓ *Artésunate +Amodiaquine*

Une étude multicentrique menée au Gabon, Kenya, et Sénégal **[16]** a montré une bonne efficacité et une bonne tolérance de l'association. Au Mali l'étude menée à Bancoumana a également trouvé un résultat à 98,5% **[18]**. Le recours à cette association est envisageable dans les zones où l'amodiaquine est encore efficace. Cependant l'évolution de la résistance à l'amodiaquine ainsi que les effets indésirables qu'elle pourrait susciter doivent être surveillé de près. Au Mali des études menées à Bancoumana **[18]** et à Bougoula Hameau, Sikasso en 2002 par le Malaria research and training center ont également trouvé un résultat satisfaisant (>95% à J28) **[60]**.

√ *Artésunate + sulfadoxine-Pyriméthamine*

En Afrique les études menées ont fait état de l'innocuité et de la bonne efficacité de la combinaison. A Bancoumana **[18]** au Mali, une réponse satisfaisante de 100% a été établie. Néanmoins, son efficacité est fonction du niveau de résistance de la Sulfadoxine-Pyriméthamine.

✓ *Artésunate + Méfloquine*

Elle est utilisée comme traitement de première intention depuis plusieurs années dans maintes régions d'Asies du sud-est [28,29]. Cette association est plus efficace que la monothérapie par la méfloquine. Elle demande néanmoins une surveillance du traitement à cause des effets indésirables graves que la méfloquine pourrait causer. En outre sa longue demi-vie est susceptible d'entraîner une sélection de souches résistantes dans les zones de fortes transmissions. Au Mali, une étude réalisée par le Malaria Research and Training Center en 2003-2004 à Sotuba, Bamako trouvait un taux d'efficacité >98% à J28 [30].

c-Combinaisons sans artémisinine

✓ *Chloroquine+ Sulfadoxine-Pyriméthamine*

Des études sur cette association ont été menées en Gambie et en Papouasie- Nouvelle-Guinée. Son efficacité dépendrait du niveau de résistance à chacun des constituants. Ainsi dans les zones de forte chloroquino-résistance, cette association n'est guère plus rentable que la monothérapie par la Sulfadoxine-Pyriméthamine.

✓ *Amodiaquine + Sulfadoxine-Pyriméthamine*

Dans certains pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale où l'amodiaquine est plus sensible que la chloroquine [31,32], cette combinaison pourrait s'avérer plus efficace que la monothérapie par la SP et moins coûteuse que les combinaisons à base d'artémisinine. Cependant l'innocuité de l'amodiaquine utilisée en prophylaxie a été compromise depuis que des réactions indésirables graves ont été observées chez des patients de sexe masculin âgés de plus de 40 ans [33, 34,35]. Une étude réalisée par le Malaria research and training center en 2007 au Mali trouvait un taux d'efficacité à 100% à J28 [61].

✓ *Sulfadoxine-Pyriméthamine+ Méfloquine*

Suite aux risques de réactions indésirables graves dont cette association pourrait faire l'objet, elle n'est plus recommandée depuis 1990 pour un usage général dans le cadre de programmes de lutte antipaludique, ni à titre prophylactique, ni à titre thérapeutique.

✓ *Atovaquone + Proguanil*

Cette combinaison a prouvé son efficacité contre les souches chloroquino- résistantes de *P. falciparum* à travers des études menées en Thaïlande par des taux de guérison de 94 à 100% [36,37]. Cependant son coût élevé et sa faible disponibilité limitent son accessibilité. Elle est utilisée en prophylaxie et en thérapie chez les sujets neufs. Cette association est réservée aux voyageurs des pays industrialisés. Son efficacité était >95% au cours des études faites en zone d'endémie ou chez les voyageurs, excepté au Kenya (93,1%) et au Viet Nam (86%) [38, 39,40].

✓ *Sulfalène/ Pyriméthamine + Amodiaquine*

Une étude réalisée par le Malaria research and training center en 2005 à Kambila et à Sotuba, Bamako trouvait un résultat (> 95% à J28) [41].

✓ *Quinine + Doxycycline ou Tétracycline*

Cette association est utilisée dans les zones où la quinine présente une baisse de sensibilité [42].

Produits de notre étude [43,44]

• **Artésunate**

C'est un schizontocides du stade érythrocytaire pour toutes les souches et espèces *plasmodiales*.

Pharmacologie :

L'artésunate est pourvu d'un pont peroxyde qui s'ouvre à l'intérieur de la vacuole digestive des parasites en générant l'oxygène à l'état naissant. Il se forme en même temps des radicaux libres.

Les deux phénomènes exercent une action cytotoxique directe menant à la destruction des structures membranaires des parasites. Administré par voie orale, l'absorption de l'artésunate est rapide, il arrive aux concentrations maximales après 45 à 90 minutes, il est métabolisé en dihydroartémisinine qui a aussi une action antipaludique. Le temps de demi-vie d'élimination est environ de 1 à 2 heures. La liaison protéique chez l'homme est de l'ordre de 50%. L'administration par la voie parentérale se fait lorsque le paludisme à falciparum grave a connue une résistance à la quinine. Elle se fait par une poudre pour préparations injectables doit être reconstituée avec une solution à 5% de bicarbonate de sodium et diluée dans un volume égal de soluté physiologique ou de solution de glucose à 5%. Elle doit être administrée immédiatement par injection intraveineuse ou intramusculaire. Une dose de charge de 2 mg/kg sera d'abord administrée, puis elle sera suivie de 1 mg/kg au bout de 4 heures et de 24 heures. Ensuite, on administrera une dose de 1 mg/kg par jour jusqu'à ce que le malade soit capable de prendre l'artésunate par voie orale, ou pour une durée maximale de sept jours [45]. Dans le paludisme grave, les nouvelles présentations de l'artémisinine sont des substituts à la quinine parentérale : artésunate par voie rectale, arthéméter par voie intramusculaire et surtout artésunate par voie intraveineuse [46].

Posologie : (voir annexe)

Effets indésirables :

On peut observer une fièvre d'origine médicamenteuse.

Des effets neurotoxiques ont été observés lors d'études chez l'animal mais non chez l'homme. En raison de l'incertitude quant aux effets toxiques, la prudence est de règle lorsqu'un traitement de plus de trois jours doit être administré. Des effets cardiotoxiques ont été observés après administration de fortes doses.

• **Amodiaquine**

Ce sont la Flavoquine® et le Camoquin®, il s'agit de comprimés dosés à 200 mg de base de chlorhydrate d'amodiaquine. Chez les enfants, le sirop est dosé à 50 mg de base pour 5 ml.

Mécanismes d'action de l'amodiaquine

Mécanisme principal :

Le mécanisme précis de l'activité antipaludéenne reste à préciser. Il serait analogue à celui de la quinine : forme des complexes avec les nucléoprotéines (ADN), entraînant l'inhibition de la biosynthèse de l'ARN et de l'ADN, diminue la fixation active d'oxygène par le plasmodium; agit sur la forme érythrocytaire asexuée de tous les *Plasmodiums* (schizonticide).

Posologie : 10mg/kg par jour pendant 3 jours avec une tendance à la diminution de la posologie lorsqu'il est en association.

Chimioprophylaxie : L'Amodiaquine n'est plus recommandée pour la chimioprophylaxie en raison du risque de graves réactions indésirables (agranulocytose ...)

Pharmacocinétique :

La résorption de l'amodiaquine est rapide par le tube digestif, son taux plasmatique maximum est atteint en 1 à 2 heures. L'amodiaquine a un tropisme hépatique et rénal. Le métabolite actif est la monodéséthylamodiaquine.

Effets indésirables : Des cas d'agranulocytose et d'autres dyscrasies sanguines, ainsi que des hépatites et des neuropathies périphériques, ont été rapportés occasionnellement après utilisation de l'Amodiaquine

seule. Des anémies hémolytiques ont été décrites après la prise de médicaments du type quinoléine. Aux doses habituellement préconisées pour le traitement du paludisme, des rares effets indésirables tels que nausées, vomissements, diarrhée et léthargie ont été signalés. En cas d'administrations fréquentes, l'Amodiaquine peut provoquer l'apparition d'une pigmentation ardoisée des ongles, de la peau, et éventuellement des dépôts cornéens ou des troubles visuels. Ces effets indésirables disparaissent progressivement à l'arrêt du traitement. Des cas de rétinopathies irréversibles ont été décrits après des traitements de longue durée.

- **Arthéméter+Luméfantrine (Coartem[®], Riamet[®])**

C'est une combinaison fixe d'arthéméter et de luméfantrine en proportion respective de 1 pour 6 : 20 mg d'arthéméter contre 120 mg de luméfantrine. Elle se présente en boîte de carton sous forme de comprimés dans des plaquettes thermoformées au nombre de deux. Il y a 8 comprimés par plaquette. L'arthéméter est un schizontocide sanguin dérivé de l'artémisinine dont l'effet est potentialisé par l'association à la luméfantrine.

Pharmacologie :

L'arthéméter a le même mécanisme d'action que l'artésunate. En association avec la luméfantrine, ils bloquent la synthèse d'acides nucléiques et de protéines parasitaires. La luméfantrine semble interférer avec la polymérisation intra parasitaire.

L'arthéméter arrive aux concentrations maximales après 2 heures environ. Il est aussi métabolisé en Dihydroartémisinine. Il est rapidement épuré du plasma avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures. L'Arthéméter se lie aux protéines plasmatiques à 97,9%. La luméfantrine

atteint le pic plasmatique 6 à 8 heures après la prise. Elle est N-débutylée au sein des microsomes hépatiques humains. Son temps de demi-vie d'élimination est d'environ 4 jours. La liaison protéique est de 99,9%.

Posologie:

Le traitement s'étalait sur trois jours. La première dose et la deuxième dose étaient espacées de 8 heures, la troisième dose et la quatrième dose, étaient administrées respectivement 24 et 48 heures après la prise de la dose initiale.

5 à <15 kg 1 comprimé par dose

15 à <25 kg 2 comprimés par dose

25 à <35 kg 3 comprimés par dose

≥ 35 kg 4 comprimés par dose (dose adulte)

Effets secondaires possibles :

La fréquence des événements indésirables rapportés lors des essais cliniques de Coartem® dans le traitement du paludisme a généralement été comparable ou inférieure à celle des autres agents antipaludéens utilisés lors des essais. Nombre des événements indésirables observés au cours des essais cliniques étaient dus à la maladie plutôt qu'à Coartem®, bien que certains symptômes faisant normalement partie du tableau clinique de la crise palustre aigüe aient pu être causés ou aggravés par Coartem®. Les événements indésirables les plus fréquents (>1%) survenus chez les patients traités par Coartem® avec suspicion d'imputabilité au produit sont les suivants : Système nerveux central : Troubles du sommeil, céphalées, vertiges. Appareil cardio-vasculaire : Palpitations. Système gastro-intestinal : Douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, vomissements, nausées. Peau et annexes : Toux. Système ostéo-musculaire : Arthralgies, myalgies. Autres : Asthénie, fatigue.

5. Chimiorésistance au Mali :

5.1-Définition [47] :

Elle est définie par l’OMS comme l’aptitude d’une souche parasitaire à survivre, voire à se reproduire malgré l’administration et l’absorption d’un médicament à des doses égales ou supérieures aux doses habituelles recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet.

5.2-Résistance à la chloroquine :

La chloroquino-résistance fit son apparition dans les années 1960 en Asie du sud-est, en Amérique centrale et en Amérique du sud. Les premiers cas ont été confirmés en Colombie. Elle est décelée à partir de 1987 dans le golfe de Guinée, au sahel, et dans une bonne partie de l’Afrique de l’Ouest.

De nombreux pays de l’Afrique orientale et de l’Afrique australe ont modifié leur politique nationale de traitement antipaludique : la chloroquine y est substituée à la sulfadoxine- pyriméthamine dans la prise en charge des formes simples du paludisme.

Elle a été signalée en 1983 au Malawi, Botswana, Zimbabwe, Zambie et Mozambique [49] ; elle atteint l’Afrique centrale en 1984 par le Rwanda, le Burundi et la république démocratique du Congo (ex.Zaire).

En Afrique de l’Ouest en 1985 des cas isolés ou des diminutions de sensibilité in vitro ont été rapportées [49].

En 1986 la chloroquinoresistance a été signalée dans 25 pays dont le Bénin, le Congo, le Ghana, le Niger [49]. Elle gagna la Côte d’Ivoire en 1987, le Burkina-Faso et le Sénégal en 1988, puis le Niger 1989 [50].

Les études réalisées au Mali :

Depuis 1989 [9] elle a fait l’objet de maintes études qui ont corroboré son évolution croissante.

Des études menées dans différents faciès de transmission, en savane nord soudanienne (Tiénéguébougou, Kambila, Safo) en savane sud soudanienne (Dialakoro, zone du barrage de Sélingué), à Mopti et dans deux zones périurbaines de Bamako (Sotuba et Kalabancoro) ont trouvés une résistance globale des souches de *P. falciparum* à la CQ de 14,46% en 1991 et 17,05% en 1992 [51]. A Faladiè, elle est de 80% et 57,7% en 2000 et 2002 [53,54], 37,2% en 2005[52]. A Bandiagara le niveau de in vivo est relativement faible dans sa globalité 18,39% en 1991 et 11,7% en 1992 [51].

A Sotuba, les différentes études menées [48,10] témoignent de son évolution croissante. Récemment en 2002 à Kollé et à Bancoumana, les taux atteignaient respectivement de 28, 7% et de 9,8% [11].

Au cours des 10 dernières années, de nombreux génotypes associés à la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine ont été identifiés. Actuellement c'est à partir de trois gènes qu'on tente d'expliquer la chloroquino-résistance : le Plasmodium Muti-drug-resistant (*pfmdr*), le Chloroquine-gene (*cg2*) et le *Plasmdium falciparum* chloroquie-resistant-transportor (*pfcr*) qui est la dernière découverte.

Tests in vivo

Ils permettent l'évaluation de l'efficacité des schémas thérapeutiques suite à l'administration d'antipaludiques. A l'origine ils avaient été conçus pour détecter la résistance à la chloroquine, mais ils sont adaptables à d'autres schizonticides. Les différents tests sont: le test prolongé de l'OMS de 28 jours, le test standard de l'OMS de 14 jours, le test standard de l'OMS de 7 jours, le test simplifié du C.R.C.P/O.C.G.E. Dans l'étude actuelle le test de l'OMS de 28 jours (OMS 2003) a été utilisé dans les critères de jugement de l'efficacité thérapeutique (voir méthodologie).

Les avantages connus à ces tests :

- L'adhésion facile de la population puisqu'elle y trouve un intérêt médical immédiat.
- La réalisation plus simple et aisée ;
- L'évaluation du niveau de résistance permettant d'adopter un schéma thérapeutique adéquat.
- La simplicité du matériel ;
- La mesure de l'impact du traitement sur l'anémie ;
- La fourniture d'éléments de pharmacovigilance de l'antipaludique.

Les inconvénients sont :

- Les possibilités de faux résultats concluant à une résistance de *P.falciparum* liés aux troubles du métabolisme et d'absorption du médicament ;
- L'incapacité de distinction entre la recrudescence et la réinfection ;
- L'insuffisance liée à la technique microscopique (comme la difficulté liée au diagnostic de faible parasitémie).

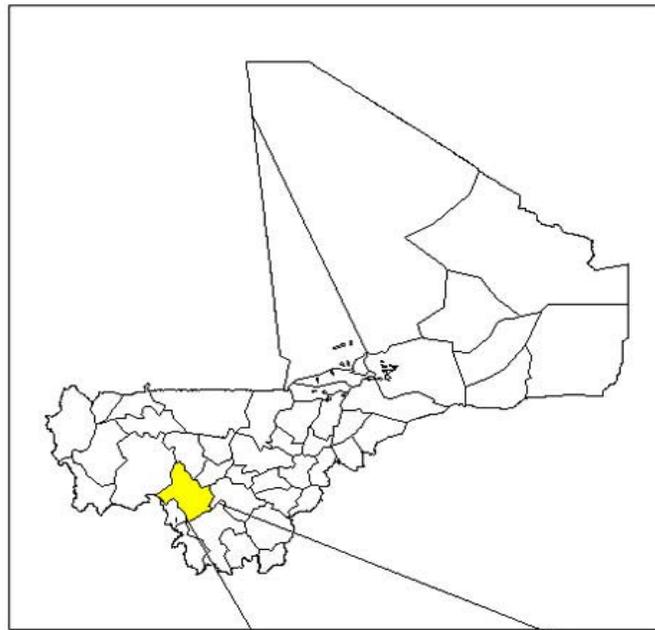
IV- Matériel et Méthodologie:

1. Lieu d'étude:

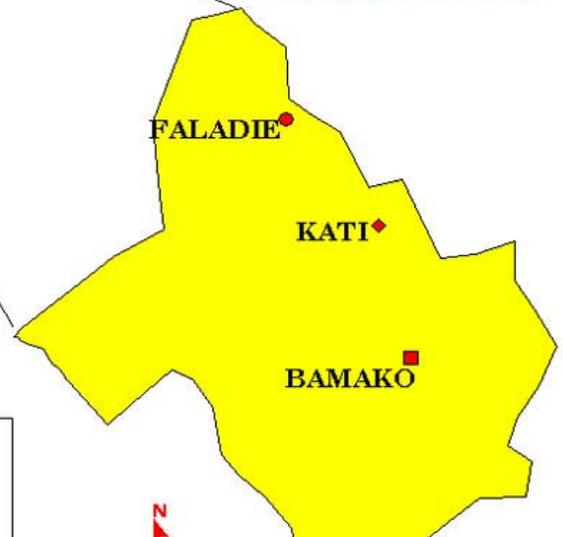
Notre étude s'est déroulée à Faladiè, village situé à 60 km au nord-ouest de Kati et à 80 km de Bamako. Le village de Faladiè fut fondé par Nègueba Traoré en 1783. Son accès se fait par une piste latéritique, difficilement praticable en saison de pluies. Le paludisme y sévit de façon endémique avec 36% en 2000 [53] et 37, 34% en 2005 [52].

a- Situation géographique:

Faladiè est situé dans la zone de savane sud soudanienne du Mali. Le village est limité au Nord par Bouala, au Sud par Konkou-Zambougou, à l'Ouest par Sognèbougou et à l'Est par N'téguédo.



**FIG: Site d'étude
Cercle de Kati
République du Mali**



Légende

●	Site d'étude
◆	Chef lieu de cercle
■	

b- Climat et Végétation:

-Climat:

Caractérisé par deux saisons: la saison sèche, et la saison pluvieuse. En saison pluvieuse les habitants s'occupent de travaux champêtres et en saison sèche de travaux d'aménagement. La saison des pluies dure 3 à 4 mois (juillet- octobre) et la saison sèche de 8 à 9 mois (novembre- juin).

-Végétation:

La végétation est dense et on y rencontre des grands arbres: le caïlcédrat, le néré, le karité, etc. Elle est de type savane. On y rencontre quelques cours d'eau saisonniers. Nous avons le Kôba (grand marigot) qui est au Nord du village et le Tomba qui est à l'Est, la mare Taya qui est à l'Ouest. Les cours d'eau sont exploités par les femmes en saison sèche.

c- Population:

Faladiè compte environ 3000 habitants parmi lesquels la population féminine représente environ 51% (recensement de 2006). La population est à majorité Bambara, il y a aussi les malinkés et les peulhs. L'islam occupe presque les 70%, le christianisme 20% et l'animisme 10% de la population locale. Le village de Faladiè comprend quatre quartiers : Bamanankin, Diourakin, la Mission et le Camp.

- Habitat:

On y trouve deux types d'habitations: des cases rondes en banco avec toit conique en paille et des maisons rectangulaires avec toit en tôles.

-Activités Economiques:

L'économie est essentiellement agropastorale. On distingue 2 groupes de cultures:

-Les cultures vivrières: mil, riz, sorgho, maïs, tubercule

-Les cultures industrielles: tabac, coton, arachides.

L'élevage est une activité peu développée. On trouve des bovins, ovins, caprins. Quelques animaux de trait (ânes, chevaux)

Le marché abrite chaque jeudi la foire hebdomadaire.

-Infrastructure socio sanitaire:

Le village dispose de deux écoles fondamentales (communautaire et catholique), d'une médersa, d'une mosquée, d'une église. L'aire de santé de Faladiè couvre toute la commune de N'TJIBA. Le système de santé constitué d'un dispensaire tenu par les religieuses maliennes et un médecin qui est la seule structure de santé de la commune. Ce dispensaire est notre cadre d'étude. Le personnel dispense des soins en médecine générale en pédiatrie, les vaccinations sont rigoureusement suivies au niveau de Faladiè.

2. Période d'étude:

L'étude a duré du mois de Mai 2005 et à priori fin en Avril 2007. Pour la collecte des données sur le terrain, l'équipe parasito-clinique a été basée dans le village de Faladiè, de juin à décembre de chaque année, période de transmission du paludisme au Mali.

3. Type d'étude: Il s'agissait d'un essai ouvert randomisé à 2 bras. L'Arsucam® était comparé au Coartem®. Cette étude était **prospective** avec 28 jours de suivi.

Le suivi était fait selon le guide de l'OMS 2003 de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme non compliqué [57].

4. Population d'étude, Critères de recrutement et échantillonnage:

Il s'agira de la population d'enfants âgés de **6 mois à 10 ans**, résidant à Faladiè.

a- Critères d'inclusion et critères de non inclusion:

Critères d'inclusion :

- être âgé de 6 mois à 10 ans,
- résider à Faladiè pendant toute la durée du suivi,
- être capable de recevoir un traitement par voie orale,
- avoir une température axillaire $\geq 37,5$ degré Celsius mesurée par le thermomètre électronique,
- obtenir le consentement ou l'assentiment éclairé de chaque participant ou de la personne en charge de l'enfant,
- avoir une infection mono - spécifique à *P. falciparum* avec une densité parasitaire comprise entre 2000 à 200 000 formes asexuées par microlitre de sang.

Critères de non inclusion:

- retrait volontaire,
- erreur d'administration du produit,
- automédication avec un antipaludique après inclusion avant la fin du suivi,
- vomissement à répétition du produit de l'étude (deux fois de suite),
- sujet perdu de vue,
- Présence de paludisme grave et compliqué,
- pathologies concomitantes sévères, ou qui nécessite un suivi médical incompatible avec l'étude,
- allergie à l'un des médicaments à tester,
- prise d'un des antipaludiques de l'étude dans les 28 jours précédents l'inclusion.

b- Échantillonnage:

Le village de Faladiè compte environ 3 000 habitants avec 1 500 enfants de moins de 10 ans. Tous les enfants répondant aux critères d'inclusion ci-dessus cités ont été inclus dans notre étude. **Les enfants éligibles** ont été repartis en 2 groupes thérapeutiques randomisés au fur et à mesure de leur arrivée au dispensaire de Faladiè.

Taille de l'échantillon :

Le calcul de la taille de l'échantillon a été basé sur la non infériorité en efficacité de l'artésunate + amodiaquine par rapport à l'Artéméther + luméfantrine, assumant un risque d'erreur α de 5%, une puissance de 80%, 115 volontaires par bras ont été inclus pour cette étude. En prévision nous avons assumé un taux de perdu de vue de 10%; 130 volontaires seraient alors nécessaires par bras, pour un total de 260 sujets (Friedman et al, 1998).

Nous avons espéré avec la présence médicale continue durant la saison de transmission, que cet échantillon peut être atteint en deux ans d'activités.

5. Techniques de recherche:

Les données ont été collectées au centre de santé de Faladiè au moyen d'un questionnaire individuel standardisé élaboré conformément aux objectifs de l'étude.

Nous avons déterminé les indices plasmodiques (IP), les indices gamétocytiques (IG), les indices spléniques (IS) chez tous les enfants inclus pendant la période de notre étude dans le village de Faladiè.

a -Test in vivo standard de j28 de l'OMS:

Tous les enfants ont bénéficié d'une fiche individuelle d'enquête, d'un examen clinique complet et de prélèvement de sang pour réaliser des examens biologiques.

L'examen clinique initial comportait: l'accueil, l'interrogatoire, la palpation et l'auscultation. Il a été réalisé systématiquement chez les enfants de l'étude, une pesée, une prise de la température axillaire ainsi que la recherche d'une splénomégalie selon la classification de Hackett.

b -Examens parasitologiques :

La recherche de plasmodies a été effectuée par un prélèvement de sang capillaire à la pulpe du doigt de l'annulaire gauche à l'aide d'un vaccinostyle stérile à usage unique pour confectionner une goutte épaisse (GE).

La GE a servi à déterminer les indices plasmodiques (IP), et gamétocytiques (IG) et la densité parasitaire (DP). La lecture des lames se faisait à l'aide d'un microscope optique binoculaire à la lumière électrique par l'équipe de recherche sur place. **Nous avons évalué** la densité parasitaire à J0 et pour le suivi selon la formule suivante :

Parasitémie par microlitre = (nombre de parasites asexués/ 300 leucocytes) ×7500.

Nous avons classés une lame comme étant négative lorsque l'examen de 100 champs microscopiques de GE n'a révélé aucune forme asexuée de *P. falciparum*. Nous avons noté la présence des gamétocytes de *P. falciparum* indépendamment des formes asexuées.

c -Matériel et réactifs :

- coton sec
- alcool à 70°
- vaccinostyles stériles
- marqueurs indélébiles
- lames porte-objet dégraissées
- eau désionisée
- boîte OMS de conservation des lames
- bac de coloration

- tube de Falcon
- râtelier
- chronomètre
- huile d'immersion
- crayon de papier
- solution de Giemsa
- microscope binoculaire
- compteur
- housse de protection du microscope
- scotch
- eau tamponnée (PH=7.2)
- Microcuvettes Hémocue test
- papiers confettis
- poubelles
- blouses pour le personnel
- Appareil Hémocue

d- Réalisation (ou confection):

Les GE ont été réalisées sur place par l'équipe de recherche de la façon suivante :

- Marquer sur la lame le numéro d'identification de l'enfant avec l'initial le numéro de consultation et la date de confection
- Désinfecter la pulpe du doigt avec un tampon d'alcool (le majeur ou l'annulaire de la main gauche)
- essuyer l'alcool avec un tampon sec
- Piquer d'un coup sec à l'aide d'un vaccino style stérile la partie latérale de la pulpe digitale
- Essuyer la première goutte de sang au coton sec
- Recueillir les gouttes suivantes pour confectionner la goutte épaisse et les confettis
- Procéder rapidement à la défibrination en exerçant des mouvements circulaires d'écrasement de la goutte par le bout d'une seconde lame

-Puis on fait sécher la lame à l'air libre à l'abri des mouches et de la poussière

Les gouttes épaisses séchées seront colorées le même jour dans une solution de Giemsa à 3% pendant 45 mn.

e-Coloration :

Les gouttes épaisses séchées ont été colorées le même jour dans une solution de Giemsa à 3% pendant 45mn.

f- Lecture des lames et estimation de la parasitémie :

Les lames colorées, séchées sont examinées au microscope à l'objectif 100 sous immersion. Nous avons évalué la parasitémie par comptage des parasites sur 300 leucocytes. Le comptage commençait dès l'observation du premier parasite dans le champ visionné en même temps on comptait le nombre de leucocytes et le comptage finissait quand on atteignait 300 leucocytes.

La charge était exprimée en nombre de parasites par mm^3 de sang sur la base de 7 500 comme moyenne leucocytaire par mm^3 de sang.

g-Exemple : Soit N la parasitémie par mm^3 de sang, A le nombre de parasites comptés et B le nombre de leucocyte correspondant (300).

La parasitémie N est = $A \times (7\ 500)/300$.

Une lecture ultérieure était effectuée par un personnel du DEAP pour le contrôle de qualité. Par ailleurs 10% des lames plus les cas discordants à la lecture (lecteur terrain et lecteur DEAP) ont été lus par un 3^{ème} lecteur considéré comme référence au DEAP.

h-Examens hématologiques :

L'anémie a été déterminée par le taux d'hémoglobine à l'Hémocue à J 0, J 14 et J 28 et cela dans chaque bras de traitement.

6. Traitement et suivi clinique des enfants malades:

A l'issue des examens et selon des critères d'inclusion, les enfants ont été traités de façon aléatoire par tirage sans remise, en fonction des groupes thérapeutiques préconisés plus haut.

Association Arthéméter +Luméfantrine (Coartem[®], Riamet[®])

Association Artésunate + Amodiaquine (Arsucam[®])

Artésunate + Amodiaquine (Arsucam[®]):

Pédiatrique : 25 mg artésunate et 75 mg amodiaquine à J 0, J 1 et J 2

Arthéméter +Luméfantrine (Coartem[®], Riamet[®]) :

5 à <15 kg -----1 comprimé toutes les 8 heures à J 0, J1 et J2

15 à <25 kg -----2 comprimés toutes les 8 heures à J0, J1 et J2

25 à <35 kg ----- 3 comprimés toutes les 8 heures à J0, J1 et J2

>= 35 kg ----- 4 comprimés toutes les 8 heures à J0, J1 et J2

Présentation du Coartem[®] :

Le Coartem[®]est présenté en comprimé contenant :

- Arthéméter 20 mg
- Luméfantrine 120 mg

Le Coartem[®]doit être protégé contre la chaleur, à une température au-dessous de 30°C, dans un endroit approprié.

Tous les traitements ont été administrés au centre de santé par une personne autre que le médecin examinateur. Les enfants ont été observés pendant au moins 30 minutes après l'administration afin de vérifier qu'ils ne rejettent pas le médicament. Si l'enfant vomit, au cours des 30 minutes suivant l'administration, on a redonné la même dose. La fièvre a été traitée avec du paracétamol à la dose de 40 mg / kg de poids corporel et par voie orale. D'autres traitements adjuvants ont été envisagés selon les cas. Ces derniers ne devront pas avoir d'effets antipaludiques.

Plan du Suivi thérapeutique:

Jours	Examen clinique	Température axillaire	Parasité mie	Hémoglobine avec Hémocue	Confettis Si GE = (+)	Traitement
J0	+	+	+	+	+	+
J1	+	+				+
J2	+	+	+		+	+
J3	+	+	+		+	
J4	+	+				
J7	+	+	+		+	
J14	+	+	+	+	+	
J21	+	+	+		+	
J28	+	+	+	+	+	
Autres jours	+	+	+		+	

Nous avons fait un examen parasitologique si le malade présente des signes de danger, les jours J1 et J2 ou tout autre jour. Les enfants ont été soumis à des examens cliniques et parasitologiques quotidiens pendant toute la durée du suivi (J0 à J28). Les enfants non vus le jour du rendez-vous, ont été recherchés dans les familles par les guides pour le suivi.

Le sang a été prélevé sur des spots de papier filtre permettant des tests moléculaires de faire la différence entre une recrudescence ou une réinfection et cela lorsque la GE était positive pendant le suivi. Cela a été réalisé pour chaque bras de traitement. Par ailleurs chaque enfant inclus est supposé pouvoir faire d'autre épisode de paludisme. Dans ce cas, il est traité par le médicament qui lui a été administré au premier épisode.

Le taux d'hémoglobine était connu en plus de celui de l'inclusion, aux jours J14 et J28 pour chaque bras de traitement pour savoir quel bras réduira le plus l'anémie chez nos sujets.

Pour cette étude de 28 jours de suivi, un prélèvement sur papier filtre était réalisé systématiquement à J0 ainsi qu'en cas d'échec thérapeutique à ou après J9 pour l'analyse génotypique des souches par PCR en vue de différencier les réinfections des recrudescences

7-Evaluation et critères de jugement:

❖ Définition des critères:

Guérison clinique et parasitologique : C'est la classification de la réponse thérapeutique OMS 2002 ; test *in vivo* de 28 jours légèrement modifié qui a été utilisée (WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17 WHO/CDS/RBM/2002.39). Cette classification regroupe les réponses thérapeutiques en échec thérapeutique précoce (ETP), échec thérapeutique tardif (ETT) et en réponses clinique et parasitologique adéquate (RC&PA).

La réponse au traitement est classée comme échec thérapeutique précoce (ETP) si le malade présente au moins l'une des conditions suivantes:

- apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave les jours 0, 1 ou 2 avec goutte épaisse positive;
- parasitémie à J1 supérieure à la parasitémie à J0 quelle que soit la température;
- parasitémie à J2 avec température axillaire supérieure ou égale à 37, 5 ° Celsius;
- parasitémie à J2 supérieure ou égale à 25% de la parasitémie à J0.

L'échec thérapeutique tardif (ETT) regroupe : l'échec clinique tardif (ECT) et l'échec parasitologique tardif (EPT)

La réponse au traitement est classée comme échec clinique tardif (ECT) si le malade présente au moins l'une des conditions suivantes:

- apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave après le jour 3 avec une goutte épaisse positive sans répondre à aucun critère de l'ETP précédemment défini;
- présence de parasitémie avec température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C (ou fièvre rapportée) n'importe quel jour de jour 4 à jour 28 sans répondre à aucun critère de l'ETP précédemment défini.

La réponse au traitement est classée comme échec parasitologique tardif si le malade présente au moins l'une des conditions suivantes: présence de parasitémie à n'importe quel jour de Jour 7 à jour 28 avec une température axillaire inférieure à 37, 5°C sans répondre à aucun critère de l'ETP ou l'ECT précédemment définis.

❖ **Critères secondaires d'évaluation:**

-Temps de clairance de la parasitémie : Temps écoulé jusqu'à élimination du parasite : C'est le temps écoulé entre la première administration et la première disparition totale et continue des formes asexuées du parasite persistant au moins 24 heures supplémentaires.

- Temps de clairance de la fièvre : Temps écoulé jusqu'à disparition de la fièvre : C'est le temps écoulé entre la première dose et le moment où la température corporelle chute en dessous de 37, 5°C pendant au moins 24 heures supplémentaires.

-Le portage de gamétocytes au jour 0 avant traitement et les autres jours après traitement

❖ **Jugements de l'efficacité:**

Au terme des consultations de suivi (J7, J14, J21 et J28), on a fait la comparaison, dans les deux bras du protocole, des taux de succès en termes d'absence d'échec thérapeutique (clinique, parasitologique, recrudescences ou réinfection).

Ainsi, au terme du traitement, d'abord à J7, puis à J14, J21 et enfin à J28, les paramètres suivis ont été comparés dans les deux régimes thérapeutiques :

Le taux de patients devenus apyrétiques et le nombre de jours ayant précédé l'apyrexie.

Le taux de patients ne portant plus de *Plasmodium falciparum*.

Le taux d'échec thérapeutique précoce, d'échec thérapeutique tardif.

Le taux de réponse clinique et parasitologique adéquate.

❖ **Evaluation de la sécurité:**

-Evènement indésirable :

Il désigne tout symptôme, signe physique, syndrome ou maladie soit survenant pendant l'étude après avoir été absent avant l'étude soit ayant été présent avant l'étude mais semblant s'aggraver. Ceci est indépendant de la cause suspectée de l'évènement. Sa gravité, sa fréquence, et sa cause doivent être déterminés.

-Evènement indésirable grave :

Les évènements indésirables graves sont les évènements considérés comme fatals ou considérés comme mettant en danger la vie du patient, nécessitant une hospitalisation ou prolongeant l'hospitalisation, entraînant un handicap/une incapacité persistante ou importante, entraînant une anomalie ou une malformation congénitale.

Une grossesse, bien que n'étant pas en elle même un évènement indésirable grave, doit aussi être noté sur le formulaire spécifique évènements indésirables graves.

8. Confection des confettis et analyse moléculaire:

Un papier filtre (confetti) était utilisé : 2-3 gouttes de sang du même doigt qui a servi pour la goutte épaisse étaient déposées sur le papier filtre. Ainsi l'analyse de MSP1, MSP2 (Merozoïte Surface Protéine) et les microsatellites (CA1) étaient réalisées plus tard pour la distinction entre

une réinfection et une recrudescence de *P.falciparum* chez les sujets porteurs du parasite après le 7^{ème} jour du début de traitement.

Cette analyse était effectuée par une équipe de la biologie moléculaire du DEAP. Par ailleurs un contrôle de qualité était ultérieurement fait par une autre équipe.

9- Gestion et analyse des données:

Les fiches individuelles d'enquête, les lames porte-objets, ont porté le même numéro pour chaque enfant malade à travers lequel il a été identifié. Les lames préparées sont rangées par ordre dans des boîtes arrange-lames.

Les fiches d'enquêtes individuelles étaient systématiquement vérifiées sur le terrain à la fin de la journée et complétées au besoin, rangées par ordre dans des chemises cartonnées et stockées dans une cantine métallique.

Les données ont été saisies sur le logiciel accès et analysées avec SPSS (Microsoft office 2000).

Le test de chi² a été utilisé pour la comparaison des proportions et le test de probabilité exacte de Fisher quand les conditions de chi² n'étaient pas remplies.

10. Considérations éthiques et déontologiques:

Le protocole de recherche de l'étude a été soumis à l'approbation du comité d'éthique institutionnel de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Sur le terrain, la communauté (autorités administratives, coutumières, les parents ou personnes responsables de l'enfant malade) a été informée de tous les aspects de l'étude envisagée.

Après une explication claire et détaillée, nous avons demandé aux autorités coutumières la permission de démarrer notre étude. Un assentiment éclairé

et signé a été obtenu du parent ou de la personne en charge de l'enfant avant d'entreprendre la collecte des données.

Une fois le malade identifié, jugé apte à être inclus dans le protocole, nous avons fait une brève description de notre travail au parent ou à la personne en charge, et s'il y a des points d'ombre, nous avons apporté les explications claires et détaillées. Les procédures d'explication et de l'assentiment ont été faites dans la langue du malade ou de la personne responsable de lui. Il lui a été clairement notifié que tout sujet inclus a la liberté de se retirer de l'étude à tout moment et que dès le premier signe de gravité du paludisme, il sera immédiatement pris en charge par le médecin résidant de notre équipe.

Les enfants non vus le jour du rendez-vous, ont été recherchés dans les familles pour le suivi, par l'intermédiaire des guides locaux.

Il a été offert à tous les enfants paludéens ou souffrants de maladies découvertes durant la période de l'étude, un traitement complet et gratuit.

Les enfants atteints de paludisme simple inclus dans le protocole ont été traités par l'un ou l'autre bras de médicament.

Tous les traitements ont été administrés au dispensaire par une personne autre que le médecin examinateur. Les enfants ont été observés pendant au moins 30 minutes après l'administration du médicament afin de vérifier qu'ils ne le rejettent pas.

La fièvre a été traitée avec du paracétamol par voie orale à la dose de 40 mg / kg de poids corporel. D'autres traitements adjuvants sont envisagés selon les cas. Ces derniers ne devront avoir aucun effet antipaludique.

Au cas où les médicaments ne guériraient pas l'enfant, nous avons utilisé un autre médicament adapté pour le traiter et nous avons continué à le suivre jusqu'à sa guérison complète. Les enfants atteints de paludisme sévère ont été systématiquement hospitalisés. Ils ont été pris en charge avec les médicaments appropriés, conformément aux recommandations de l'OMS et du Ministère de la Santé.

Le prélèvement a été fait par un personnel qualifié en respectant les bonnes pratiques de laboratoire.

Le matériel stérile à usage unique a été utilisé. Nous avons détruit le matériel après usage. Nous avons procédé à la désinfection du lieu de prélèvement. C'est-à-dire le bout du doigt.

Enfin, une moustiquaire imprégnée d'insecticide a été remise à la mère ou parent en charge de tout enfant ayant complété le suivi parasitoclinique de 28 jours.

V. RESULTATS:

5.1. Caractéristiques socio-démographiques de la population

d'étude:

Tableau I: Caractéristiques démographiques de l'échantillon à l'inclusion selon le groupe de traitement

Groupe de Traitement	AS+AQ	A+L	Total	p
Nombre de Sujet	130	130	260	
Moyenne d'âge (année)	5,24	4,03	4,64	0,45
Sexe Ratio (M/F)	1,2	1,0	1,1	

Les 260 patients étaient bien répartis entre les 2 groupes de traitement (AQ + AS, A + L).

L'âge moyen était de 5,24 dans le groupe AQ + AS, 4,03 dans le groupe A + L. Les deux bras étaient statistiquement comparables : AS+AQ/A+L (P=0,45)

Le sexe ratio en faveur du sexe masculin était : de 1,2 avec l'association AQ + AS ; 1,0 avec l'association A + L. Dans l'ensemble le sexe masculin prédominait avec 1,1 de ratio.

Figure2: Profil d'adhésion à l'étude

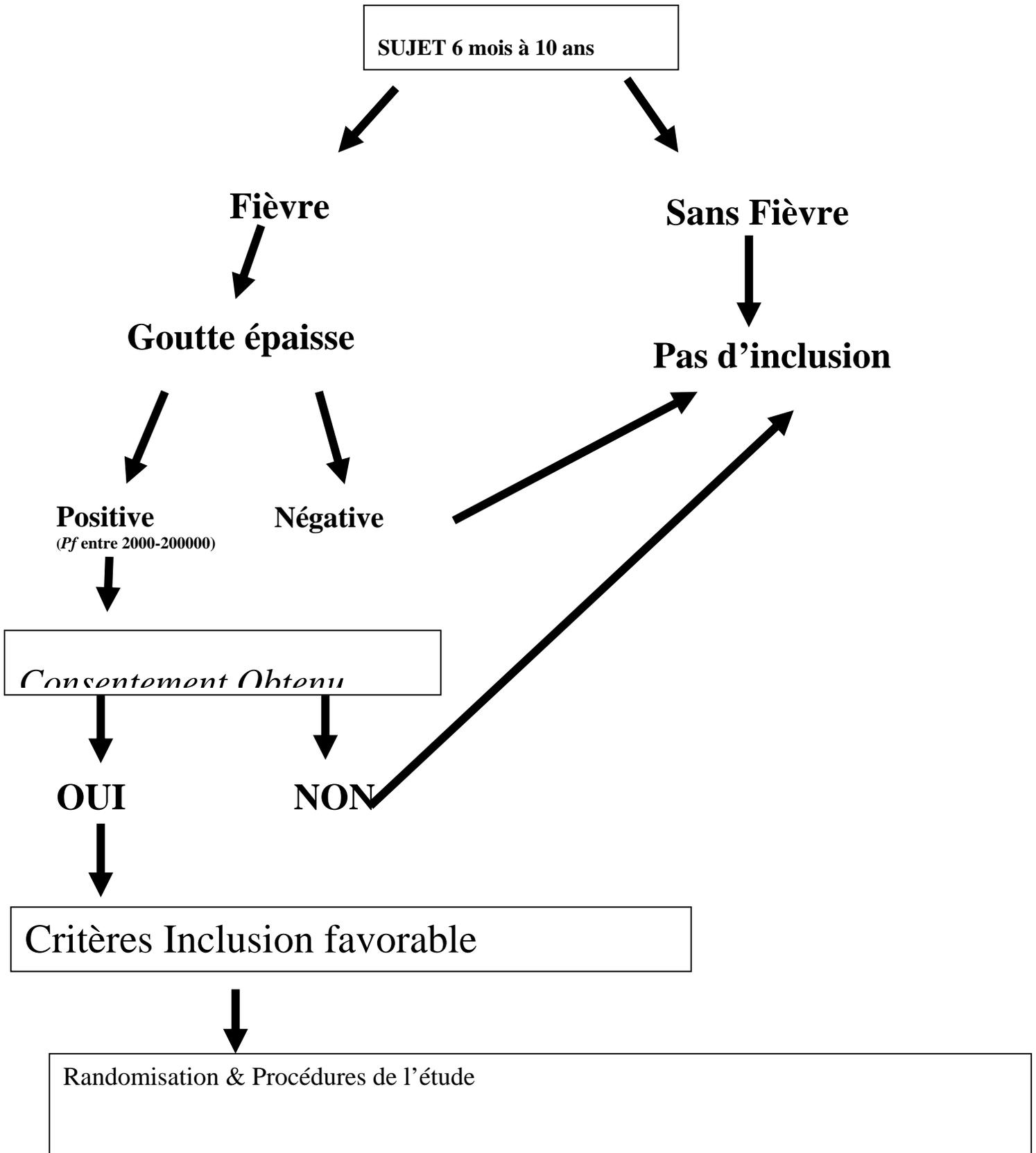
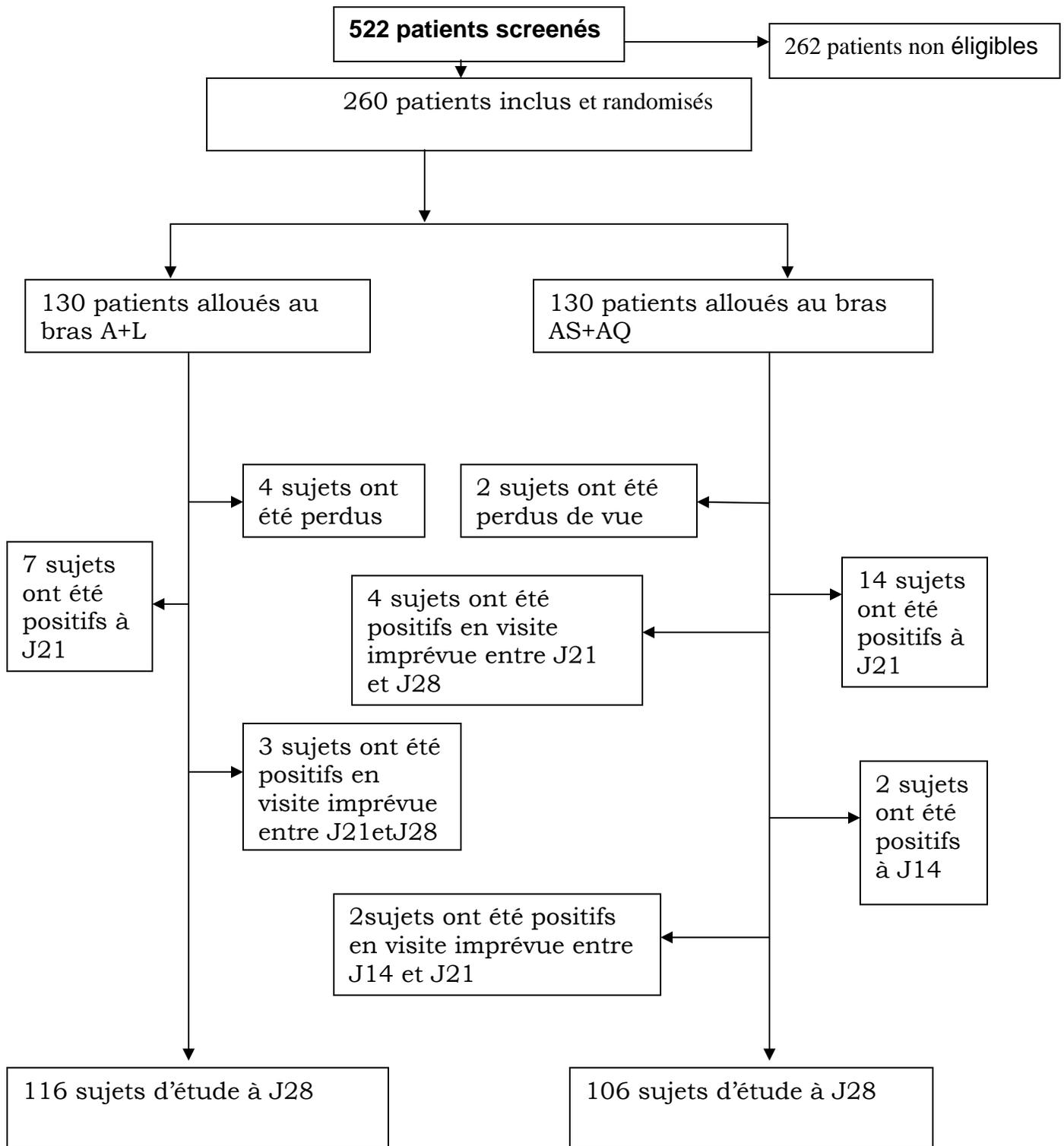


Fig3: Répartition des patients dans les deux groupes de traitement



Avant J14 dans le bras du Coartem[®], 4 sujets étaient exclus de l'étude pour perte de vue. Dans le bras de l'Arsucam[®] 2 sujets étaient exclus pour perte de vue. De J14 à J21 dans le bras de l'Arsucam[®], 18 sujets étaient exclus pour goutte épaisse positive. Dans le bras du Coartem[®], 7 sujets étaient exclus pour goutte épaisse positive.

De J21 à J28, dans le bras du Coartem[®], 3 sujets étaient exclus pour goutte épaisse positive. Dans le bras de l'Arsucam[®], 4 sujets étaient exclus pour goutte épaisse positive.

Ainsi dans le bras du Coartem[®] 116 sujets étaient arrivés au terme de leur suivi, dans le bras de l'Arsucam[®] ils étaient 106. Il n'y avait cependant pas de différence statistiquement significative entre les deux bras : $p = 0,14$, $\chi^2 = 2,21$

5.2. Etude de la clairance parasitaire et de la clairance thermique

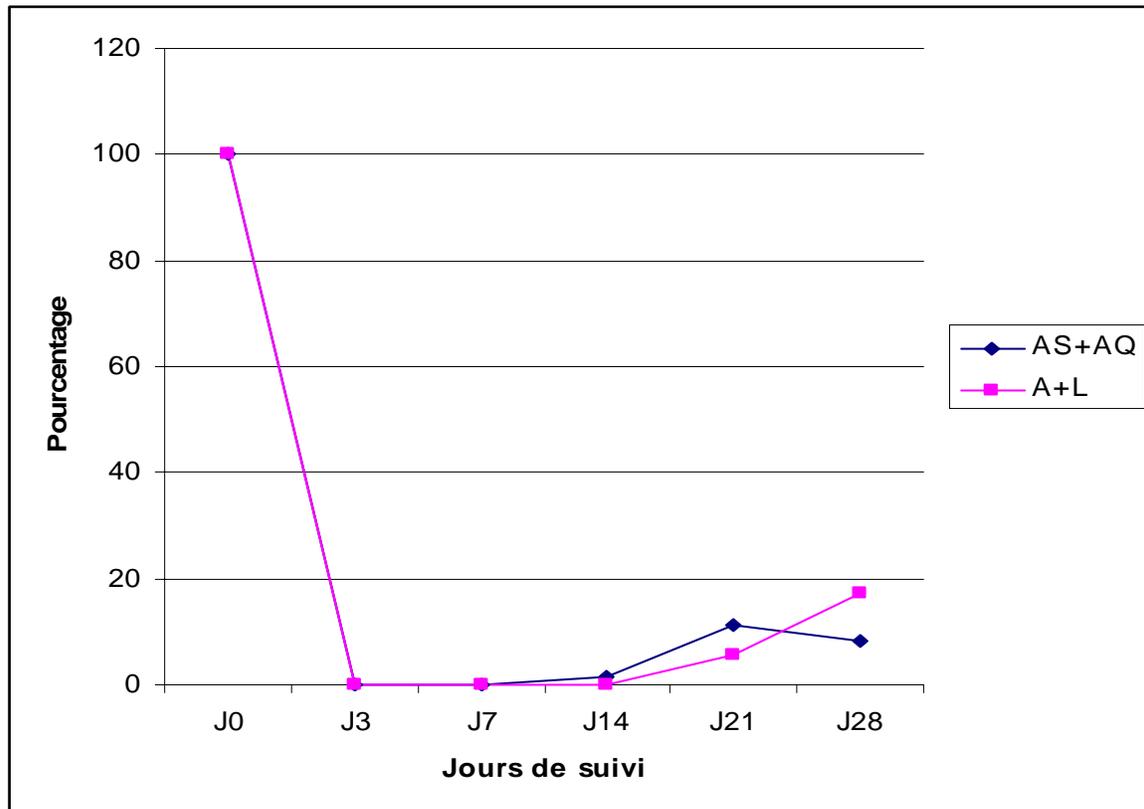


Figure 3: Evolution de la clairance parasitaire A+L comparée à AS+AQ

Quelque soit les jours, il n'y avait pas de différence significative de la clairance parasitaire dans les deux bras de traitement ($P > 0,05$).

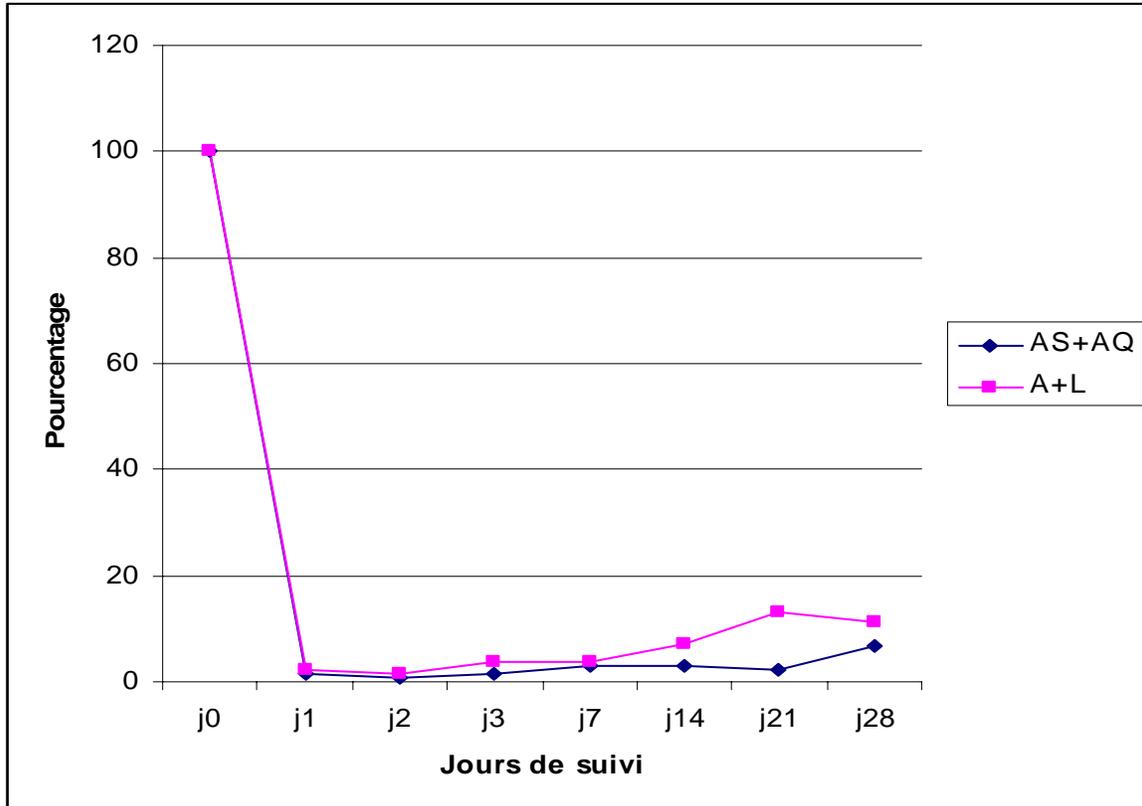


Figure 4: Evolution de la clairance thermique A+L comparée à AS+A
 A J21, le bras AS + AQ (2,4%) a été plus efficace par rapport au bras A + L (13,2%) nous avons donc observé une différence statistiquement significative dans les deux bras ($P = 510^{-3}$).
 Les autres jours étaient comparables entre eux pour les deux bras ($P > 0,05$).

5.3. Evolution de gamétocytemie

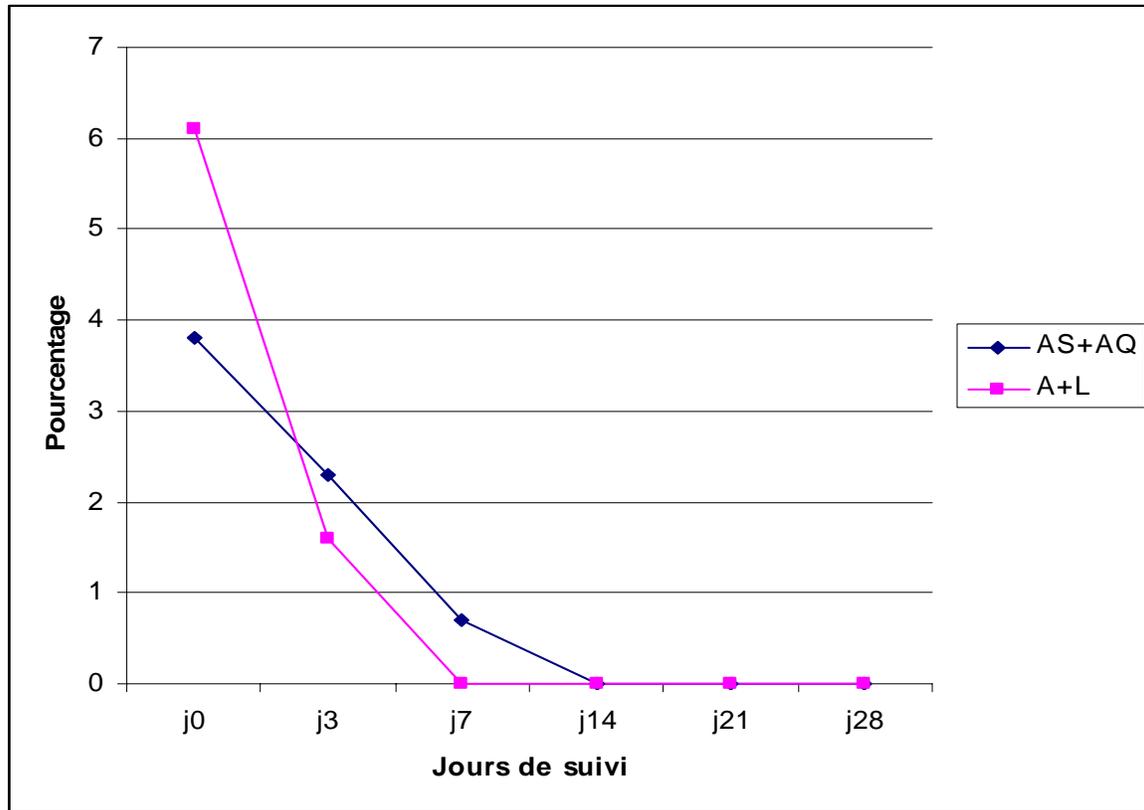


Figure 5: Evolution de la gamétocytemie dans les bras A+L et AS+AQ

Les taux de portage de gamétocytes étaient statistiquement comparables dans les deux bras pour l'ensemble des jours de suivi ($P > 0,05$). Après jour 7, aucun sujet ne portait de gamétocytes dans les 2 bras.

5.4. Evolution de l'anémie

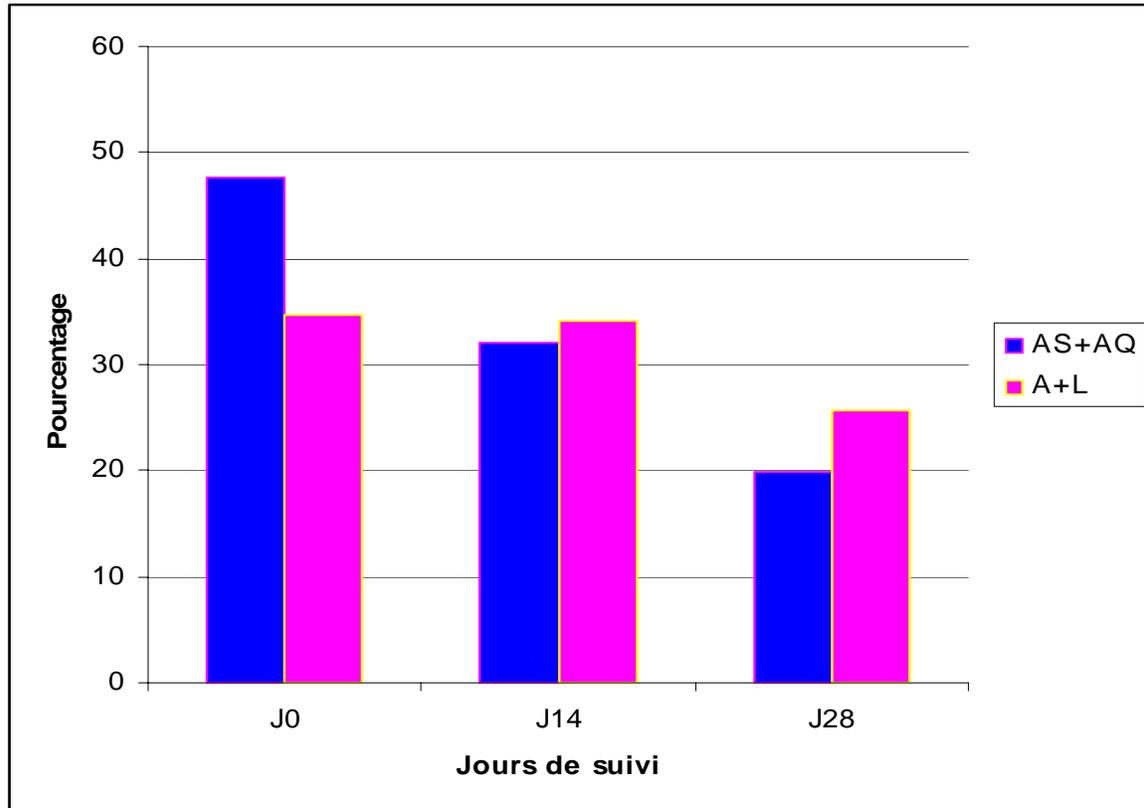


Figure 6: Evolution de l'anémie dans le bras A+L et AS+AQ

A J0, le bras AS+AQ (47%) était plus atteint par rapport au bras A+L (34,6). Il y avait donc une différence statistiquement significative pour les deux bras ($P < 0,05$) ; par contre de J14 à J28 les deux bras étaient comparables ($P > 0,05$).

5.5. Evolution de la splénomégalie

Tableau II: Niveau de la splénomégalie au cours du traitement dans les deux groupes

TTT	J0		J3		J7		J14		J21		J28	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
AQ + AS	20	(15,4)	7	(5,4)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
A+L	16	(12,3)	4	(3,1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
p	0,47		0,38	

Le niveau de la splénomégalie était comparable dans les deux bras pour l'ensemble des jours de suivi ($P > 0,05$).

5.6. Evaluation de la réponse thérapeutique

5.6. a -Réponses thérapeutiques globales :

Le protocole de suivi de 28 jours de l’OMS, 2003 a été utilisé pour l’évaluation de l’efficacité thérapeutique:

Réponses cliniques et parasitologiques à J14 :

Tableau III: Evaluation des réponses parasito-cliniques à J14 :

	ETP		ECT		EPT		RCPA	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
AQ + AS	0	(0)	1	(0,8)	1	(0,8)	126	(98,4)
A + L	0	(0)	0	(0)	0	(0)	126	(100)
p							0,47	

Les deux bras étaient comparable statistiquement pour l’ensemble des variable ($p > 0,05$).

Tableau IV: Réponse clinique et parasitologique Adéquate au jour 28 selon le protocole de l’OMS 2003 avant PCR

	ETP	ECT	EPT	RCPA	TOTAL
	(%)	(%)	(%)	(%)	
AQ +AS	0	4,7	3,8	91,5	106
A + L	0	7,7	9,5	82,8	116
P	.	0,35	0,09	0,05	222

Il n’y avait aucun cas d’ETP. Pour l’ECT, l’EPT, les deux bras étaient comparables avec $p > 0,05$. Au niveau de la RCPA avant PCR, la différence était significative dans les deux bras : AS+AQ (91,5%) contre A+L (82,8%) avec $p = 0,05$.

Tableau V: Réponse clinique et parasitologique Adéquate au jour 28 selon le protocole de l’OMS 2003 après correction à la PCR des cas de réinfection.

	Réinfection (%)	Correction RCPA (%)	Total
AQ + AS	8,4	99,9	106
A + L	12,6	95,4	116
p	0.28	0.08	222

A J28 les taux de réinfection étaient respectivement de 8,4% et de 12,6% dans les bras de AS+AQ et de A+L. Les deux bras étaient comparables avec $p= 0,28$

Les deux bras étaient comparables au niveau de la RCPA corrigée [AS+AQ (99,9%) et A+L (95,4), $p=0,08$].

5.7. Incidence des effets indésirables:

Tableau VI: Incidence d'évènements indésirables liés aux médicaments de l'étude

Effets secondaires	Amodiaquine artésunate	+ Arthéméter luméfantrine	+
Douleurs abdominales	4	3	
Vomissements	5	3	
Céphalées	3	2	
Asthénie	0	0	
Diarrhées	2	1	
Vertige	0	0	
Convulsion	0	0	
Prurits	0	0	
Signes Respiratoires	5	4	

L'incidence d'évènements indésirables évalués était statistiquement comparable entre les deux bras de notre étude ($P > 0,05$).

VI- DISCUSSION:

1. Méthodologie:

Il s'agissait d'un essai clinique ouvert et randomisé, comparant l'efficacité de l'AS+AQ et A+L.

L'étude a porté sur 260 sujets volontaires, repartis en 130 sujets par bras de traitement. Les enfants âgés de 6 mois à 10 ans résidant à Faladiè constituaient la population cible.

Le choix de Faladiè relève de l'endémicité intense du paludisme dans cette localité et le capital de confiance énorme que le DEAP a acquis au près de la population de cette localité. Aussi des études similaires ont été effectuées sur ce site. La transmission palustre est saisonnière à Faladiè de juin à décembre. Cette étude nous a permis d'adopter le protocole de suivi de 28 jours de l'OMS. Il est mieux indiqué pour surveiller les répartitions tardives de la parasitémie et ou des manifestations cliniques. L'administration des médicaments au centre de santé était effectuée afin d'assurer une meilleure adhérence au traitement.

Les études sur les combinaisons à base de dérivés d'artémisinine effectuées au Mali respectivement [18] en 2002 [41] en 2005, au Kenya, Sénégal, Gabon en 1999-2000 [16], en Gambie en 1996 [15] ont toutes utilisé le protocole de 28 jours de l'OMS. Toutes ces études étaient randomisées.

2. Clairances parasitaires:

Les clairances parasitaires étaient comparables dans les bras thérapeutiques ($P > 0,05$).

Au 3^{ème} jour toutes les gouttes épaisses étaient négatives. L'élimination rapide de la parasitémie pourrait s'expliquer par la rapidité d'action des dérivés de l'artémisinine.

Au jour 7 du traitement toutes les gouttes étaient devenues négatives.

Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude menée sur le Coarinate® et le Coartem®, Coartem® et SMP/AQ au Mali [30,41] où toutes les gouttes étaient négatives au jour 3.

Nos résultats sont comparables à ceux observés dans l'étude de combinaison à base d'artémisinine à Bancoumana avec AS+AQ et AS+SP [18], au Kenya, Sénégal, Gabon avec AS+AQ [16], en Gambie A+L [15]. Les parasites étaient tous éliminés au bout de 72 heures. Egalement dans le bassin d'Amazonie au Pérou [57] en 2000, la totalité des gouttes épaisses étaient négatives au bout de 72 heures avec l'association de l'artésunate à la méfloquine.

3. Clairance de la fièvre:

Le nombre de sujets fébriles 72 heures après l'administration des médicaments étaient comparables dans les deux bras de traitement (P=0,25).

A J21 nous avons observé une différence statistiquement significative dans les bras de traitement (P=510⁻³).

Au 2^{ème} et 3^{ème} jour le nombre de sujets apyrétiques atteignaient près que 100% dans les deux bras. Il faut noter que les dérivés de l'artémisinine étaient connus pour leurs propriétés antipyrétiques depuis des centaines d'années en Asie [14]. Les résultats de notre étude sont proches de ceux d'Irian Jaya où 100% des sujets étaient apyrétiques au 2^{ème} jour dans le bras AS+SP [58].

Dans une étude multicentrique menée au Kenya, Gabon, Sénégal, les taux de sujets apyrétiques dans le bras AS+AQ étaient comparables dans ceux de notre étude à J1: les valeurs respectives étaient 96%, 97%, 94% contre 98,5% (pour AS+AQ) et 97,7% (pour A+L) [16].

En Mayotte une étude menée sur un échantillon plus petit en 2002 [59] a trouvé 100% de sujets apyrétiques avec A+L au bout de 48 heures.

En 1996 avec A+L en Gambie, ces chiffres étaient plus bas avec seulement 20,8% à J1, 86,3% à J2. Le taux de parasitémie moyenne

élevé lors de cette étude par rapport à celui de notre pourrait justifier ces résultats [15].

Au Mali une étude menée sur un échantillon plus grand en 2005 [30] que le nôtre a trouvé 77,6% de sujets apyrétiques avec AS+SMP au bout de 48 heures. Nos résultats sont comparables également à ceux l'étude de Sotuba et Kambila dans le bras SMP/AQ à J1 : les valeurs respectives étaient 96,4% (pour SMP/AQ) contre 98,5% (pour AS+AQ) et 97,7% (pour A+L) [41].

4. Gamétocytémie:

Dans les bras thérapeutiques les taux de portages de gamétocytes ont considérablement régressés au cours du suivi. De J7 à J28 une élimination complète des gamétocytes était observée chez les sujets pour le bras A+L de J14 à J28 pour le bras AS+AQ.

Les différences constatées entre les deux bras n'étaient pas statistiquement significatives ($P > 0.05$) lors des différents jours de suivi. Nos résultats sont comparables à l'étude de Bancoumana au Mali en 2002 [18] pour le bras AS+AQ à J0 (4% contre 7%) et à Sotuba en 2005 [30] de J0 et J28 pour le bras A+L (6,1% contre 3,96%, 0% contre 0%).

5. Evolution de la splénomégalie:

Nous avons constaté une régression comparable des splénomégalies dans les deux bras : 15,4% pour AS+AQ et 12,3% pour A+L le jour d'inclusion et 0% pour les deux bras au 28^{ème} jour, il n'y avait pas de différence significative entre les bras (à J0 $P = 0,47$).

Ces résultats sont comparables à l'étude de Bancoumana au Mali en 2002 pour le bras AS+AQ [18].

6. Valeurs hématologiques:

La réduction des taux d'anémie de J0, J14 à J28 était significative dans le bras AS+AQ (de 47,7%, 32% à 19,7%, $P= 310^{-5}$), tandis qu'elle ne l'était pas dans le bras A+L (34,6%, 34,1% à 25,6% $p= 0.26$).

Les études menées à Bancoumana, Sotuba et en Irian Jaya avaient toutes un effet décroissant sur les taux d'anémie **[18, 30,58]**.

7. Efficacité thérapeutique:

L'analyse avant PCR au jour 28, utilisant le guide de l'OMS 2003 montre un résultat comparable au niveau de l'ECT entre AS+AQ et A+L, respectivement 4,7% et 7,7% avec $P=0,35$. Une différence statistiquement significative entre AS+AQ et A+L [91,5% (n=106) vs 82,8% (n=116) ; $P=0,05$] **[Tableau IV]** et après correction nos deux bras étaient comparables (99,9% vs 95,4% respectivement ; $p=0,08$ **[Tableau V]**), le taux de réinfection au jour 28 était comparable dans les deux bras (AS+AQ et A+L), respectivement 8,4% vs 12,6% avec $P=0,28$.

Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude de Bancoumana où 100% de réponses satisfaisantes étaient observées avec les combinaisons à base d'artésunate à J28 (AS+AQ, AS+SP).

Nos résultats sont également comparables à ceux de l'étude AS+SMP vs A+L au Mali où à J28 les taux d'efficacité étaient respectivement 100% et 99% et ceux de l'étude SMP/AQ et A/L ou à J28 les taux d'efficacité étaient 97,2% et 98,2%.

L'étude multicentrique au Kenya et au Gabon avec AS+AQ a trouvé des réponses thérapeutiques moins élevées même après correction des cas de réinfection. Les taux respectifs étaient 80% et 90% à J28. Une résistance de *P falciparum* à l'amodiaquine dans ces pays pourrait expliquer ces résultats.

8. Effets adverses et tolérance thérapeutique:

Une bonne tolérance thérapeutique était observée, aucun évènement adverse grave n'a été enregistré au cours de l'étude.

Cependant de J1 à J7, des symptômes bénins avaient été notés, ils étaient soit apparus après la prise médicamenteuse, soit exacerbés après le traitement. Ils constituaient donc des effets secondaires possibles liés aux produits, mais pouvaient aussi être lié à la symptomatologie du paludisme. Leurs taux étaient comparables dans les deux bras.

En fréquence les vomissements et les signes respiratoires (toux) occupaient la première position. Les autres symptômes qui suivaient dans cet ordre : les douleurs abdominales, les céphalées et les diarrhées. Ces différents signes s'étaient considérablement améliorés dans les deux bras avant la fin de chaque suivi.

9. Réinfection parasitaire:

L'analyse de MSP1, MSP2, CA1 était effectuée en vue de différencier les recrudescences des réinfections.

Les résultats au 14^{ème} jour ont trouvé un taux de réinfection de 1,5% dans le bras AS+AQ. Aucun cas n'était décelé dans le bras A+L.

A J28 également le taux de réinfection était comparable dans les deux bras (AS+AQ et A+L), respectivement 8,4% contre 12,6% avec $P=0,28$.

Nos résultats sont comparables à ceux de Sotuba en 2005 dans le bras du Coartem[®] avec 9,34%. Nos résultats sont également comparables à ceux de Sotuba et de Kambila en 2007.

Dans l'étude en Irian Jaya, 2 cas de réinfection étaient observés dont l'un à J14 et l'autre à J28. Ces taux sont plus faibles que ceux de notre étude. Cette différence pourrait expliquer que le niveau de transmission palustre est plus faible dans ce pays.

VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS:

Conclusion:

Au terme de l'étude, les résultats ont montré une efficacité parasitologique et clinique comparable dans les deux bras thérapeutiques.

Les clairances parasitaire et thermique, l'évolution de la gamétocytémie, de la splénomégalie et la tolérance thérapeutique étaient comparables dans les deux bras. Quant à la réduction des cas d'anémie, elle était comparable dans les deux bras à J14 et à J28 mais il y'avait une différence statistiquement significative à J0. Les taux de réinfection étaient comparables dans les deux bras à J14 et à J28.

Les résultats étaient encourageants, les sujets ont bénéficié d'une récupération clinique et biologique rapide probablement favorisée par la présence des dérivés d'artémisinine.

L'élimination de la gamétocytémie (facteur très influant dans la transmission du paludisme) était progressive et complète à J 28.

Quand à l'observance du traitement, elle pourrait être influencée par la présentation du médicament et par la posologie. Sur ce plan Arsucam® pourrait présenter un grand avantage en regard de la simplicité de sa posologie (une prise par jour) par rapport au Coartem® (2 prises par jour). On peut dire que la nature de combinaison fixe et la disponibilité de suspensions pédiatriques du Coartem® et de l'Arsucam® dans un futur proche pourrait constituer un atout dans l'adhérence du traitement.

Recommandations:

Aux chercheurs

- Evaluer l'adhérence au traitement par les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.
- Etendre les essais de combinaisons à base d'artémisinine à d'autres régions surtout dans les zones où la résistance à la chloroquine et à la Sulfadoxine-pyriméthamine est plus élevée.

Aux autorités sanitaires et au PNL

- Rendre accessible les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine quelque soit le niveau socio-économique des couches exposées.
- Sensibiliser les populations sur la gravité d'une évolution croissante de la pharmacorésistance, et promouvoir ainsi la lutte contre l'usage anarchique des médicaments à visée antipaludique.

Aux prescripteurs

- Préférer la prescription des combinaisons thérapeutiques efficaces et tolérées par rapport au traitement par monothérapie chaque fois que les conditions le permettent.

VIII-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. **OMS**, série de rapport technique 892, 20^{ème} rapport, *Genève* **2002**.
2. **OMS**, rapport sur le paludisme en Afrique, **2003**.
3. **MURPHY S C, BREMAN JG**. Gaps in the childhood malaria burden in Africa: Cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycaemia, and complications of pregnancy.
Am J Trop Med and Hyg **2001**; 64:57-67.
4. WWW.impact-malaria.com
5. **HAÏDARA A**. Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne à l'hôpital national du point-G.
Thèse, Med, Bamako, 1989 ; 19.
6. Annuaire statistique sanitaire du système local d'information (SLIS) **2002** ; *DNS (direction national de la santé), Mali*.
7. **STEPHANE RANQUE, BELCO POUDIOUGOU, ABDOULAYE TRAORE, MODIBO KEITA, ABOUBACAR A. OUMAR, INNOCENT SAFEUKUI, SANDRINE MARQUET, SANDRINE CABANTOUS, MAHAMADOU DIAKITE, DAOUDA MINTHA, MAHAMADOU B. CISSE, MAROUF M. KEITA, ALAIN J. DESSEIN, AND OGOBARA K. DOUMBO**. Life-Threatening Malaria in African children a Prospective Study in a Mesoendemic Urban Setting
The Pediatric Infectious Disease Journal. Volume 28, Number2, February 2008.

8. TRAORE JF, PISON G, PREZIOSI MP, et al. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C R Acad Sci III* **1998**; 321: 689-97.

9. CAMARA F. Evolution de la chimiorésistance des souches maliennes de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines de 1985 à 1991. *Thèse, Med, Bamako, 1991* ; 41.

10. SOGOBA M. Paludisme : Epidémiologie, chloroquino-résistance et étude de la réinfection après traitement au Fansidar® dans deux zones d'endémicité différentes au Mali. *Thèse, Med, Bamako, 1999* ; 67.

11. TEKETE M. Sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans deux villages de la savane malienne : Kollé et Bancoumana. *Thèse, Pharm, Bamako, 2002* ; 9.

12. TRAORE K. Impact d'une cure de sulfadoxine-pyriméthamine sur l'incidence du paludisme et chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* à la sulfadoxine-pyriméthamine. *Thèse, Med, Bamako, 2002* ; 86.

13. FOFANA B. Efficacité de la sulfadoxine-pyriméthamine sur *Plasmodium falciparum* et prévalence des mutations ponctuelles des gènes dhfr et dhps à Kollé. *Thèse, Med, Bamako, 2002* ; 102.

14. L DELHAES, E FREALLE, E DUTOIT, D CAMUS. Riamet: un nouvel antipaludique pour le traitement curatif du paludisme. *Med Trop* **2002** ; 62 :458.

15. VON SEIDLEIN L, JAWARA M, COLEMAN R, DOHERTY T, WALRAVEN G, TARGETT G. Parasitémie et gamétocyttémie après traitement à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine, à l'association artesunate+SP chez les enfants atteints d'accès palustre simple en Gambie.

Trop Med Int Health **2001** ; 6 :92-8

16. M ADJUIK, P AGNAMEY, A BABIKER, S BORRMANN, P BRASSEUR, M CISSE, F COBELENS, S DIALLO, J F FAUCHER, P GARNER, S GIKUNDA, P G KREMSNER, S KRISHNA, B LELL, M LOOLPAPIT, P-B MATSIEGUI, M A MISSINOU, J MWANZA, F NTOUMI, P OLLIARO, P REZBACH, E SOME, W R J TAYLOR. Essai randomisé multicentrique de la combinaison amodiaquine+artésunate comparé à l'amodiaquine chez les enfants en Afrique.

Lancet **2002** ; 359 : 1365-72

17. M DANIS. Avancées thérapeutiques contre le paludisme en 2003.
Med trop **2003** ; 63 :267.

18. FOFANA M. Efficacité comparée de la chloroquine et des combinaisons thérapeutiques artésunate+chloroquine, amodiaquine+artésunate et artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement du paludisme simple en zone d'endémie au Mali.

Thèse, Pharm, Bamako, **2003** ; 45.

19. MARTIN DANIS, JEAN MOUCHET. Paludisme, UREF.

Edition Marketing (Ellipses) **1991**.

20. LOUIS H. MILLER AND BRIAN GREENWOOD. Malaria-a Shadow over Africa.

- 21. WARRELL DA.** Pathophysiologie du paludisme grave.
Cahier de santé 1993 ; (3). 276-279.
- 22. LONGWORTH D L.** Drug-resistant malaria in childhood travelers.
Antimicrobial resistant in pediatrics 1995; 42: 649-664.
- 23. BOUCHAUD O, LE BRAS J, REGNIER B, SAIMOT G, VILDE J L, YENI P.** Paludisme: dans Médicaments anti-infectieux de Carbon C.1^{ère} édition.
Paris : Flammarion Medecine-Sciences, 1995 ; 506 p.
- 24. BRYSKIER AJ, LABRO MT.** Paludisme et médicament.
Arnette 1998.
- 25. P AMBROISE-THOMAS.** Traitement du paludisme : prévenir les résistances par les associations d'antipaludiques.
Med Trop 2000; 60: 219-222.
- 26. N J WHITE, P OLLIARO.** Artemisinin and derivatives in the treatment of uncomplicated malaria.
Med Trop 1998; 58:54S-56S.
- 27.** Rapport d'une consultation technique de l'OMS, 4-5 Avril **2001** ? Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques.
- 28.** The use of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs: report of a joint CTD/DMP/TDR informal consultation. Geneva, **World Health Organisation, 1998 WHO/MAL/ 98. 1086.**

29. WHO Informal Consultation on the neurological investigations required for patients treated with artemisinin compounds and derivatives. Geneva, World Health Organisation, **1998**.

30. TRAORE A A. Evolution de l'efficacité de deux combinaisons à base d'artémisinine dans le traitement du paludisme simple : Co-artinate® vs Coartem® dans une zone périurbaine (Sotuba).
Thèse, Med **2005**; Bamako; 05 M 216.

31. OLLIARO P. et al. Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria, *Lancet* **1996**; 348: 1196-1201.

32. BRASSEUR P. et al. Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in west and central Africa. *Transaction of the Royal Society of Trop Med and hyg* **1999**; 93:645-650.

33. NEFTEL KA. et al. Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage.
Brit Med J **1986**; 292: 721-723.

34. ROVIEUX B. et al. Amodiaquine induced agranulocytosis.
British Journal of haematology, **1989**; 71:7-11.

35. PHILIPS-HOWARDS PA, WEST LJ. Serious adverse drug reactions to pyrimethamine-sulfadoxine, pyrimethamine-dapsone and to amodiaquine in Britain.
Journal of the royal society of medicine, **1990**; 83: 82-85.

36. LOOAREESUWAN S. et al. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand.

Am J Trop Med and Hyg **1996**; 54:62-66.

37. LOOAREESUWAN S. et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand.

Am J Trop Med and Hyg **1999**; 60: 526-532.

38. LOOAREESUWAN S ET AL. MALARONE® (atovaquone and proguanil hydrochloride): a review of its clinical development for treatment of malaria. Malarone Clinical Trials Study Group.

American journal of Tropical Medicine and Hygiene, **1999**; 60:533-541.

39. MARRA F, SALZMAN JR, ENSOM MHH. Atovaquone-proguanil for prophylaxis and treatment of malaria.

Annals of Pharmacotherapy, **2003**; 37:1266-1275.

40. POVINELLI L ET AL. *Plasmodium vivax* malaria in spite of atovaquone/proguanil (Malarone®) prophylaxis.

Journal of Travel Medicine, **2003** ; 10:353-355.

41. KANTE O. Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association :Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine vs Artheméter/Luméfántrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* au Mali (Sotuba, Kambila).

Thèse, Pharm, Bamako, **2007** ; 12.

42. WHO/CDC/RBM/2001.35

43. WWW.dafra.be/fr/products.php?id=68

44. WWW.novartis.com

45. **OMS**, Fiches modèles OMS d'information a l'usage des prescripteurs : Médicaments utilisés en parasitologie-Deuxième édition. **1997** ; 160.

46. <http://medecinetropicale.free.fr/cours/letinfo1.html>

47. **LEONARDO BASCO, P RINGWALD**. Chimiorésistance du paludisme: problèmes de la définition et de l'approche technique. *Cahier d'études et de recherches francophones/ Santé. N°10, vol 1, 47-50, Janvier-Février 2000* ; *Notes méthodologiques*.

48. **COULIBALY Y**. Epidémiologie du paludisme en milieu périurbain de Bamako et essai d'une stratégie de lutte basée sur l'utilisation des supports imprégnés de perméthrine et le traitement systematique des cas fébriles.

Thèse, Med, Bamako, 1996 ; 51.

49. **TRAVERSE. P. MDE. , JAEGER.G. , COQUELET.ML and AL:**

Contribution à l'étude de la répartition des hémoglobinoses chez les africains et les malgaches.

Sem. Hosp. Paris, 1969; 45-(22)1540-1446

50. **GINSBURG.H**. Effet of calcium antagonists on malaria succceptibility to chloroquine.

Parasitology today, 1989 ; *Bamako, N°19*

51. KOURIBA B. Epidémiologie de la chloroquino-résistance au Mali ; intérêt d'un test rapide de détection des souches chloroquino-résistantes de Pf par l'utilisation de l'hydrogène (³H) et la vérapamil.

Thèse, Pharm, Bamako, 1992 ; 20.

52. YATTARA.O. Evaluation de la sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine, connaissances et attitudes pratiques des femmes sur le paludisme à Faladiè (cercle de Kati).

Thèse : Méd : Bamako, 2005 ; 81P. ; 85

53. XIIème COURS SUPERIEURS D'EPIDEMIOLOGIE/BKO.

La chimioprophylaxie, la chimiosensibilité et l'anémie palustre chez les enfants de 0-9 ans à faladiè cercle de Kati. *Novembre 2000.*

54. XIIIème CSE/BAMAKO. Indicateurs paludométriques et evaluation du niveau de la chloroquino-résistance à Faladiè : *Décembre 2002.*

55. TRAPE J.E ET AL. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality;C.R Acad. Paris.

Sciences de la vie/Life sciences 1998; 321(8): 689-697

56. FRIEDMAN LAWRENCE M, FURBERG CURT D, DEMETS DAVID L. Fundamentals of Clinical Trials.

Third Edition. New York: Springer-Verlag, 1998; 361p.

57. World Health Organisation. Monitoring Antimalarial Drug Resistance. *Report of WHO consultation Geneva, Switzerland 3-5 December 2001.*

58. EMILIANA TJITRA, SRI SUPRIANTO, BART J CURRIE, S MORRIS, JOCELYN R SAUNDERS, and NICHOLAS M ANSTEY.

Therapy of uncomplicated *falciparum* malaria: a randomized trial comparing artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine versus sulfadoxine-pyrimethamine alone in Irian Jaya, Indonesia.

Am J Trop Med and Hyg **2001**; 65: 309-317.

59. TALL A, RAHARIMALALA LA, LEPERE JF, RECEVEUR MC, BAUR F, RABARIJAONA LP, RANDRIANARIVELOJOSIA M, MACARRY A, ROUSSIN C, ROUSSIN JM, ROBERT V, ARIEY F. Efficacy of arthemeter-lumefantrine treatment in patients with acute uncomplicated *falciparum* malaria in Mayotte, a French collectivity of the Comoros Archipelago.

60. DJIMDE A, FOFANA B, SAGARA I, SIDIBE B, TOURE S, DEMBELE D, DAMA S, OUOLOGUEM D, DICKO A, AND DOUMBO O K.

Efficacy, Safety, and Selection of Molecular Markers of Drug Resistance by Two ACTs in Mali

Am. J. Trop. Med. Hyg., 78 (3), **2008**; pp. 455-461

61. CHRISTELLE NDONG SDONG. Place de la sulfadoxine-pyrimethamine dans la politique de lutte contre le paludisme au Gabon et au Mali. *Thèse : Méd : Bamako*, **2005** ; 81P; 85

Thèse : Méd : Bamako, **2007** ; 8.

IX-FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Guindo
Prénom : Drissa
Nationalité : Malienne

Titre de la thèse: *Comparaison de deux schémas de traitement à base d'artémisinine : Arthéméter+Luméfantrine et Artésunate+Amodiaquine dans la prise en charge du paludisme simple chez l'enfant à Faladiè (cercle de Kati).*

Année universitaire : 2007-2008
Ville de soutenance : Bamako
Pays d'origine : Mali
Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS) de Bamako
Secteur d'intérêt : Santé publique, parasitose (paludisme)

RESUME :

Nous avons mené une étude ouverte randomisée, qui comparait l'efficacité thérapeutique et la tolérance de deux combinaisons à base d'artémisinine : Arthéméter+Luméfantrine vs Artésunate+Amodiaquine, chez les sujets de 6 mois à 10 ans atteints de paludisme simple à *P. falciparum*.

Le protocole actuel de 28 jours de l'OMS a été utilisé pour le suivi.

L'essai a lieu à Faladiè qui est situé dans la zone de savane sud soudanienne du Mali. Les résistances à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine y sont respectivement élevées et faibles.

Nous avons constaté que la clairance parasitaire, l'évolution de la gamétocytémie, l'évolution de la splénomégalie, la tolérance

thérapeutique étaient comparables dans les deux bras. A J28 la gamétocytémie était nulle, à J3 la clairance parasitaire était à 100%.

Les deux médicaments présentaient des réponses cliniques et parasitologiques adéquates (RCPA) comparables à J14: 98,4% dans le bras AS+AQ contre 100% dans le bras A+L à J14, mais à J28 après correction des cas de réinfections nos deux bras étaient également comparables au niveau des réponses cliniques et parasitologiques adéquates : 99,9% dans le bras AS+AQ contre 95,4% dans le bras A+L à J28 (p=0,08).

La clairance de la fièvre était comparable dans les deux bras sauf à J21, il y'avait une différence statistiquement significative (p=0,005). La réduction des cas d'anémie était significative dans les deux bras.

Ces combinaisons à base d'artémisinine étaient très efficaces contre *P. falciparum* et bien tolérées.

Mots clés: Paludisme, dérivés de l'artémisinine, combinaison thérapeutique, efficacité thérapeutique, tolérance, clairances.

X- Annexe:

Posologie de Arsucam® (Artésunate plus Amodiaquine) 3 doses (en 3 jours) pour le traitement de paludisme simple

-Enfant de moins de 1 an (<10kg) : 25mg d'Artésunate (demi comprimé) + 76,5mg d'Amodiaquine (demi comprimé) par jour pendant trois jours

- 1 an à 7 ans (10 à 20kg) : 50mg d'Artésunate (1 comprimé) + 153mg d'Amodiaquine (1 comprimé) par jour pendant trois jours

- 7 ans à 13 ans (21 à 40kg) : 100mg d'Artésunate (2 comprimés) + 356mg d'Amodiaquine (2 comprimés) par jour pendant trois jours

UNIVERSITE DE BAMAKO

REPUBLIQUE DU MALI

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

Un Peuple-Un But-Une Foi

**DEPARTEMENT D'EPIDEMIOLOGIE DES AFFECTIONS PARASITAIRES
(DEAP)**

**MALARIA RESEARCH AND TRAINING CENTER
BP 1805 Bamako, Tél 222-81-09**

Document d'assentiment éclairé pour sujets âgés de 6 mois - 10 ans

**Titre: Comparaison de deux schémas de traitement à base
d'artémisinine : Arthéméter + Luméfantrine (Coartem[®], Riamet[®]) et
Artésunate + Amodiaquine (Arsucam[®]) dans la prise en charge du
paludisme simple chez l'enfant au Mali**

Site d'étude: Faladiè

Nom du volontaire : _____

Prénom &

Nom

Numéro d'identification: _____ Age _____ (année)

Adulte consentant: _____

Prénom & Nom

Le « Malaria Research and Training Center » du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako invite votre enfant à participer à une étude sur l'efficacité de deux antipaludiques.

C'est une étude où environ 260 patients seront recrutés.

Nous voudrions savoir l'efficacité **arthéméter + luméfantrine et artésunate + amodiaquine** dans le traitement du paludisme simple au Mali dans le but d'éviter l'émergence de souches résistantes de *P. falciparum* à Faladiè. Pour ce faire, votre enfant recevra l'un des deux produits et sera suivi pour vérifier la guérison complète de son paludisme. Les médicaments utilisés dans cette étude sont des antipaludiques connus et acceptés par le PNLP et le Ministère de la santé de notre pays. Ils ont été testés et validés pour l'usage public.

Les études antérieures à travers le monde ont prouvé que ces médicaments sont bien tolérés. Cependant comme tout médicament, ces médicaments ont aussi des effets secondaires le plus souvent bénins. Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, perte d'appétit, sensations de vertige, maux de tête, insomnies, fatigue et faiblesse générale. Plus rarement, des démangeaisons et même des éruptions cutanées graves peuvent survenir comme presque avec tous les médicaments. Toute information complémentaire sur l'efficacité (ou les effets indésirables) obtenue sur ces produits au cours de l'étude vous sera communiquée.

Tous les effets indésirables intervenant au cours de l'étude seront traités selon les standards en vigueur au Mali.

Si vous êtes d'accord que votre enfant participe à l'étude, en plus de la visite d'aujourd'hui, vous serez invité à l'amener encore 6 fois au dispensaire de Faladiè pour vérifier l'efficacité du traitement reçu (jour : 1, 2, 7, 14, 21, 28). C'est très important que vous ameniez votre enfant aux différentes visites. Si vous ne pouvez pas amener votre enfant aux visites, veuillez nous le faire savoir maintenant. A chaque visite incluant celle d'aujourd'hui, votre enfant sera

examiné par un médecin, nous ferons une piqûre au niveau du doigt pour prélever quelques gouttes de sang pour analyser les parasites du paludisme. La même piqûre va servir à faire des gouttes de sang sur du papier buvard qui sera utilisé pour la biologie moléculaire.

La piqûre du doigt ne cause en général aucun problème en dehors de la douleur légère occasionnée lors de la piqûre. La survenue d'évanouissement reste très rare. Dans de très rares cas, une ecchymose ou une infection du doigt peut se produire. Pour minimiser le risque de cette lésion, le doigt de votre enfant sera nettoyé à l'alcool avant la piqûre et un matériel stérile à usage unique sera utilisé à chaque piqûre.

La participation de votre enfant à cette étude est entièrement volontaire. Si vous ne voulez pas qu'il participe à cette étude, il recevra un traitement dans le dispensaire comme d'habitude indépendamment de cette étude. La participation de votre enfant à cette étude n'entraînera pas de coût financier pour vous ou pour votre famille. Vous pouvez retirer votre enfant de l'étude à tout moment sans qu'il perde le bénéfice.

Les bénéfices que votre enfant tirera de cette étude sont entre autres : le suivi rapproché de la maladie et le traitement gratuit. Si le traitement utilisé dans cette étude ne guérissait pas son paludisme, il recevra un autre traitement antipaludique recommandé par le Programme National de Lutte contre le Paludisme du Mali. Il y'aura toujours quelqu'un de l'équipe dans le dispensaire à n'importe quel moment de l'étude, par conséquent vous pouvez ramener votre enfant à tout moment en dehors des visites programmées si vous pensez qu'il souffre. En dehors de traitement gratuit de paludisme, des affections concomitantes survenues au cours de l'étude seront aussi traitées gratuitement selon les références du Mali. Vous ne recevrez pas de compensation en espèce ou en nature du fait de la participation de votre enfant à cette étude. En fin de suivi, vous serez informé par rapport au paludisme de votre enfant qui avait justifié son inclusion.

Les informations prises sur votre enfant seront gardées confidentiellement. Seuls l'investigateur principal et les personnes autorisées par lui auront accès à

ces informations. Le nom et les affiliations de votre enfant n'apparaîtront dans aucun rapport ou publication.

Avez vous des questions par rapport à cette étude?

Veillez nous poser des questions à tout moment que vous désirerez par rapport à cette étude. Si vous désirez parler aux membres de l'équipe de terrain, vous pouvez le faire à tout moment. Si vous désirez parler aux responsables de cette étude (Pr Ogobara Doumbo, Dr Mouctar Diallo), vous pouvez les contacter à l'adresse suivante: MRTC/ DEAP/ FMPOS, BP 1805 Bamako, Mali. Vous pouvez aussi leur téléphoner au numéro : 222-81-09 ou vous adresser au comité d'éthique de la FMPOS (Tel/Fax : 222-52-77/222-96-58) qui a déjà approuvé ce protocole.

Si vous avez bien compris l'étude et que vous êtes d'accord, nous allons vous demander de signer ou apposer l'empreinte digitale.

Nom du parent/tuteur
parent/tuteur Date

Signature/Empreinte digitale

Je confirme qu'en accord avec la réglementation en vigueur et les exigences légales, j'ai bien expliqué la nature, le but, les avantages et les risques associés de l'étude au parent/tuteur du patient identifié ci-dessus.

Signature de l'Investigateur Principal

Date

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !