MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

U.S.T.T.B

Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FMOS

Année universitaire 2018 - 2019

Thèse N° : ……..

TITRE

Essai clinique en phase2 d'une nouvelle Amino quinoléine (AQ-13) : efficacité comparée à Artéméther + Luméfantrine chez les mâles maliens adultes.

THESE

Présentée le / / 2019 devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
par :

M. Mahamane Mahalmadane

Pour obtenir le grade de docteur en médecine
(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président :	**Professeur IchakaMenta**
Examinateur :	**Professeur Ousmane KOITA**
Examinateur :	**Dr Moctar Coulibaly**
Co- directeur de thèse :	**Dr Aliou Sissako**
Directeur de thèse :	**Professeur Saharé Fongoro**

DEDICACE

A ma très chère mère

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leurs vies et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu le tout puissant ; te préserver ; et t'accorder santé ; longue vie et bonheur.

A la mémoire de mon père Mahalmadane Touré

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement, et le respect que j'ai pour vous

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation

A ma très chère épouse Hamsatou Maiga

Quand je t'ai connue, j'ai trouvé la femme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprise. Tes sacrifices, ton soutient morale et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements. Ce travail n'aurait vu le jour que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle

A mon très cher frère El hadji H Touré son épouse Sanou et les enfants

Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne suffissent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Mon ange gardien. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur de santé et de réussite.

A mon très cher oncle Mohamed Arby

Vous avez toujours été présent pour les bons conseils votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours. Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts

A mon très cher frère Bocar Touré

Mon très cher petit frère présent dans tous mes moments d'examens par son soutien moral et matériel, je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A tous les membres de ma famille petits et grands

Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection

A notre Maitre et Président du jury :

Professeur Ichaka Menta

Professeur agrégé en pathologie

Cardiovasculaire à la FMOS.

Spécialiste en cardiologie du sport

Chef du service de cardiologie au CHU Gabriel Touré

Cher Maitre ;

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

La qualité de votre enseignement, votre rigueur scientifique,

Votre disponibilité et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maitre admirable et respecté

Veuillez recevoir ici, cher maitre l'expression de notre profond respect.

A notre Membre du jury :

Professeur Ousmane Koita

Pharmacien Biologiste ;

Professeur en parasitologie moléculaire ;

Chargé de cours de biologie moléculaire appliquée à la FAST et de biologie animale à la faculté de Pharmacie ;

Responsable du laboratoire de biologie moléculaire et Appliquée de la FAST.

Cher Maitre ;

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maitre et co-directeur de thèse

Docteur Aliou Sissako

Diplômé d'épidémiologie,

Coordinateur clinique de l'essai clinique phase 2 AQ-13,

Directeur de la clinique Sissmed Santé,

Médecin de Sport auprès de la fédération de volley Ball du Mali.

Cher maitre,

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

A notre maitre et membre du jury

Docteur Moctar Coulibaly

Néphrologue chef de service de néphrologie de l'hôpital Mali Gavardo médecin clinicien de l'essai clinique AQ-13

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.

Veuillez accepter ce travail en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance

A notre maitre et Directeur de thèse

Professeur Saharé Fongoro

Néphrologue, chef de service de la néphrologie et des dialyses au CHU du point G. professeur de néphrologie à la faculté de médecine et d'odontostomatologie de l'USTTB

Cher maitre et Directeur de thèse

Nous avons eu le privilège de recevoir votre enseignement et de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs

Votre sérieux votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner de notre profonde gratitude

SIGLES ET ABREVIATIONS

AL : Artéméther Luméfantrine

ALB : Albumine

ALT : Alamine aminotransférase

AQ :Aminoquinoleine

AST :Asparatate aminotransférase

BUN :Azote ureique

CHU : Centre hospitalier universitaire

CI50: Concentration inhibitrice50

CK :Creatine kinase

CQ :Chloroquine

CRCOP/OCGE:

CYP450 : CytochromeP450

DHFR : Dihydrofolate réductase

ECG : Electrocardiogramme

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique

FAST : Faculté des sciences et techniques

FS : Frottis sanguin

GE : Goutte épaisse

HRP2 : Histidine rich protein2

ICT : Malaria pf test

J : Jour

Kg : Kilogramme

LBMA : Laboratoire de biologie moléculaire appliquée

LDH : Lactate déshydrogénase

Mg : Milligramme

Ml : Millilitre

OMS : Organisation mondiale de la santé

P f : *Plasmdium falciparum*

Pfcrt : Plasmodium chloroquine-resistant-transportor

Pfmdr : Plasmodium multidrug-resistant

PHD : Philosophy Doctor

P o :*Plasmodium ovale*

Pv : *Plasmodium vivax*

QBC :Quantitative buffy coat

SP : Sulfadoxine pyrimethamine

TDR : Test de diagnostic rapide

VSA :Variantes de surface antigénique

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

I. Répartition des patients en fonction de l'âge……36

II. Répartition des patients en fonction de la température à l'inclusion et au jour 4 du suivi dans chacun des deux bras……37

III. Comparaison des taux d'hémoglobine au jour 1 et au jour 4……39

IV. Réponse clinique et parasitologique avant le jour 7……..41

V. Comparaison des moyennes des parasitémies entre les deux groupes à l'inclusion……..42

VI. Donnée de base hématologique durant le dépistage et avant la randomisation ……...43

VII. Bilan biochimique durant le dépistage et avant la randomisation……44

VIII. Effets secondaires mineurs (grade 1 ou moins) ……45

FIGURES

Figure1 : Cycle biologique du plasmodium

(source : http//www.dpd.cdc.gov/dpdx,2/01/2018) …….....5

Figure2 : Examen microscopique du frottis mince(FM) et de la goutte épaisse(GB):…….12

Figure3 : Artemisiaannua (http :www.nomadrsi.org) :……16

Figure4 : AQ-13:……..22

Figure5 : Carte indiquant l'emplacement du village de Missira:…….28

Figure6 : carte de Bamako ……...29

Figure7 : résumé de l'étude……..36

Figure8 : Moyenne des parasitémies:……37

Figure9 : Moyenne des taux d'hémoglobine à l'inclusion:……...39

Figure10 : Moyenne des taux d'hémoglobines à j4 :……40

SOMMAIRE

INTRODUCTION: ……..……1

OBJECTIFS: ……..…… .4

GENERALITES:……..……5

DEFINITION :……...……5

PHYSIOPATHOLOGIE :……....6

CLINIQUE :……...6

MOYENS DIAGNOSTICS :……....8

RAPPEL SUR LES ANTIPALUDIQUES :……..…….12

PRODUITS DE NOTRE ETUDE :……20

CHIMIORESISTANCE AU MALI :…….….23

PATIENTS ET METHODE :……..…….……..26

RESULTATS :…….……....36

COMMENTAIRES ET DISCUSSION :……..…….……45

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :……...……48

REFERENCES :……...…….…….50

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]. Le contrôle du paludisme passe par une approche integrée des moyens de lutte notamment la lutte vectorielle par l'utilisation de moustiquaires impregnées d'insecticides et la pulverisation intra-domiciliaire, le traitement présomptif intermittent du paludisme simple par les combinaisons thérapeutiques à base d'artemisinine (Alanso & coll, 1991, Battarai & coll, 2007). La prise en charge du paludisme se heurte à l'apparition des souches multiresistantes aux antipaludiques (OMS, 2009). La mise au point du vaccin reste toujours problématique par l'existence du polymorphisme du génome plasmodial et jusqu'à présent il n'y a pas un vaccin sur le marché pour la prévention du paludisme. La liste des médicaments antipaludiques n'est pas longue car les grandes firmes pharmaceutiques ne voient pas un marché à profit.

La chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques constitue de nos jours une véritable problématique dans la lutte contre le paludisme. Ainsi, des résistances ont émergé contre la majorité des antipaludiques dans la plupart des régions endémiques. Ces dernières années, une résistance à l'artémisinine a été signalée dans quatre pays de la sous-région du Grand Mékong : le Cambodge, le Myanmar, la Thaïlande et le Vietnam (**WHO, 2014**).

La chloroquine 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. Une étude faite au Sénégal a prouvé la relation entre prévalence de la résistance à la chloroquine et

montré l'accroissement de la mortalité due au paludisme. Le risque de décès palustre a été multiplié par 2,1 dans la population [2].

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 [3]. De même en 1998 une étude menée à Sotuba a trouvé 25,5% de chloroquinoresistance [4]. En 2002 à Kollé et à Bangoumana des taux respectifs de 28,7% et 9,8% étaient obtenus [5].

Un diagnostic précoce et un traitement institué sans délai constituent l'un des principaux éléments techniques de la stratégie mondiale de l'OMS pour la lutte contre le paludisme [6].

A cause de ce phénoméne l'OMS a préconisé des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, cependant la ménace plane toujours.

L'efficacité d'une telle intervention dépend pour une grande part des antipaludiques qui doivent être sans danger, efficaces et abordables en termes de coût pour la population exposée au risque. La chloroquine présente deux points à partir desquels des modifications structurales sont possibles. La présence du chlore sur le carbone 7 du noyau quinoléique peut être la place pour substitution par d'autres halogènes le brome, l'iode et le fluor d'une part la chaîne alkyle latérale (à partir du carbone 4 du noyau quinoléique) peut être modifiée. Depuis 1993, le département de Médecine tropicale de Tulane Univerty (Laboratoire du Prof. Donald J. krogtad) a entrepris une étude ayant pour but de tester les analogues de la chloroquine sur les souches résistantes et sensibles *Plasmodium falciparum in vitro*. La molécule Aminoquinoleine-13 (AQ-13) a montré une action inhibitrice avec CI_{5O} de 5 nM sur la souche sensible Haiti (souche de référence) et de 6 nM sur la souche résistante Indochina (souche de référence). Une seconde étude portant sur les singes (Cogswell et al, en préparation) a montré une efficacité de clairance plasmodiale avec une CI_{5O} de 1 ng. L'essai en phase-1 qui avait pour but de tester la toxicité et la

sécurité a montré qu'AQ-13 est similaire sur le plan toxicité et sécurité à la chloroquine. Ainsi, l'étude en phase 2 consistera à tester 1] l'efficacité de trois (3) doses de la molécule AQ-13 sur la clairance de l'infection plasmodiale en comparaison avec Arthémether-Lumefantrime (A+L) chez les sujets sains, 2] l'efficacité de la molécule sur les porteurs symptomatiques de plasmodium.

Si ces études s'avèrent concluantes, les différents programmes de contrôle antipaludique auront un antipaludique très efficace et moins cher (selon les estimations, le traitement par cette nouvelle molécule coûtera 150 FCFA) et sera aussi moins toxique que la chloroquine.

II. OBJECTIFS

A. Objectif général : Comparer les paramètres cliniques, parasitologiques et les effets adverses du traitement de 66 patients avec (artemether + lumefantrine) et AQ-13.

B. Objectifs spécifiques :

1-Comparer l'efficacité clinique en estimant le temps de clairance des signes cliniques après adminstration du Coartem™ et AQ-13 ;

2-Comparer l'efficacité parasitologique en estimant le temps de clairance parasitologique et le taux de recrudescence durant les 42 jours après le traitement par le Coartem™ et AQ-13 ;

3-Comparer les effets adverses liés à l'administration du Coartem™ et AQ-13.

III. GÉNÉRALITÉS

1. DEFINITION :

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

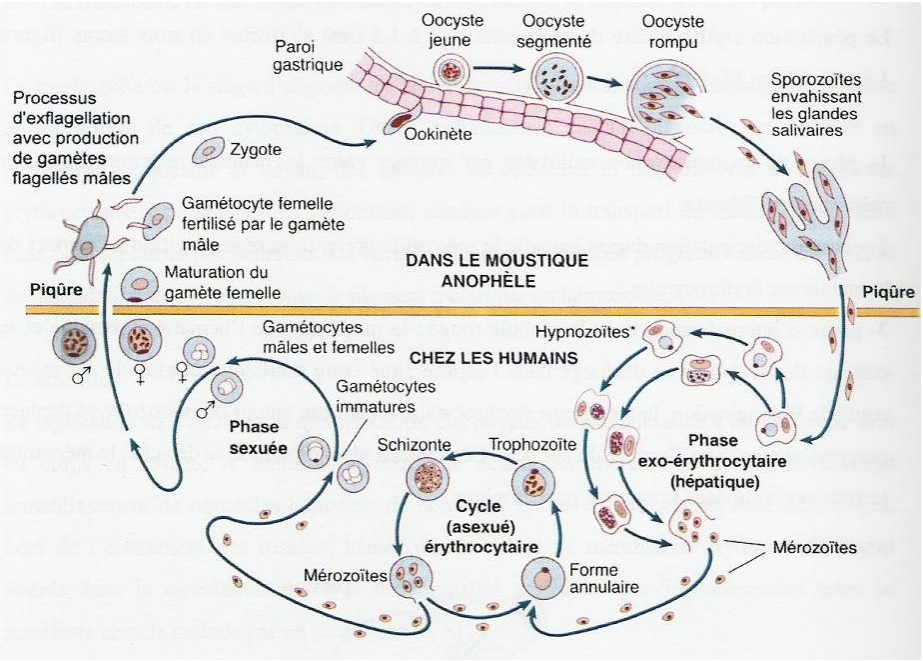


Figure1 : Cycle biologique du Plasmodium (source :http//www.dpd.cdc.gov/dpdx, 2/01/2018)

2. PHYSIOPATHOLOGIE :

2-1ACCES 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, il y'a une libération répétée de pigments malariques dans le sang. 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.

2-2NEUROPALUDISME :

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 **[9].** Cependant d'autres hypothèses ont été évoquées **[10] :**

- 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 :

3-1Accès 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. II est fréquent chez les touristes et les jeunes enfants. Il se manifeste durant les premiers cycles de développement endo-érythrocytaires du parasite.

3-2Accès 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 **[9].**

3-3Fièvre 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 : la goutte épaisse (GE) et le frottis mince (FM).

3-4Paludisme 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. MOYENS DIAGNOSTICS

4.1 Diagnostic microscopique direct par frottis sanguin et goutte épaisse

L'examen microscopique certifie le diagnostic du paludisme en mettant en évidence le parasite dans le sang circulant. Il doit être réalisé avant tout traitement antipaludique et immédiatement sans attendre un pic thermique [11]. Le sang est recueilli par ponction veineuse sur tube contenant un anticoagulant (EDTA) ce qui permet de multiplier les techniques diagnostiques avec le même prélèvement. Les étalements peuvent être réalisés à partir d'un prélèvement capillaire par piqûre au bout du doigt. L'examen microscopique du FM (Fig. 2) et la GE (Fig. 2) est la technique de référence préconisée par l'OMS (Gold Standard) [12]. Il a une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour la détection du Plasmodium. Il permet un diagnostic rapide et un contrôle de l'efficacité du traitement antipaludique par le suivi de la parasitémie [11]. C'est un examen peu coûteux en moyens et en réactifs et demeure la technique la plus utilisée. Cependant, ses performances en termes de sensibilité et defiabilité dépendent directement de l'expérience du microscopiste et du niveau de la parasitémie du sujet infecté [13]. Le frottis mince permet également

d'identifier l'espèce plasmodiale en cause à partir des critères morphologiques des parasites et des hématies parasitées [14]. Ceci est essentiel d'une part pour juger de l'évolution potentielle et de la gravité de la maladie et d'autre part pour instaurer le traitement adéquat. L'infection à *P. falciparum* étant particulièrement recherchée car elle peut donner des complications graves et s'accompagner d'éventuelles résistances au traitement [15]. Par ailleurs, l'identification de *P. ovale* ou P. *vivax* impose un traitement associé pour prévenir les rechutes liées aux hypnozoïtes intrahépatiques de ces espèces [16]. Le frottis mince permet en outre, de calculer la parasitémie, exprimée en pourcentage d'hématies parasitées, très utile en cas d'infection par *P. falciparum*. En effet, l'hyperparasitémie, lorsqu'elle est supérieure ou égale à 4% chez un sujet non immun, est un des indicateurs de la gravité de l'accès palustre [11]. Le seuil de détection du frottis mince est de 100 parasites/µl [14]. Cet examen doit par conséquent, être associé systématiquement à la GE, qui détecte des parasitémies plus faibles de l'ordre de 10 à 20 parasites/µl [17]. En revanche, la goutte épaisse ne permet pas le diagnostic de certitude des espèces plasmodiales en raison de la lyse des hématies qui réduit les critères morphologiques d'identification. La goutte épaisse classique nécessite un certain délai de réalisation du fait du temps nécessaire au séchage puis à l'hémolyse [18]. Quelques variantes comme le séchage au four à micro-ondes ou l'hémolyse à la saponine suivie d'une concentration par centrifugation ont été proposées pour réduire le temps d'exécution [19, 20]. Récemment, une goutte épaisse rapide avec séchage immédiat à l'étuve à 37°c et lyse des hématies par une solution à base de saponine et de formol, nécessitant seulement 10 minutes de réalisation, a montré une sensibilité équivalente à la technique classique [18].Malgré sa sensibilité, le diagnostic microscopique du paludisme, peut être pris à défaut dans les formes pauciparasitaires, particulièrement chez les voyageurs sous chimioprophylaxie et éventuellement dans certains cas d'infection par *P. falciparum*, où les parasites sont

séquestrés dans les capillaires des organes profonds et donc pas assez présents dans le sang circulant [21]. Il est donc recommandé en cas de forte suspicion clinique avec des examens microscopiques négatifs de répéter le prélèvement sanguin 6 à12 heures plus tard [11]. Cette attitude ne doit en aucun cas retarder la mise en route d'un traitement spécifique dans un contexte clinique grave [11]. Le diagnostic microscopique peut également se heurter à des difficultés d'identification d'espèce particulièrement en présence de parasites altérés par un traitement présomptif ou en cas de très faibles parasitémies.

4.2 Détection d'Antigènes palustres par tests de diagnostic rapide (TDR)

Plusieurs tests de ce type sont commercialisés. Ils reposent sur le principe de l'immunochromatographie en utilisant des bandelettes sensibilisées par des anticorps monoclonaux spécifiques détectant des antigènes plasmodiaux [22]. Ils sont réalisés avec une goutte de sang déposée sur une bandelette et ne nécessitent aucun appareillage.

*Détection de l'Antigène histidine richprotein 2 (HRP2) : cette glycoprotéine spécifique de l'espèce *P. falciparum* est produite par tous les stades érythrocytaires asexués du parasite. Plusieurs tests sont disponibles dont le ParaSight (BectonDickinson, France) et l'ICT Malaria Pf test (Fumouze, France) [22]. Ces tests sont crédités d'une sensibilité supérieure à 96% par rapport aux techniques microscopiques classiques, lorsque la parasitémie évaluée sur la GE est supérieure à 100 parasites/µl [22]. Leurs seuils de détection varient de 100 à 300parasites/µl [23]. La persistance de l'antigénémie après guérison et la monospécificité vis-à-vis de *P. falciparum* constituent les inconvénients majeurs de ces tests. Des faux positifs ont été égalemement associés à des réactions croisées avec les facteurs rhumatoïdes [24]. Les faux négatifs sont possibles et seraient dus à des mutations du gène codant pour l'HRP2 ou à la présence d'anticorps anti HRP2 [25].

*Détection des lactates déshydrogénases parasitaires (LDH) : ce sont des enzymes glycolytiques qui présentent l'avantage d'être communes aux 4 espèces plasmodiales, détectées à tous les stades sexués et asexués du parasite. Plusieurs tests sont actuellement disponibles comme le test Optimal-It (Diamed, Suisse) [22]. Les LDH ont un seuil de détection identique à celui de l'HRP2, leur clairance est par contre plus rapide faisant qu'ils ne persistent pas dans le sang après disparition du Plasmodium, d'où leur intérêt dans la surveillance des patients traités [26]. Les TDR sont d'exécution rapide et de lecture facile pouvant être réalisés par un personnel moyennement formé. Ils sont indiqués particulièrement dans les structures non spécialisées lorsque l'examen microscopique n'est pas disponible [27]. Leurs performances dépendent essentiellement de la parasitémie [28]. Ils sont également moins performants avec les espèces autres que *P. falciparum*, particulièrement *P. ovale* [29]. Les TDR doivent être considérés comme un complément des autres méthodes diagnostiques. Leurs résultats doivent être vérifiés et complétés si possible par l'examen microscopique. Leur positivité permet une prise en charge adéquate et rapide des patients. En revanche, leur négativité ne doit pas écarter le diagnostic [27].

4.3 Le QBC Malaria test ou quantitative buffycoat

Le principe de cette technique microscopique de fluorescence repose sur l'utilisation d'un fluorochrome (l'acridine orange) capable de se fixer sur le noyau du parasite. La recherche du Plasmodium se fait dans 50µl de sang recueillis dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation et lecture au microscope à fluorescence [30]. La sensibilité de cette technique serait comparable à celle de la goutte épaisse pour des infections supérieures à 100 parasites/µl. Elle varie de 41% à 93% pour des parasitémies inférieures à 100 parasites/µl [31]. La spécificité pour *P. falciparum* est élevée (93-98%) mais chute à environ 50% pour les infections causées par les autres espèces. Le QBC Malaria test est d'apprentissage facile et de

réalisation rapide ; il constitue actuellement le meilleur test de dépistagepour des biologistes non spécialisés et pour les structures traitant un grand nombre de recherche de Plasmodium. Malheureusement, son emploi nécessite un matériel et des réactifs coûteux ce qui limite son utilisation. Il ne permet pas non plus le diagnostic d'espèce et le calcul de la parasitémie [30].

Figure 2 : Examen microscopique du FM et la GE (Dr. Didier Ménard unite de recherche sur le paludisme instutut pasteur de Madagascar)

5 - Rappel sur les antipaludiques :

5.1. *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.

6-Classification :

Les antipaludiques sont des produits naturels (quinines et dérivés del'artémisinine) ou de synthèse (tous les autres antipaludiques). Nous distinguons les schizontocides érythrocytaires et les schizontocides hépatiques **[32,33].**

6.1. Schizontocides érythrocytaires :

A) LES AMINO-4-QUINOLEINES :

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 cuillérée 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 mais actuellement non utilisé à cause de cette résistance.

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 estde 25 à 30 mg/kg à repartir en 3 jours.

B) LES AMINO-ALCOOLS ET METHANOL-QUINOLEINES :

- La quinine : Elle se présente sous forme de comprimé à base de chlorhydrate ou de sulfate de quinine (quininelafran® 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 choixdans 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.

- **Luméfantrine :** connue sous le nom de benflumétol, est aussi un shizontocite. Une caractéristique de la luméfantrine 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 des sulfamides), la sulfaméthoxypyrazine (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 **[34].** 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 3jours 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 dosede 8 mg/kg/j de quinine pendant 3 jours et 250 mg fois 4/j pendant 5jours de tétracycline. Dans les zones à haut niveau de résistance quinine et tétracycline sont utilisés pendant 7 jours **[53].**

E) DERIVES DE L'ARTEMISININE :

Ils sont issus d'un arbuste chinois (le Quingha). Ils possèdent la plus

Grande rapidité d'action : l'artésunate par exemple réduit le nombre detrophozoïtes, schizontes d'environ 104 par cycle asexué **[35].** 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 **[36].** 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 puther®, 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 4jours 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 neutoxicité.

- Dihydroartemisinine : le groupe lactone de l'artémisinine est transformé 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, 4mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours

Figure 3 : ***Artemisiaannua (http : www.nomadrsi.org)***

6.2. SCHIZONTOCIDES HEPATIQUES

A- LES AMINO-8-QUINOLEINES

- La primaquine, les comprimés sont sous forme de diphosphate de primaquine dosés à 7,5 mg de base. Il s'agit d'une amino-quinoléïne. 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.

B- CERTAINS ANTIMETABOLITES

- 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 chimioprophylaxie100mg/j.

7. COMBINAISONS THERAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES [37]

A-DEFINITION :

Selon l'OMS une combinaison thérapeutique d'antipaludiques est l'usage simultané de 2 ou plusieurs schizontocides sanguins ayant des modesd'actions et des cibles biochimiques différentes au niveau du parasite. Ily 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 A BASE D'ARTEMISININE :**

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

-Artésunate +Chloroquine

La combinaison a fait l'objet d'essais cliniques au Burkina-Faso, en Côted'Ivoire, à Sao-Tomé et Principé. Les premiers résultats observés auBurkina et à Sao-Tomé et Principé ont montré une efficacité sous optimale de la combinaison avec une guérison parasitologique de moinsde 85% au 14ème jour. Des résultats similaires ont été obtenus en Côte d'Ivoire. Au Mali, à Bancoumana, une étude incluant cette combinaison amontré une guérison parasitologique de 89,2 % à J14 **[55].** Globalementl'efficacité de cette combinaison est fonction du niveau de la chloroquinorésistance.

-Artésunate +Amodiaquine

Une étude multicentrique menée au Gabon, Kenya, et Sénégal **[54]** 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 % **[55].** 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 **[55]** et à Bougoula Hameau, Sikasso en 2002 par le Malaria research and training center ont également trouvé un résultat satisfaisant (>95% à J28) **[56].**

-Artésunate + sulfadoxine-Pyriméthamine

En Afrique les études menées ont fait état de l'innocuité et de la bonne efficacité de la combinaison. A Bancoumana **[55]** au Mali, une réponse satisfaisante de 100% a été établie. Néanmoins, son efficacité est fonction du niveau de résistance de la Sulfadoxine-Pyriméthamine [29].

-Artésunate + Méfloquine

Elle est utilisée comme traitement de première intention depuis plusieurs années dans maintes régions d'Asies du sud-est **[38,39].** 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 entre 2003-2004 à Sotuba, Bamako trouvait un taux d'efficacité >98% à J28 **[40] .**

C-COMBINAISONS SANS ARTEMISININE :

-*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 **[41,42],** 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 **[43, 44,45].** Une étude réalisée en 2007 au Mali trouvait un taux d'efficacité à 100% à J2 **[57].**

-*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% **[46,47].** 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 ouchez les voyageurs, excepté au Kenya (93,1%) et au Viet Nam (86%) **[48, 49,50].**

-*Sulfalène/ Pyriméthamine + Amodiaquine*

Une étude réalisée en 2005 à Kambila et à Sotuba, Bamako trouvait un résultat (> 95% à J28) **[51].**

-*Quinine + Doxycycline ou Tétracycline*

Cette association est utilisée dans les zones où la quinine présente une baisse de sensibilité **[52].**

8-PRODUITS DE NOTRE ETUDE

8a-*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 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 deuxièmedose 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 inferieure à celle des autres agents antipaludiques 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 aigue aient pu être causés ou aggravés par le Coartem®. Les événements indésirables les plus fréquents (>1%) survenus chez les patients traités par Coartem™ avec suspicion d'imputabilité au produit sont les suivants :

SYSTEME 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.

8.b L'aminoquinoleine AQ-13

La synthese d'une serie d'aminoquinoleines definissant la relation structure-activite responsable de l'action d'une aminoquinoleine contre les souches sensibles et resistantes de *P. falciparum* a été faite dans le laboratoire du Prof. Krogstad (De D, 1996). Des chaines laterales au niveau du noyau quinoleique ethyl, propyl, isopropyl, pentyl, isopentyl (chloroquine), hexyl, octyl, decyl et dedocyl etaient egalement actives contre les souches resistantes à la chloroquine, méfloquine et aux souches multirésistantes (CI_{50} = 5-20 nM).

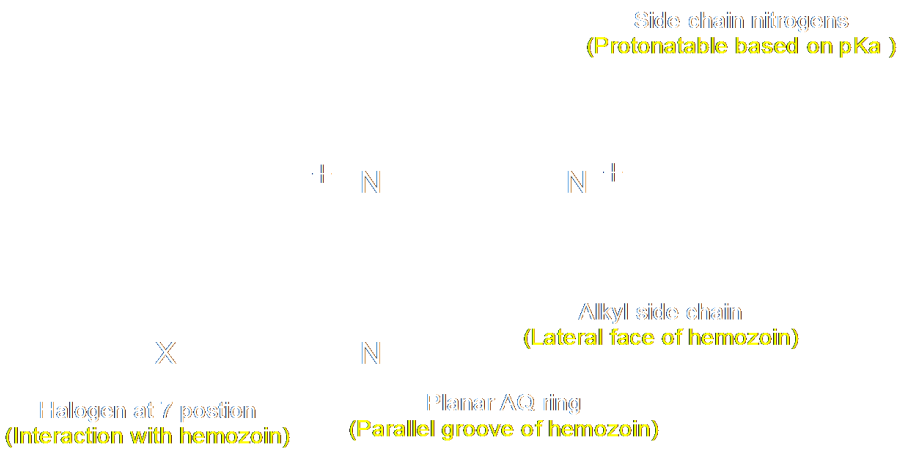


Figure 4 : AQ-13(De D & Coll, 1996)

Les études pharmacocinétiques (Fawaz & Coll, 2007) ont montré que 600 mg d'AQ-13 étaient rapidement métabolisés après une prise orale. Les niveaux ont eu leur pic à 4h après cette prise [1h-8h] avec une concentration maximale de 1,4µM [0,9-2,4µM] et temps de demi vie plus court que la chloroquine.

Les effets adverses les plus frémquement observés étaient les maux de tête, des etourdissements, aux doses de 1500 et 1750 mg, en plus des maux de tête, le vomissement, la perte d'appétit, les douleurs abdominales et les diarrhées taient aussi notes (Fawaz &2007)

L'analyse des changements des QTc au niveau individuel a montré que la prolongation maximale avec la dose de 600 mg était de 42 ms.

9- CHIMIORESISTANCE AU MALI :

A-DEFINITION [58] :

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

B-RESISTANCE A LA CHLOROQUINE :

La chloroquino-résistance fît 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 de1987 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, Zimbawe, Zambie et Mozambique **[60]** ; elle atteint l'Afrique centrale en 1984 par le Rwanda, le Burundi et la République

Démocratique du Congo (ex. Zaïre). En Afrique de l'Ouest en 1985 des cas isolés ou des diminutions de sensibilité *in vitro* ont été rapportées **[60].**

En 1986 la chloroquinoresistance a été signalée dans 25 pays dont le Bénin, le Congo, le Ghana, le Niger **[60].** Elle gagna la Côte d'Ivoire en1987, le Burkina-Faso et le Sénégal en 1988, puis le Niger 1989 **[61].**

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 **[60].** A Faladiè, elle est de 80% et 57,7% en 2000 et 2002 **[64,65],** 37,2% en 2005**[63].** A Bandiagara le niveau invivo est relativement faible dans sa globalité 18,39% en 1991 et 11,7% en1992 **[62].** A Sotuba, les différentes études menées **[59,10]** témoignent de son évolution croissante. Récemment en 2002 à Kollé et à Bancoumana, les taux atteignaient respectivement de 28, 7% et de 9,8% **[53].**

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 lachloroquino-résistance : le Plasmodium Muti-drug-resistant (*pfmdr*), le Chloroquine-gene (*cg2*) et le *Plasmdium falciparum* chloroquieresistant transporter (*pfcrt*) 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.

10- *Plasmodium falciparum* :

10-1Stratégie d'échappement de plasmodium à la réponse immune

Le polymorphisme et la variabilité génétiquesont des caractéristiques essentielles de *P. falciparum*. La variabilité génétique concerne les protéines exprimées à la surface des érythrocytes ou variantes de surface antigénique (VSA) qui sont codés par des gènes ayant plusieurs copies au sein d'un même génome et induisant ainsi une variabilité intense. Le polymorphisme génétique concerne quant à lui les gènes représentent en une seule copie dans le génome et dépend de l'étendue des allèles disponibles et de la reproduction sexuée.

10-2Variabilités génétique

Selon les études menées sur les gènes voir (l'un des gènes les plus polymorphes décrit jusqu'à présent) et le phénotype de cytoadhesion le taux de mutation estimé varie entre 2 et 18% par génération [49-50]. Les VSA impliquées dans le phénomène de cytoadherence sont très variables. Lors d'une infection multi-clonale, la majeure partie des anticorps sont synthétisés spécifiquement contre les VSA le plus représentés. Les parasites porteurs de cet antigène seront neutralisés alors que les parasites mutants seront épargnés. Ils pourront donc se développer et le système immunitaire devra à nouveau produire des anticorps spécifiques du VSA majoritaire ainsi ces parasites échappent au système immunitaire, il en ressort que la persistance du parasite dans le sang pourrait être due aux variations des antigènes présents a la surface des érythrocytes parasités et qu'ainsi se reflète la complexité du parasite. Cette variabilité démontre toute la difficulté du système immunitaire à éliminer le parasite et par conséquent le réel défi que représente la mise en place d'un vaccin efficace sur une longue durée.

IV.PATIENTS ET METHODE:

1- Lieu d'étude:

L'étude s'est déroulée dans deux villages (Missira et Sirakoroba) et la ville de Bamako.

a) Les villages sont Situés à 169 kms de Bamako dans le parc national du Baoulé à 50 kms de la ville de Kolokani dans la Région de Koulikoro. Le village de Missira fait partie de la réserve biosphérique, il est séparé de Sirakoroba de 6 kms, ils n'ont pas de structure médicale, les malades sont évacués sur le Village de Sébécoro qui constitue le chef lieu de la commune rurale. La population est en majorité Kakolos elle est estimée à 1.600 habitants. Récemment le laboratoire de biologie moléculaire appliquée (LBMA) a établi une station de recherche qui sert de centre de santé aux populations.

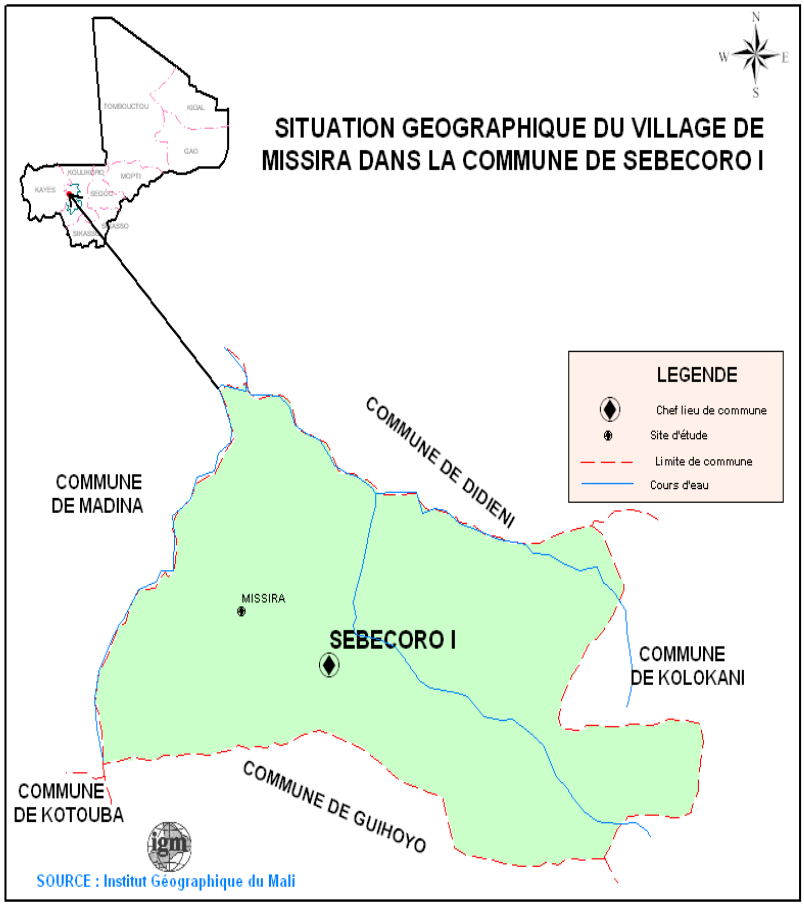


Figure 5 : Carte indiquant l'emplacement du Village de Missira

b) La Ville de Bamako

La ville de Bamako compte 1.809106 habitants (Recensement général de la population, 2009), son rythme de croissance est le plus élevé d'Afrique. Bamako est la capitale politique du Mali et le centre administratif du pays. La capitale est érigée en district et subdivisée en 6 communes dirigées par des maires élus. Bamako occupe la frange la plus méridionale du sahel africain correspondant à la zone

soudanienne. Elle bénéficie de ce fait d'un climat tropical assez humide avec un total des précipitations annuelles de 878 millimètres mais avec une saison sèche froide (Décembre -Février), une saison sèche chaude (Mars - Juin) et une saison des pluies bien marquée (Juillet - Novembre) qui correspond à la période de transmission du paludisme.

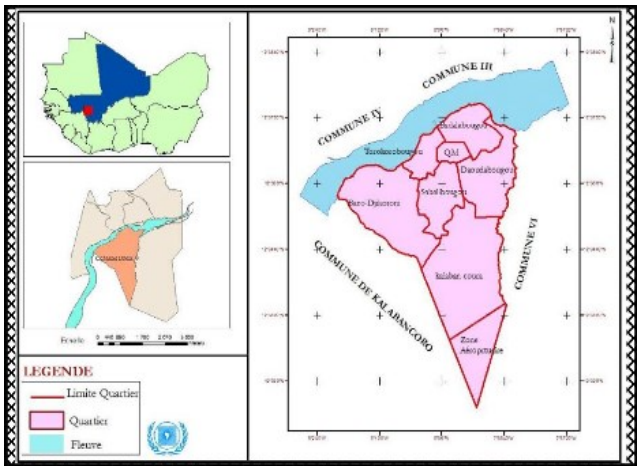


Figure6 : Bamako

2- PÉRIODE ET TYPE D'ÉTUDE:

La période d'étude était de deux fois 6 mois La premiére période s'est passée d'Aout à Novembre 2013 et la 2ème phase s'est deroulée de Septembre 2015 à Novembre 2015. Il s'agissait d'un essai clinique thérapeutique randomisé (étude randomisée) à 2 bras.

3- POPULATION D'ETUDE :

La population d'étude était constituée d'adultes mâles de plus de 18 se présentant avec un paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

4- CRITERES :

4-1 CRITERES D'INCLUSION : ETAIENT INCLUS DANS CETTE ETUDE TOUS LES SUJETS MALES DE 18 ANS ET PLUS D'AGE, ET AYANT :

- une parasitémie supérieure ou égale à 2.000 parasites par µl de sang,
- un consentement éclairé et volontaire à participer
- une présence de symptômes du paludisme (fièvre, frissons, arthralgie, céphalées)
- ECG et Holter ECG normaux.
- Absence de pathologie chronique
- Fond d'œil normal

4-2 CRITERES DE NON INCLUSION :

N'étaient pas inclus les femmes et tous les sujets ayant :

- Un paludisme sévère ou compliqué avec une température ≥40◦C
- une parasitémie < 2.000 parasites asexués/µl,
- une parasitémie > 100.000 parasites asexués/µl
- Infection avec d'autres espèces plasmodiales.
- un traitement chronique (hypertension artérielle, diabète) ou avec utilisation des inducteurs du cytochrome P3A4 telles que la rifampicine et la nevirapine,
- un traitement récent par un antipaludique (≤ 2 semaines)
- anémie nécessitant un traitement avec un taux d'hémoglobine < 7 g/dl,
- refuser librement de donner un consentement pour participer à l'étude,
- un bloc de premier et deuxième degrés auriculo-ventriculaire (incluant celui de Wenkebach),
- un bloc de branche gauche complet et bloc de branche droite (QRS>0,12),
- une évidence de l'hypertrophie ventriculaire gauche et droite à l'ECG,
- une fibrillation auriculaire,
- un couplet d'extrasystoles (en chaîne ≥3),

- un intervale de QT prolongé de plus de 405 msecondes,
- une pression artérielle > 140/90,
- une rétinopathie,
- un taux de glucose à jeun> 7,2 mmol (130 mg/dl),
- une acuité visuelle < 4/10,
- un taux de potassium < 3,0 mEq/L.

5-ECHANTILLONNAGE :

La taille de l'échantillon ciblée pour le nombre de sujets à évaluer est de 28 dans chacun des 2 bras d'étude pour un total de 56 volontaires évaluables. Cependant, le nombre de sujets potentiellement recrutés était de 33 par bras parce que les pertes etaient prévues

1] des personnes qui ont une goutte épaisse négative pour les parasites du paludisme,

2] la nécessité de passer une semaine (5-6 jours) au centre de recherche clinique durant la phase d'hospitalisation de l'étude,

3] les 5 semaines d'un suivi de 2 fois par semaine en dehors du centre et

4] les échantillons multiples à collecter, monitorage et collecte des urines requis pour la participation.

6-TECHNIQUES ET OUTILS DE COLLECTE DES DONNEES :

Procédures d'étude

Les procédures initiales sur les sujets ayant le paludisme simple étaient l'examen physique et l'historique de la maladie. Autres procédures qui étaient conduites au moment du dépistage et de l'enrôlement comprennent :

- Collecte des échantillons conduits par l'équipe médicale aux moments propices pour la parasitemie et les tests biochimiques.

- Historique de la maladie avec un accent sur la fièvre, frissons et autres symptômes et signes du paludisme, aussi bien que perte de poids et autres signes pour des maladies chroniques et éventuellement avec des maladies pouvant induire une confusion avec le paludisme.
- Historique de traitements concomitants :
- a] traitement du paludisme au cours des 2 dernières semaines et
- b] prise de médicaments (autre que les contraceptifs) spécialement le traitement avec la rifampicine et la névirapine qui induisent l'activité de l'enzyme 3A4 *CYP*450 et conduisant donc à la non inclusion.
- Examen physique pour la mise en évidence de la pâleur conjonctivale (anémie), signes d'augmentation de l'activité cardiaque consistant avec fièvre ou anémie, splénomégalie,
- Conseil par rapport à d'autres problèmes de santé.

5.6.2. Évaluation initiale de laboratoire

Les sujets ayant une suspicion de paludisme simple à *P. falciparum* étaient soumis à une prise de sang du bout du doigt pour les étalements sanguins et la confection des papiers avec du sang séché et la détermination rapide du taux d'hémoglobine afin de détecter la présence de *P. falciparum* (la parasitémie) et l'anémie.

5.6.3.Procédures de laboratoire

Les sujets qui satisfaisaient aux 2 premiers critères d'inclusion (adultes mâles de 18 ans et plus ayant un paludisme simple et une parasitémie des formes asexuées entre 2000 et 10.000 par µl) étaient invités à participer à cette étude s'ils n'obéissent à aucun des critères de non inclusion. Ces sujets qui acceptent de donner un consentement éclairé étaient soumis à une collecte de sang d'environ 2 tubes à Bamako pour les tests biochimiques et hématologiques (un pour chaque) comprenant les tests de créatine kinase et de glucose-6-phosphate déshydrogénase

(G6PD). Les évaluations ou essais qui étaient conduits pour ces études comprennent :

- Goutte épaisse pour identifier les formes asexuées *P. falciparum* avec la détermination de la parasitémie ;
- Détermination par la technique de l'HemoCue du taux d'Hémoglobine pour évaluer l'anémie ;
- Les tests de Biochimie avec le Piccolo-Abaxis ;
- Les tests d'Hématologie avec le Coulter $A^{C}T$ 10 pour l'HB les globules blancs, les globules rouges l'hématocrite et les plaquettes ;
- La détermination du niveau de la Créatine Kinase (CK) pour altération du muscle ;
- La détermination du Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Les sujets étaient recrutés dans la population venant pour consultation au centre de santé du village de Missira et sirakoroba ou aux centres de santé de référence et cliniques de Bamako pour le diagnostic et traitement du paludismesimple présomptif à *P. falciparum* (fièvre, frissons, maux de tête, sans signes de paludisme sévère.)

- Pour ce faire nous avons procédé à un examen clinique portant sur les paramètres (poids, taille, prise de température, appréciation des conjonctives) des tests hématologiques (NFS, Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase : G6PD) et biochimiques (la glycémie, l'urée, la créatinémie, la créatine kinase, les ions potassium, sodium, et chlorure, le gaz carbonique (CO_2), les protéines totales, l'albumine, l'amylase, la bilirubine totale, les enzymes comme la phosphatase alkaline, l'aspartate transférase, la glutamate gamma transpeptidase), une consultation oculaire, cardiaque par ECG, 2 heures d'enregistrement du rythme cardiaque par le Holter.

Une goutte épaisse et un frottis mince ont été réalisés à partir d'une ponction capillaireUne fiche individuelle a été établie pour chaque sujet sur la quelle les données sociodémographiques ont été collectées : le sexe, l'âge, l'ethnie, le statut matrimonial.

7-DEROULEMENT DE L'ETUDE :

Nous nous attendons à ce qu'une attention particulière et les soins durant la semaine d'hospitalisation de l'étude minimiseront la perte à ce moment. Pour maximiser la rétention de la cohorte pour les 2 visites hebdomadaires durant le suivi et les 5 autres semaines du suivi, nous avons payé une compensation financière s'élevant à 5000 FCFA (10 US$) pour chaque patient pour couvrir les frais de transport de la résidence du patient au centre de recherche clinique au Point G à la fin de chaque visite. La goutte épaisse et le frottis mince étaient faits avant durant et après la prise de médicament. Ces 2 techniques étaient faites à J1 (un jour après la prise du médicament) à J2, J3, J5

- 1] administration orale d'AQ-13 (1750 mg d'AQ-13 base pendant 3 jours) où

- 2] le bras-témoin, dans lequel des sujets ont reçu le traitement standard du Coartem™ (artemether+lumefantrine ; 4 comprimés 2 fois par jour pendant 3 jours) lequel est le traitement de première ligne du paludisme simple recommandé au Mali, comprenant les infections résistantes à la CQ ou pyrimethamine+sulfadoxine (Fansidar). C'était une étude en aveugle simple parce que les sujets (mais, non les investigateurs) savaient qu'ils ont reçu soit AQ-13 ou le Coartem™ (par le nombre et le type de capsules [AQ-13] ou comprimés [Coartem™].

- Un monitorage des rythmes cardiaques sera fait chez tous les sujets avant l'administration du Coartem™ et d'AQ-13 à l'aide de l'Holter. Les battements cardiaques sont enregistrés à l'aide des electodes pendant 24 heures.

- Les sujets présentant les anomalies notamment une prolongation de l'interval QT étaient identifiés avant la prise des 2 antipaludiques (voir fiche d'enquête). Un ECG a été

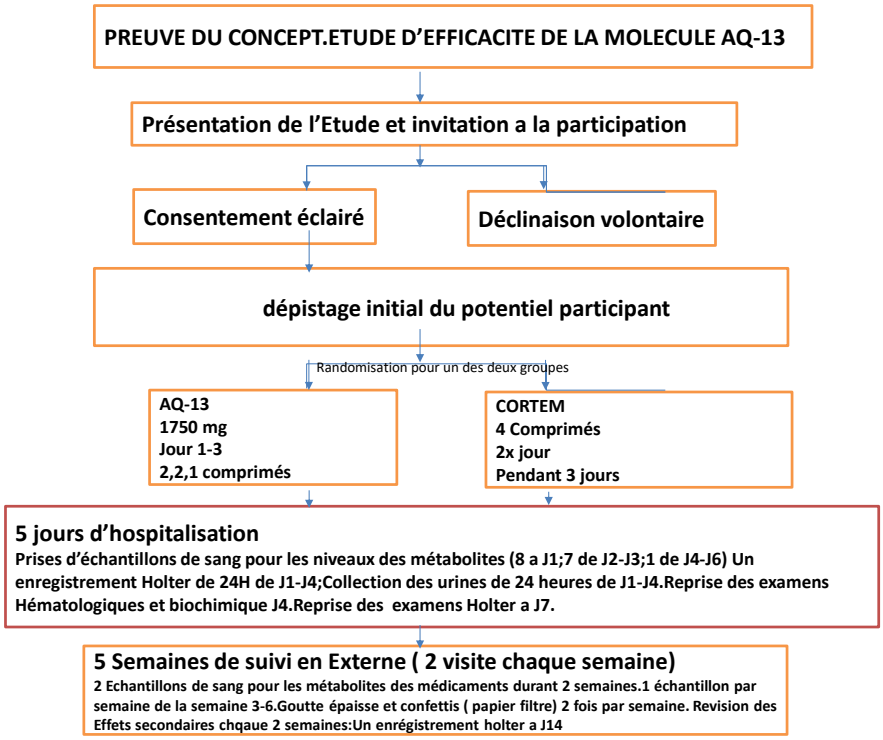
fait avant l'administration du médicament pour identifier les sujets présentant des arythmies préexistantes, lesquelles pouvant créer une confusion avec les effets arythmogéniques des différentes doses d'AQ-13. L'ECG durant le traitement est de détecter l'onde T devenant plate et une prolongation de l'intervalle QTc corrigé avec CQ, laquelle pourra probablement se produire avec AQ-13.

- La répétition de l'ECG 4 semaines après, permet de déterminer si les arhythmies ont disparu**.** La raison de l'utilisation de l'enregistrement en continu des battements cardiaques par Holter est de déterminer si les aminoquinoléines (AQ-13) qui n'ont pas produit des arythmies durant l'essai en phase 1 avec des sujets non-infectés, entraîneront des arythmies chez les sujets infectés avec *Plasmodium falciparum* (probablement dues à une interaction entre les aminoquinoléines et les érythrocytes parasitées séquestrées dans la microvasculature coronarienne). Une fiche de collecte des données est en annexe.

8. Considérations éthiques et déontologiques : cette étude a reçu l'approbation du comité d'etude de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odontostomatologie de l'USTTB et de Tulane University.

9. Analyse des données, Des tests statistiques notamment le X^2 de Pearson, le test exact de Fisher ont été utilises pour évaluer la difference entre les variables qualitatives

Figure 7 : résumé de l'étude



V. RESULTATS :

1. Résultats soco-démographiques

Tableau I : répartition des patients en fonction de l'âge.

Age	Minimum	Maximum	Médian	Moyenne Géométrique
COARTEM™	18	69	27	29,78
AQ-13	18	65	25	28,42
Total	18	69	25,50	29,09

L'étude a intéressé le sujet de sexe masculin. L'âge minimum était de 18 ans dans les deux branches ; l'âge maximum était de 69 ans pour Coartem™ et 65 ans pour AQ-13.

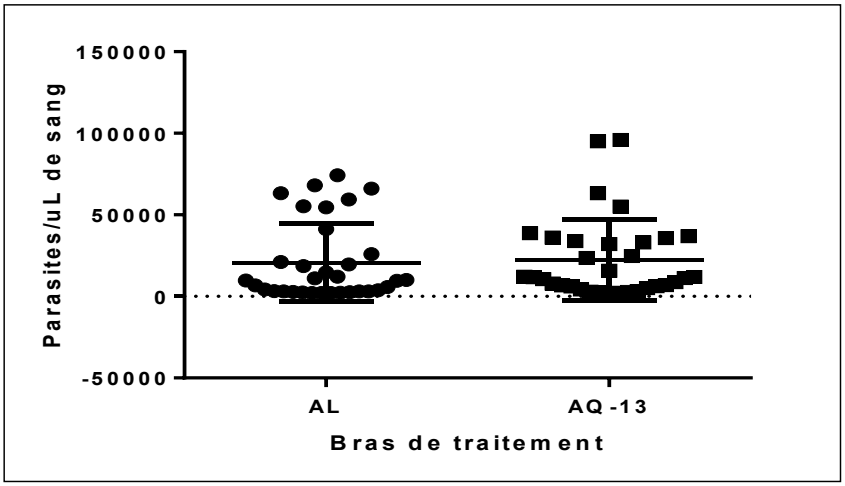


Figure 6 : Moyennes des parasitemies en fonction des bras de l'étude à l'inclusion des patients. La parasitemie à Jo dans les deux groupes était statistiquement comparable avec p = 0,7612 (F= 1,066). La moyenne dans le groupe Coartem™ était de 20714 ± 4175 (N=33) contre 22547 ± 4312 (N=33) dans le groupe AQ-1

2. **Evaluations cliniques :**

Tableau II : Répartition de la température à l'inclusion et au jour 4 du suivi dans chacun des 2 bras.

Bras d'étude	Jour d'étude	Patients fébriles	Patients non fébriles	Total	p
Coartem™	Jour 0	22	11	33	P< 0,0001
	Jour4	1	32	33	
AQ-13	Jour 0	27	6	33	
	Jour 4	0	33	33	P<0,0001

A J0, 22 patients étaient fébriles dans le groupe Coartem™ et 11 patients n'étaient pas fébriles alors que dans le groupe AQ-13, 27 patients étaient fébriles et 6 patients n'étaient pas fébriles. A J4 un patient était fébrile dans le groupe Coartem™ contre zéro dans le groupe AQ-13

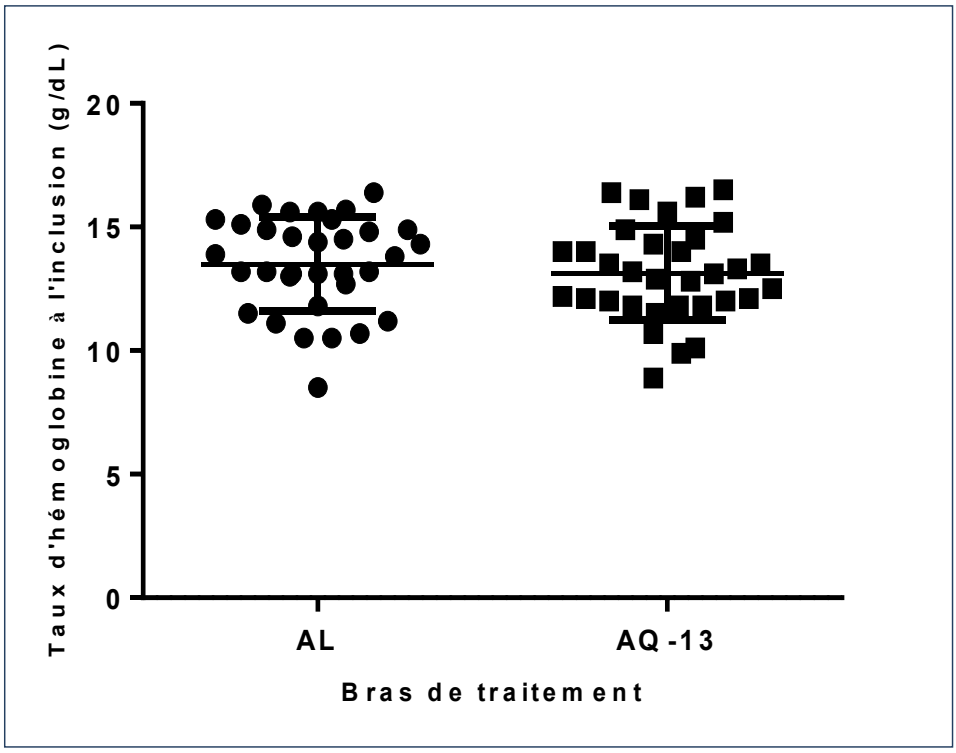


Figure7 : Moyennes des taux d'hémoglobine selon le bras de traitement à l'inclusion

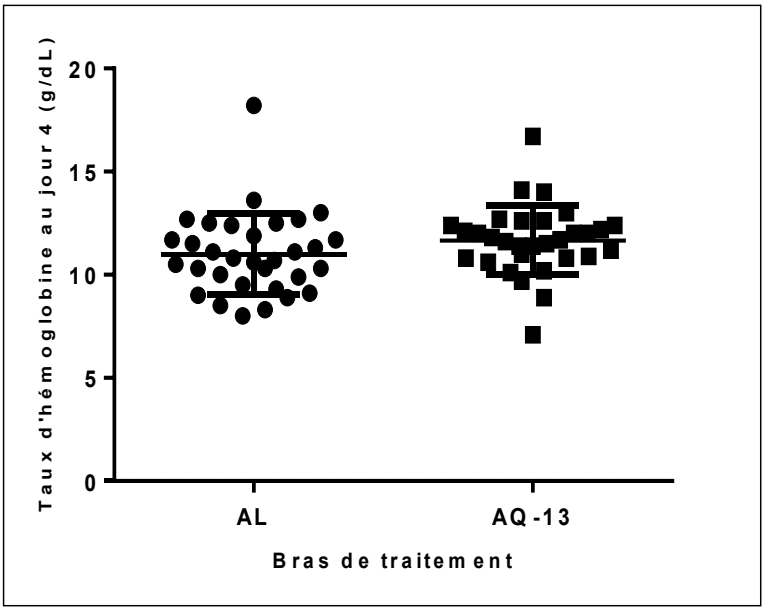


Figure 8 : Moyennes des taux d'hémoglobine selon le bras de traitement au jour 4.

Tableau IV :Comparaison des taux d'hémoglobine au jour 1 et au jour 4.

Bras d'etude	*Hb Jour 1*	*Hb Jour 4*	*valeur de p*
Coartem™	13,5 ± 1,911	11,25 ± 1,531	<0,0001
AQ-13	13,13± 1,913	11,43±1,953	<0,0001

Les niveaux des taux d'hémoglobine étaient plus élevés dans les 2 bras a l'inclusion plus qu'au jour 4 du suivi (p<0,000; rank test apparié de Wilcoxon).

Evaluations parasitologiques

Tableau V : Réponse clinique et Parasitologique avant le jour 7.

Paramètres examinés	Coartem	AQ-13	P,Valeur t-Test
Moyenne initiale des parasites asexués	27,969	24,231	0,431,t-Test
La parasitémie /µl	22,377	29,339	
La densité parasitémique médiane	12,962.5	11,962.5	0,465,M-W U
Echec parasitologique précoce (J1-J3)	0/33	0/33	1,00, Non significatif
Echec Clinique précoce (J1-J3)	0/33	0/33	1,00,Non significatif
Clearance parasitaire/heure	32,5 +- 13,26	47,25+- 11,14	0,0016,t-Test
La clairance parasitaire avant J7	33/33	33/33	1,00,non significatif
Récurrence entre (J8-J42)	2/33	0/33	0,493, test de Fisher

Pour la réponse clinique et parasitologique avant J7 nous n'avons constaté ni échec parasitologique précoce (J1-J3) ni échec clinique précoce (J1-J3), avec une clairance parasitaire avant J7.

La clairance plasmodiale était significativement plus rapide avec le Coartem™ (T-test, p = 0,0016), le temps était 32 heures (un jour et demi) avec le Coartem™, était par contre 47 heures (sensiblement 2 jours) avec AQ-13

Mais nous avons remarqué une recrudescence concernant deux sujets du groupe Coartem™ contre 0 sujet du groupe AQ-13 avec une différence non significative

d'une part et d'autre part la densité parasitemique mediane, la parasitemie et la moyenne unitiale des parasites asexués avaient les memes tendances.

Tableau VI : Comparaison des moyennes des parasitémies entre les deux groupes Coartem™ et AQ-13 à l'inclusion.

Groupe	Moyenne	N	Ecart-type
Coartem ™	20714,45	33	23986,051
AQ-13	22546,67	33	24770,439
Total	21630,56	66	24210,728

À l'enrôlement, la moyenne de la parasitemie était comparable entre les deux groupes de traitement avec l'intervalle de confiance 95%, p = 0,761 (t-test). La moyenne dans le groupe AQ-13 était 22546 /uL de sang et de 20714 dans le groupe Coartem™.

<u>Tableau VII</u> : Données de base hématologique durant le dépistage et avant la randomisation.

Bilan	Normal	A+L	AQ-13	*t*-Test *p*-Valeur
Hemoglobine (g/dL)	12,0-18,0	12,5 ± 2,1	12,1 ± 1,8	0,409
Hematocrite (%)	35,0-54,0	42,3 ± 7,2	39,6 ± 7,4	0,138
Taus de GR (x 10^6/ul)	4,00-6.00	4,85± 0,84	4,71 ± 0,63	0,447
Taux de GB (x 10^3/ul)	4,5-10,5	5,44± 2,07	6,28 ± 2,76	0,167
Plaquettes (x 10^3/ul)	150-450	93.1± 73,9	106,9± 56,3	0,397
Lymphocytes (x 10^3/ul)	1,2-3,4	1,27± 0,54	1,02 ± 0,44	0,250

<u>Tableaux VIII</u> : Bilan biochimique durant le dépistage et avant randomisation.

Bilan	Normal	A+L	AQ-13	*t*-Test *p*-Valeur
Glucose (mg/dL)	73-118	98,7 ± 24,1	106,3 ± 34,5	0,340
Creatinine (mg/dL)	0,6-1,2	1,1 ± 0,27	1,1 ± 0,17	0,474
BUN (mg/dL)	7-22	12,00 ± 4,05	10,73 ± 2,89	0,148
Alcaline Phosphatase (U/L)	42-141	66,3 ± 26,9	66,8 ± 25,3	0,938
ALT (ala, U/L)	10-47	27,6 ± 14,0	24,7 ± 8,7	0,317
AST (Asp, U/L)	11-38	34,7 ± 11,8	31,8 ± 9,5	0,276
Sodium (mM)	128-145	142,6 ± 3,9	141,5 ± 3,6	0.238
Potassium (mM)	3,6-5,1	4,2 ± 1,2	4,0 ± 1,0	0,465
Chloride (mM)	98-108	98,3 ± 4,6	97,4 ± 3,6	0,379
CO_2 (mM)	18-33	23,7 ± 2,0	23,9 ± 2,4	0,714
Calcium (mg/dL)	8,0-10,3	8,6 ± 0,36	8,7 ± 0,38	0,281
Phosphate (mg/dL)	2,2-4,1	3,02 ± 1,21	2,48 ± 1,09	0,420
Albumine (g/dL)	3,3-5,5	3,50 ± 0,33	3,68 ± 0,38	0,180
Proteine totale (g/dL)	6,4-8,1	7,66 ± 0,54	7,83 ± 068	0,265
Bilirubine totale (mg/dL)	0,2-1,6	1,73 ± 1,10	1,66 ± 0,74	0,763
Bilirubine directe (mg/dL)	0,0-0,3	0,26 ± 0,20	0,27 ± 0,16	0,830

Nous n'avons pas observé de différence significative concernant les données biologiques durant le dépistage avant la randomisation.

Tableaux IX : Effets secondaires mineurs (Grade 1 ou moins).

Effets secondaires récensés	**Coartem (n=33)**	**AQ-13 (n=33)**	***p*-Valeur, Fisher's Exact Test**
Fièvre	29	32	0,355
Fatigabilité	28	27	1,000
Myalgies, Arthralgie	25	27	0,764
Cephalées	31	32	1,000
Anorexie	20	24	0,434
Nausées	13	17	0,459
Vomissement	7	12	0,277
Douleurs abdominales	8	9	1,000
Diarrhées	6	1	0,105
Toux	8	7	1,000
Prurit	9	16	0,127
Tinnitus	2	5	0,427
Influenza-like syndrome	11	9	0,789
Temperature	13	16	0,620
Paleur	2	3	1,000
Ictère	2	2	1,000

L'incidence d'effets indésirables évalués était statistiquement comparable entre les deux groupes.

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Le but de notre étude était de déterminer et de comparer les taux de guérison de Coartem™ et AQ-13 dans des zones d'endémies ou la chloroquine n'est plus utilisée. Ainsi nous avons fait une étude randomisée dans la quelle des sujets qui ont fourni leur consentement éclairé à participer ont été randomisés entre deux bras

1-Lieu d'étude

Les villages de Missira, de Sirakoroba et le district de Bamako ont été choisis pour la réalisation de cette étude. Ce choix des sites est dû au fait que :

1] Récemment le laboratoire de biologie moléculaire a établi une station de recherche qui sert de centre de santé aux populations dans le village Missira

2] Il y aura une étude d'observation uniquement au centre de recherche clinique à bamako

METHODOLOGIE :

Il s'agissait d'un essai clinique comparant l'efficacité du Coartem™ et AQ-13. L'étude a porté sur 66 sujets répartis en deux groupes de 33 sujets. Les adultes maliens agés d'au moins 18 ans ayant un paludisme simple constituaient la population cible. Cette étude nous a permis d'adopter le protocole de suivi de 42 jours. Il est mieux indiqué pour surveiller les réaparutions tardives de la parasitemie et ou des manifestaions cliniques.

2-FACTEURS DEMOGRAPHIQUES :

Notre étude s'est portée sur une population de 66 patients, tous âgés de 18 ans ou plus. Les 66 patients étaient bien répartis entre deux groupes de traitement, le groupe Coartem™ et le groupe AQ-13. L'âge moyen était de 29,78 ans pour les patients du groupe Coartem™ et 28,42 ans pour les patients du groupe AQ-13. Nous avons constaté que les deux groupes sont comparables en fonction de l'âge et de la répartition.

3-TAUX D'HEMOGLOBINE :

Entre le jour 0 et le jour 4 nous avons constaté une diminution du taux d'hémoglobine dans les deux groupes. Avec une moyenne de 13,5g/dl pour le groupe Coartem™ et 13,13g/dl pour AQ-13 le jour 0 contre une moyenne de

11,25g/dl pour le groupe Coartem™ et 11,43 g/dl pour le groupe AQ-13 le jour 4. Cette diminution pour le groupe Coartem™ n'était pas attendue car beaucoup d'études ont fait cas d'une augmentation du taux d'hémoglobine avec le traitement par le Coartem™[40-55] mais pour le groupe AQ-13 nous ne disposons pas de données. Les études menées à Bacoumana, Sotuba, avaient toutes un effet decroissant sur le taux d'anémie [40-55]. Sur la base de ces observations, il est souhaitable que d'autres études se penchent sur la question.

4- REPARTITION DES PATIENTS DANS LES DEUX GROUPES DE TRAITEMENT

Sur les 66 patients inscrits au hasard 33 patients ont été loués à un groupe avec comme traitement le Coartem™, et les 33 autres à un groupe avec comme traitement AQ-13. Sur les 33 patients du groupe Coartem™ nous n'avons pas noté ni perdu de vue, ni retrait mais deux patients ont présenté un échec tardif et 31 patients ont terminé l'étude. Par contre, sur les 33 patients du groupe AQ-13 deux patients se sont retirés pour des raisons personnelles et 3 ont été perdu de vue dans ce groupe nous n'avons pas noté d'échec, 28 patients ont terminé l'étude. L'analyse par protocole suggère une efficacité du Coartem™ comparable à AQ-13. Avec un taux de guérison de 93,93% pour le Coartem™ et 100% pour AQ13. Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude de Bancoumana ou 100% de réponse sastisfaisantes étaient observées avec des combinaisons à base d'artésunate à J28 AS-AQ, AS-SP. Nos résultats sont également comparables à ceux de l'étude AS-AQ et Coartem™ au Mali ou à J28 les taux d'efficacité étaient respectivemant 100% et 99%. Une étude multicentrique au Kenya et au Gabon avec AS-AQ a trouvé des reponses 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 pourait expliquer ces résultats. Sur le plan intention de traiter dans cette étude, l'efficacite d'AQ-13 est inférieure au Coartem™ en raison des perdus de vue et des patients qui se sont retirés dans le groupe AQ-13. Des études avec plus de participants sont nécessaires pour décider si l'utilisation de AQ-13 devrait être recommandée dans le traitement du paludisme simple. Il faudra noter que le Coartem™ etant une combinaison, sa forte efficacité doit être relativisée car AQ-13 est une seule molécule, l'artémether agit en synergie avec la luméfantrine pour plus d'efficacité.

5-EFFETS ADVERSES ET TOLERANCE THERAPEUTIQUE :

Une bonne tolérance thérapeutique a été observée, aucun effet indésirable grave grade 2, 3, 4 n'a été enregistré au cours de l'étude. Cependant des symptômes bénins grade 1 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 liés à la symptomatologie du paludisme. Leur taux était comparable dans les deux groupes soit 214 dans le groupe Coartem™ et 239 dans le groupe AQ-13.

L'absence d'effet indésirable grave des grades 2, 3 et 4 dans les deux groupes est compatible avec les donnés indiquant que les événements graves grade 2 ; 3 ; 4 sont rares avec le Coartem™. Ces différents signes se sont considérablement améliorés dans les deus bras avant la fin de chaque suivi [5].

6-CLAIRANCE DE LA FIEVRE :

Au jour 0, 22 patients étaient fébriles dans le groupe Coartem™ et 11 patients n'étaient pas fébriles alors que dans le groupe AQ-13, 27 patients étaient fébriles et 6 patients n'étaient pas fébriles. A partir du jour 4, nous avons constaté la disparition de la fièvre chez 96,96% des patients sous Coartem™ alors que dans le groupe AQ-13 nous avons constaté la disparition de la fièvre chez 100% des patients. Cette courbe est compatible avec le fait que les traitements à base d'artemisine et AQ-13 ont un effet antipyrétique. Les résultats de notre étude sont proches de ceux d'Irian Jaye ou 100% des sujets étaient apyrétiques au troisiéme jour de traitement à base d'AS-SP. Dans une étude multicentrique menée au Kenya, Gabon, Sénégal les taux de sujets apyrétiques dans les bras AS-AQ étaient comparables avec ceux de notre étude, les valeurs respectives étaient 96%, 97%, 94% contre 96,96% dans notre étude.

7-EXAMENS BIOLOGIQUES :

Les anomalies biologiques sont communes, l'hémogramme est un examen fondamental, l'anémie et la thrombopénie observées sont compatibles avec le paludisme]8] par contre le taux de glucose, de créatinine, de bilirubine étaient dans la fourchette normale cette observation est compatible avec le paludisme simple] 8].

VII. CONCLUSION :

Les résultats obtenus indiquent que AQ-13 est aussi efficace que le Coartem™, et permet la clairance de la temperature plus rapidement que le Coartem™ et eliminent les parasites dans les 48 heures qui suivent son administration par voie orale. Les effets adverses constatés sont les memes pour les 2 medicaments.

VIII. RECOMMANDATIONS

Ainsi, nous recommandons :

1. de tester contre les souches resistantes aux derivés de l'artemether;
2. de continuer les essais chez les femmes et les enfants de moins de 5 ans et les adolescents ;
3. d'accélerer l'etude de phase 3 pour une mise rapide sur le marché en choisissant une molécule partenaire.

Commenté [C1]:

REFERENCES:

1 WHO: global Strategy for malaria control, Geneva, World Health Organisation: Geneva; 1993.

2. Traore JF, Pison G, Preziosi MP, & al**.** Impact of chloroquine resistance on malaria mortality.*C R AcadSci III* **1998***; 321: 689-97.*

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

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

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

6. WHO: A global Strategy for malaria control, Geneva, World Health. Organization: Geneva, 1993.

7. Marsh K. & al. Malaria disaster in Africa. Lancet 1998,352 :924.

8. Danis M, Mouchet J. Paludisme, UREF. Edition Marketing (Ellipses) 1991

9. Miller LH & Greenwood B. Malaria-ashadow over Africa. Science, 298, 2002

10. Warrell DA. Pathophysiologie du paludisme. Cahier de santé 1993 ;(3).276-279

11. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum recommandations pour la pratique clinique (Revision 2007 of the 1999 Consensus conference). Réanimation 2008 ; 17 : 1-54.

12. World Health Organization, Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med. Hyg 2000; 94: 1–90.

13. Makler M, Palmer C J, Ager A l - A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. Ann Trop Med Parsitol 1998 ; 92 : 419 33.

14. De Gentile L, Geneviève F. Le paludisme d'importation : diagnostic aulaboratoire. Rev Fr Lab 2000 ; 321 : 25-9.

15. Dorsey G, Gandhi M, Oyugi J, Rosenthal P. Difficulties in the prevention, diagnosis, and treatment of imported malaria. ArchIntern Med 2000 ; 160 : 2505-10.

16. Oliver M, Simon F, De Monbrison F et al. Le nouvel âge de la primaquine contre le paludisme. Méd Mal Infect 2008 ; 38 : 169-79.

17. Delaunay P, Estran-Pomares C, Marty P. Diagnostic du paludisme : frottis sanguin, goutte épaisse et tests antigéniques. Méd Mal Infect 2008; 38: 121-3.

18. Thellier M, Datry A, Alfa Cisse O, San C, Biligui S, Silvie O, Danis M. Diagnosis of malaria using thick blood smears: definition and evaluation of a faster protocol with improved readability. Ann Trop Med Parasitol 2002 ; 96 :115-24.
19. Chevlier B, Cavarlo J D, Baudet J M & al. Diagnostic rapide du paludisme. Le four à micro-ondes. Bull Soc Path Exo. 1992; 85: 223 5.
20. Petithory JC, Ardoin F, Ash LR & al. Microscopic diagnosis of blood parasites following a cytoconcentration technique. Am J Trop Med Hyg 1997 ; 57 : 78-83.
21. Brenier-Pinchartm M P, Pinel C, Grillot R, Ambroise-Thomas P. Le diagnostic du paludisme dans les régions non endémiques : valeur, limites et complémentarité des méthodes actuelles. Ann Biol Clin 2000 ; 58 : 310-6.
22. Colin L, Malié M, Bastide J M. Diagnostic rapide du paludismepar larecherche d'antigènes circulants. Rev Fr Lab 2000 ; 319 : 59-64.
23. Cavallo J D, Hernadez E, Gerome P, Plotton N, Debord T, Le Vagueresse R. Antigénémie HRPII et paludismed'importation à *P. falciparum* : comparaison de ParaSight-F et de l'ICT Malaria Pf. Med Trop 1997; 57: 353-6.
24. Grobusch M P, Alpermann U, Schwenke S, Jelinek T and Warhurst DC. False-positive rapid test for malaria in patients with rheumoid factor. Lancet 1999; 353: 297.
25. Lee N, Baker J, Andrews KT & al. Effect of sequence variation in *P. falciparum* histidine-rich protein 2 on binding of specific monoclonal antibodies: implications for rapid diagnostic tests for malaria. J Clin Microbiol 2006 ; 44 : 2773-8.
26. Minodier P, Noël G, Blanc P, Retornaz K, Garnier J M. Tests rapides dedépistage du paludisme. ArchPediatr 2005 ; 12 : 697-9.
27. Hance P, Garnotel E, De Pina JJ et Coartem™. Tests immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, principes et stratégies d'utilisation. MedTrop 2005 ; 65 : 389–93.
28. Minodier P. Dépistage du paludisme : tests rapides. J Pédiatr Puéricuture 200529.
29. Grobush M P, Hanscheid T, Zoller T, Jelinek T and Burchard G D. Rapid immunochromatographic mCoartem™aria antigen detection unreliable for detecting *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002; 21: 818–20.
30. Lecamus JL, Raphenon G. Diagnosis of malaria in the field by fluorescence microscopy using QBC capillary tubes. Trans R Soc Trop Med Hyg1992; 86: 460.

31. Adeoye G O, Nga I C. Comparison of Quantitative Buffy Coat technique (QBC) with Giemsa-stained thick film (GTF) for diagnosis of malaria. Parasitol Int 2007; **56:** 308-312.
32. Logworth DL**.** Drug-resistant malaria in childhood travelers. *Antimicrobial resistant in pediatrics **1995** ; 42 : 649-664.*
33. Bouchaud O, Le Bras J, Regnier B, Saimot G, Vilde JL, Yeni P**.** Paludisme : dans Médicaments anti-infectieux de Carbon C.1ère édition. *Paris : Flammarion Medecine-Sciences,* **1995** *; 506 p.*
34. Bryskier AJ, Labro MT**.** Paludismeet médicament. *Arnette***1998***.*
35. Ambroise-Thomas P**.** Traitement du paludisme : prévenir lesrésistances par les associations d'antipaludiques. *Med Trop* **2000** *; 60 : 219-222.*
36. White NJ, Olliaro P**.** Artemisinin and derivates in the treatement of uncomplicated malaria. *Med Trop* **1998***; 58:54S-56S.*
37. Rapport d'une consultation technique de l'OMS, 4-5 Avril **2001 Les** combinaisons thérapeutiques antipaludiques.
38. The use of artemisinin and its derivatse as antimalarial drugs: reportof a joint CTD/DMP/TDR informal consultation. Geneva, World Health Organization, 1998 *WHO/MAL/ 98. 1086.*79
39. WHO Informal Consultation on the neurologicCoartem™ investigations required for patients treated with artemisinin compounds and derivates. *Geneva, World Health Organisation,* **1998***.*
40. Traore **AA.** Evolution de l'éfficacité de deux combinaisons à based'artemisinine dans le traitement du paludismesimple : Co-arinate® vs Coartem™ dans une zone périurbaine (Sotuba). *Thèse, Med* **2005***; Bamako; 05 M 216.*
41. Olliaro P**. & al.** Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria, *Lancet* **1996***; 348: 1196-1201.*
42. Braseur P**.** & al. Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in west and centrCoartem™ Africa. *Transaction of the RoyCoartem™ Society of Trop Med and hyg***1999***; 93:645-650.*
43. Neftel KA. & al. Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. *Brit Med J* **1986***; 292: 721-723.*
44. Rovieux B. & al**.** Amodiaquine incuduced agranulocytosis. *British Journal of haematology,* **1989***; 71:7-11.*
45. Phillips-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.*80

46. Looareesuwan S. & al. Clincal 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.*
47. Looreesuwan **S.** & al. Efficacy and safety ofatovaquone/proguanil compared with mefloquine treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand.*Am J Trop Med and Hyg***1999***; 60: 526-532.*
48. Looreesuwan **S & al.** Malarone® (atovaquine and proguanilhydrochloride): a review of its clinical development for treatement of malaria. Malarone Clinical Trials Study Group. *American journCoartem™ of TropicCoartem™ Medecine and Hygiene,* **1999***; 60:533-541.*
49. Marra F, Salzman JR, Ensom MHH**.** Atovaquone proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. *Annals of Pharmacotherapy,* **2003***; 37:1266-1275.*
50. Povinelli L & al**.** *Plasmodium vivax* malaria in despite of atovaquone/proguanol (Malarone®) prophylaxis. *Journal of Travel Medecine,* **2003***; 10:353-355.*
51. Kante O**.** Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de
L'association : Sulfalène/Pyriméthamine/Amodiaquine vs
Artheméter/Luméfantrine dans le traitement du paludisme non
Compliqué à *Plasmodium falciparum* au Mali (Sotuba, Kambila). *Thèse, Pharm, Bamako,* **2007** *; 12.*
52. WHO/CDC/RBM/2001.*35*
54. Adjuik M, Agnamey P, Babiker A, Borrmann S, Brasseur P, Cisse M, Cobelens F, Diallo S, Faucher JF, Garner P, S Gikunda S, Kremsner PG, Krishna BL, Mloolpapit T, Matsiegui PB, Missinou MA, Mwanza J, Ntoumi F, Olliaro P, Rezbach P, Some E, Taylor WRJ. Essai randomisé multicentrique de la combinaison amodiaquine+artésunate comparé à l'amodiaquine chez les enfants en Afrique. *Lancet* **2002** *; 359 : 1365 72*
55. Fofana M**.** Efficacité comparée de la chloroquine et des combinaisons thérapeutiques artésunate+chloroquine, amodiaquine+artésunate et artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine dansle traitement du paludisme simple en zone d'endémie au Mali.
Thèse, Pharm, Bamako, **2003***; 45.*
56. Djimde A, Fofana B, Sagara I, Sidibe B, Toure S, Dembele D, Dama S, Ooulogueme D, Dicko A and Doumbo OK**.** Efficacy, Safety, and Selection of Molecular Markers of Drug Resistanceby Two ACTs in MCoartem™i*Am. J. Trop. Med. Hyg., 78 (3),* **2008** *; pp. 455-461*

57. Christelle N. SDONG**.** Place de la sulfadoxine pyrimethamine dans la politique de lutte contre le paludismeau Gabon et au Mali. *Thèse : Méd : Bamako,* **2005** *; 81P; 85Thèse : Méd : Bamako,* **2007** ; 8.
58. Leonardo B, Ringwald P**.** 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.*
59. 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 permethrine et le traitement systematique des cas fébriles. *Thèse, Med, Bamako,* **1996** *; 51.*
60. Travrese P. MDE, Jaeger G, Coquelet ML & al **:** Contribution à l'étude de la répartition des hémoglobinoses chez les africains et les mCoartem™gaches.*Sem. Hosp. Paris,* **1969***; 45-(22)1540-1446*
61. Ginsburg H**.** Effet of calcium antagonists on malaria succeptibility to chloroquine. *Parasitology today,* **1989 ;** *Bamako, N°19*
62. Kouriba B. Epidémiologie de la chloroquino-résistance au Mali ; intérêt d'un test rapide de détection des souches chloroquino-résistantes de *P. falciparum* par l'utilisation de l'hydrogène (3H) et la vérapamil.
Thèse, Pharm, Bamako, **1992** *; 20.*
63. 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*
64. XIIème Cours Supérieur d'Epidemiologie, Bamako, Mali**.** La chimioprophylaxie, la chimiosensibilité et l'anémie palustre chez lesenfants de 0-9 ans à faladiè cercle de Kati. *Novembre* **2000.**
65. XIIIème Cours supérieur d'Epidemiologie, Bamako, Mali**.** Indicateurs paludométriques et evaluation du niveau de la chloroquino-résistance à Faladiè : *Décembre,* **2002**.

.

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 donnerais 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 sont 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 reçu de leurs pères.

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.

SIGLES

ET

ABREVIATIONS

HOMMAGES
AUX MEMBRES
DU JURY

TABLES

DES ILLUSTRATIONS

TABLE

DES MATIERES

INTRODUCTION

OBJECTIFS

GENERALITES

PATIENTS ET METHODES

RESULTATS

COMMENTAIRES

ET

DISCUSSION

CONCLUSION

ET

RECOMMANDATIONS

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

DEDICACES

ET

REMERCIEMENTS