

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

**Ministère des Enseignements
Secondaire Supérieur et de la
Recherche Scientifique**

République du Mali

Un Peuple Un But Une Foi



UNIVERSITE DE BAMAKO
Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année Universitaire 2007 - 2008

Thèse N° /..... /

THESE

Essai clinique randomisé ouvert et multicentrique réalisé en Afrique, visant à comparer trois combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine [Artésunate-Sulfaméthoxypyrazine-Pyriméthamine (dose fixe sur 3 jours) Artésunate-Sulfaméthoxypyrazine-Pyriméthamine (dose fixe sur 24 heures) Artéméter-Luméfantrine (dose fixe sur 3 jours)] sur des patients atteints de paludisme simple à *Plasmodium falciparum*

**Présentée et soutenue publiquement le 18 /04/2008 à 10 heures
devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-
Stomatologie du Mali**

Par Monsieur Niawanlou DARA

Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président : Professeur Hamar A TRAORE

Membre : Professeur Drissa DIALLO

Co-directeur : Docteur Issaka SAGARA

Directeur : Professeur Ogobara K DOUMBO

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2007-2008

ADMINISTRATION

DOYEN: ANATOLE TOUNKARA – PROFESSEUR

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

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

SECRETARE PRINCIPAL: YENIMEGUE ALBERT DEMBELE – PROFESSEUR

AGENT COMPTABLE: MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL- CONTROLEUR DES FINANCES

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie – Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Sinè BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne
Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale Chef de D.E.R.
Mr Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
---------------------	----------------

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sekou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Reanimation
Mr Tieman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
Mme TRAORE J THOMAS	Ophtalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Nouhoum ONGOÏBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Reanimation

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mme Djeneba DOUMBIA	Anesthésie Réanimation
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie- Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MAKALOU	Orthopédie-Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/ Obstétrique
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Boureima MAIGA	Gynéco-Obstétrique
Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-réanimation
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdourahmane S. MAÏGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie

2. MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
-----------------	------------------

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie – Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie – Mycologie Chef de D.E.R.
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F. M. TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie – Biologie Animale
Mr Ibrahim I. MAÏGA	Bactériologie – Virologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie – Mycologie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie/ Virologie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie pathologie
Mr Guimogo DOLO	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie/ Parasitologie
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Boubacar TRAORE	Parasitologie - Mycologie

4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Djbril SANGARE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Mamadou BA	Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
Mr Moussa FANE	Parasitologie /Entomologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAÏGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie- Chef de D.E.R.
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie-Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA	Pneumo-Phthysiologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Sahare FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie

3- MAITRES ASSISTANTS

Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme DIARRA Assétou SOUCKO	Médecine interne
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A. CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépto-gastro-entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépto-gastro-entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Soukalo DAO	Maladies infectieuses
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique Chef de D.E.R
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Benoît Yaranga KOUMARE	Chimie analytique
Mr Ababacar I. MAÏGA	Toxicologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mme Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Mr Yaya KANE	Galénique
Mr Saïbou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire
Mr Yaya COULIBALY	Législation

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique, Chef de D.E.R
--------------------	--------------------------------------

2. MAÎTRE DE CONFERENCES

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

Mr Moussa A. MAÏGA Santé Publique

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique
Mr Mamadou Sounalo TRAORE	Santé Publique
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Akory AG IKNANE	Santé Publique
Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO	Biostatistique
Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

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

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Mounirou CISS	Hydrologie
Pr Amadou Papa Diop	Biochimie.
Pr. Lamine GAYE	Physiologie

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

DEDICACES ET

REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce travail:

A mon Seigneur Jésus

Ta bonté est immense et ta grandeur est irréfutable. Je te remercie de m'avoir permis de te connaître, tu m'offres la vie éternelle par ce don de ta vie à la croix, merci pour ta grâce. Je peux m'exclamer aujourd'hui en disant comme Pierre, chez qui irons-nous, car de toute évidence il n'y a que toi qui puisses remplir mes attentes. Une des qualités que j'ai découvert en toi et qui me séduit tant est que, là où les jointures les plus intimes humaines se rompent toi tu y demeures. Seigneur ton peuple que nous sommes est heureux car tu es notre parure.

Dieu de nos Pères, Seigneur de miséricorde, par ta Parole tu as fait toutes choses, et par ta Sagesse tu as formé l'homme pour qu'il domine sur toutes les créatures au-dessous de toi, pour qu'il gouverne le monde avec sainteté et justice, et prenne ses décisions avec droite conscience : donne moi donc la Sagesse qui partage ton trône, et ne me rejette pas du nombre de tes enfants. La raison humaine avance timidement, nos réflexions sont mal assurées, car un corps périssable pèse lourdement sur l'âme, et notre gangue d'argile paralyse l'esprit toujours en éveil.

A mon père Feu Antoin dit Antoine DARA

Que la mort a arraché à notre grande affection, nous n'avons pu longtemps profiter de ta présence. Cependant cher père tu as été un papa exemplaire et irréprochable pour nous. Votre souci permanent de l'avenir de la famille a été d'un apport capital pour ce travail. Tu nous as toujours appris le travail bien fait. Que DIEU t'accorde son repos éternel dans le paradis. Amen

A mes mères

Fatoumata GUINDO dite Valentine

Chère mère vos prières, vos bénédictions et l'éducation que vous nous avez donnée m'ont permis d'accepter et d'aimer les autres avec toutes leurs différences. Ce travail est le fruit fort de tous les sacrifices que vous avez consentis pour nous. Nous ne saurons jamais vous remercier assez.

Trouvez ici chère mère l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon amour indéterminé.

Yatiguème DOUGNON dite Viviane

Vous qui avez tout donné pour notre réussite et le bon aboutissement de notre formation. Tu as joué pleinement ton rôle de mère, tu nous as aidé à surmonter la douleur suite au décès précoce de notre cher papa.

Cette opportunité est une occasion de plus pour moi de te rassurer de ma profonde affection et de mon amour indéterminé.

Que l'Eternel te donne la bonne santé.

A ma bien aimée Elisabeth DOUGNON

Toi qui m'as offert tout ton cœur et toute ta tendresse en m'acceptant avec tous mes défauts. Tu as enduré toutes les souffrances avec nos enfants durant tout mon long temps d'absence. Ton soutien psychologique dans l'affection a été indispensable à la réussite de ce travail. Retrouves ici mon amour profond, toute mon affectivité et ma profonde reconnaissance.

A mes fils Thérèse dite Yataba et Thierry Amadomo

Mes devoirs et obligations scolaires ne m'ont pas permis d'être avec vous, pour vous donner toute mon affection de père et de jouer pleinement mon rôle de père dans votre éducation de tous les jours.

Ce travail vous appartient en entier.

Que DIEU vous donne longue vie afin que vous fassiez mieux que ce modeste travail.

A mon frère feu Jean DARA

Que ton âme repose en paix, que la grâce du Seigneur soit avec toi. Dort en paix cher frère.

A tous mes frères et sœurs

Helene, Michel, Thérèse, Marcelle, Pierre, Yadomé dite Marie, Amaga dite Alice, Anna, Kisito, Philippe, Henry, Alphonse, Charles, Rosali

Votre soutien ne m'a jamais fait défaut. Que le seigneur, DIEU nous donne la force de resserrer toujours et d'avantage nos liens fraternels dans son amour. Ce travail est le votre.

Aux victimes de l'injustice, de l'inégalité sociale et aux orphelins

Que l'Eternel vous donne la force et le courage d'affronter les obstacles qui sévissent votre chemin dans la vie.

Aux victimes du paludisme plus particulièrement les femmes et les enfants qui payent lourd pour cette maladie.

REMERCIEMENTS

Seigneur, DIEU le Père Tout Puissant je te remercie et je te rends grâce de m'avoir donné la santé et le courage de venir à bout de ce travail et de m'avoir donné la faculté d'accomplir cette œuvre selon ta volonté. Que ta bénédiction et ta protection soient sur nous tous. **Amen**

Mes remerciements s'adressent:

A mon oncle feu Manaye Angougnon DARA

A mes oncles et tantes maternels

Je vous dis merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. C'est location pour moi de vous réitérer toutes mes reconnaissances.

A mes cousins et cousines

Merci pour votre affection. Je vous souhaite bon parcours.

A mes neuves et nièces

Je vous souhaite longue vie. Que DIEU vous donne la force d'aller plus loin dans vos études.

A toute la famille DARA, SOMBORO, DOUMBO, DOUGNON

A Sofara, Doumanjana, Sokoniko, Kalabankoura, Faladié, Bozola, Sévaré, Garantiguibougou, Guèdiègana.

Merci pour tout, je vous réitère toute ma reconnaissance.

A mes amis et complices

- Bruno DAKOUO

Je ne saurais te dire merci car en réalité tu as été plus qu'un ami pour moi je te considère comme le frère que le Seigneur lui même a voulu pour moi.

Durant tout ce long temps que nous avons vécus et que nous continuons à vivre ensemble tu t'es toujours comporté comme un vrai frère pour moi. Comme j'aime le dire tu es mon frère jumeau.

C'est location pour moi de te témoigner de toute ma sympathie et mon amour pour toi.

-Dr DIALLO Amadou Barké, Mrs: Fernand SANOU, Mohamed Ndiaye, Mamadou K COULIBALY.

A tous mes amis et collègues en thèse ou déjà docteurs aux DEAP

Mr Samba COUMARE, Dr GUINDO Agnès, Dr TOLO Youssouf, Dr KANTE Ousmane, Dr DICKO Yeya, Mr Antoine DARA, Dr NIARE Boubacar, Mr Modibo DIARRA, Dr Tembiné Intimbé, Dr DAMA Souleymane, Mr Zoumana I TRAORE, Mr Moussa Lamine DIAKITE, Mr Sintry SANOGO.

Merci pour tout et du courage pour ceux d'entre vous qui n'ont pas soutenu d'abord.

A tous les docteurs de Bancoumana, Kollé et Samako

Sory DIAWARA, Mamady KONE, Mahamadoun ASSADOU, Abdoul Baki DIALLO, Mamadou TEKETE, Hama MAIGA, Oumar Billa TRAORE, Kourané SISSOKO.

Je vous remercie pour votre collaboration et votre apport pour l'amélioration de ce travail. Que DIEU vous récompense.

A toutes les populations des différents sites de l'étude

Merci pour votre hospitalité et votre collaboration franche.

Au laboratoire Dafra Pharma nv – Belgique

Qui est le sponsor de cette étude. Sans eux cette étude n'aurait pas pu se réaliser.

A mon cher pays le MALI

Merci pour tout. Tu m'as rendu aujourd'hui ce que je suis Que Dieu veille sur le **Mali**.

A toute la communauté catholique du Point G

Chers frères et sœurs en Christ, merci une fois de plus pour votre soutien moral et spirituel. Que le Seigneur nous accompagne dans notre lutte de tous les jours. **Amen**

A la CEC (Communauté des élèves et étudiants croyants) du Mali

Tu fais partie de mes formateurs dans le cadre de ma vie sociale de tous les jours. Nous resterons ensemble pour un monde meilleur pour toujours. Que le Seigneur nous donne la force de notre combat.

A l'Association des Ressortissants de Mopti et Sympathisants (ARMOS)

Merci pour votre collaboration.

A l'association GUINNA DOGON de la FMPOS

Merci pour votre soutien et votre encouragement.

A l'association des ressortissants des KOUNDOU

Je vous présente ce travail venant de vous-même. Il vous appartient.

A tous les membres de la Grande Famille RASERE de la FMPOS

Pour tous les moments de joie et de difficulté que nous avons traversés ensemble depuis le début de mon cycle universitaire. Un merci particulier aux ***raseriennes***

Au Dr DICKO Alassane

Votre rigueur scientifique, votre abord facile, votre encouragement ont été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie du fond du cœur.

A Maître Mamadou BAH

Nous avons reçu notre formation de base au DEAP avec vous. Soyez en remercié. Nous vous souhaitons bonne suite dans votre carrière universitaire.

Au Dr SAYE Rénion

Votre simplicité, votre respect envers les autres, votre disponibilité, votre écoute des autres ne m'ont pas laissé indifférents. Vous avez aussi contribué à notre formation au niveau du labo. Je te dis merci.

A tous mes enseignants depuis l'école primaire

Merci pour toute la formation que vous m'avez donnée.

A tous les chercheurs du DEAP/MRTC : Je ne citerai pas de nom au risque d'en oublier. Merci pour votre collaboration, votre contribution et surtout pour votre esprit d'équipe.

A tout le personnel du DEAP/MRTC (informaticiens, gestionnaires, chauffeurs, secrétaires et manœuvres).

J'aimerais vous dire merci pour votre grande disponibilité et pour votre franche collaboration.

A tout le corps professoral de la FMPOS: Je voudrais à travers ces mots vous dire toute ma gratitude en vous disant merci pour l'enseignement reçu et les différents encadrements pendant ma formation.

A mes amis et camarades des promotions 1999-2000 de la FMPOS:

Vous qui m'aviez soutenu lors des dures épreuves par une assistance sereine, une franche collaboration dans un esprit d'unité, merci pour tout. Ce travail est le fruit de votre engagement de tous les jours. A vous tous je souhaite du courage car nous avons des défis à relever.

En fin à tous ceux dont j'aurai oublié ou omis de remercier ici, je les prie de bien vouloir m'en excuser.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury

Professeur Hamar Alassane Traoré,

Professeur titulaire des Universités en médecine interne;

Chef de service de médecine interne au CHU du Point G.

Cher maître, vous êtes une source intarissable de savoir scientifique, votre rigueur et votre assiduité dans le travail font de vous un chef émérite.

C'est avec spontanéité que vous avez accepté de présider ce jury, nous nous en trouvons honorés.

Veuillez croire en l'expression de notre très haute admiration et de notre profond respect.

A notre maître et membre du jury Professeur Drissa Diallo, Professeur Agrégé en Matières Médicales

Responsable du Département de la Médecine Traditionnelle

Cher maître 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 toutes nos reconnaissances.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Ogobara K. Doumbo,

Professeur titulaire de Parasitologie et Mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Directeur du cours d'épidémiologie pour cadres supérieurs de la santé pour l'Afrique, médecin chef du Département Epidémiologie et des Affections Parasitaires, Directeur du Pôle D'Excellence de Recherche sur le Paludisme, Malaria Research and Training Center (MRTC).

Membre de l'Académie Nationale de Médecine de France.

Eminent homme de science, vous êtes sans doute un exemple à suivre. Cher maître nous avons beaucoup admiré vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines.

Je vous suis reconnaissant de m'avoir accepté au DEAP et je veillerai à tirer bon profit des enseignements reçus.

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 co-directeur de thèse Docteur Issaka Sagara, médecin chercheur au DEAP /MRTC et biostatisticien.

Votre disponibilité et votre apport pédagogique dénotent de l'intérêt que vous accordez au travail scientifique bienfait. Vous m'avez facilité la tâche dans la réalisation de ce document par vos qualités humaines et par les efforts que vous avez bien voulu déployés. C'était pour moi un honneur de compter parmi vos internes.

Soyez rassuré cher maître de toute notre gratitude et recevez nos remerciements les plus sincères.

PLAN

INTRODUCTION

GENERALITES

METHODOLOGIE

RESULTATS

DISCUSSION

CONCLUSION

RECOMMANDATIONS

REFERENCES

FICHE SIGNALETIQUE

RESUME

ANNEXES

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	1
II.	GENERALITES	4
	1. Définition	4
	2. Physiopathologie du paludisme	4
	3. Clinique	5
	4. Les antipaludiques	7
	5. Produits de l'étude	16
	6. Objectifs de l'étude	22
	6.1 Objectif principal	22
	6.2 Objectifs secondaires	22
III.	METHODOLOGIE	23
	1. Site de l'étude	23
	2. Période d'étude	25
	3. Type d'étude	25
	4. Population d'étude	26
	5. Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion	26
	6. Echantillonnage	27
	7. Randomisation	28
	8. Matériels et réactifs	29
	9. les examens effectués	30
	9.1 Examens cliniques	30
	9.2 Examens parasitologiques	30
	9.3 Examens hématologiques	31
	9.4 Examens biochimiques	32
	9.5 Etude de biologie moléculaire	32

10. Déroulement de l'étude-----	32
11. Plan de l'étude-----	33
12. Traitement-----	34
13. Critères d'évaluation-----	36
13.1 Efficacité thérapeutique le jour 28-----	36
13.2 Critères d'évaluation primaires-----	36
13.3 Critères d'évaluation secondaires-----	37
13.4 Autres critères d'évaluation-----	38
13.5 Mesures de sécurité-----	38
14. Méthodes de gestion et analyse des données-----	39
14.1 Méthodes de gestion des données-----	39
14.2 Plan d'analyse des données-----	39
15. Considérations éthiques-----	39
IV. RESULTATS-----	41
1. Aspects démographiques et autres caractéristiques de base-----	41
1.1 Profil de l'étude-----	42
1.2 Violation de protocole-----	43
1.3 Perdus de vue et retraits de l'étude-----	44
1.4 Aspects démographiques de base-----	45
2. Clairance de la fièvre -----	46
3. Clairance parasitaire-----	47
4. Evolution de la gamétocytémie-----	48
5. Réponse clinique et parasitologique globale au jour 28-----	49
6. Réponse clinique et parasitologique au jour 28 en fonction des âges -----	50
7. Réponse clinique et parasitologique au jour 28 par pays---	51
8. Fréquence des évènements indésirables -----	53
V. DISCUSSION-----	54

VI.	CONCLUSION -----	60
VII.	RECOMMANDATIONS -----	61
VIII.	REFERENCES -----	62
IX.	FICHE SIGNALEIQUE -----	70
X.	RESUME -----	71
XI.	ANNEXES -----	73

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN: Acide désoxyribonucléique
AL: Artémether Luméfantrine
ALAT ou SGPT: Alanine aminotransférase
ASMP: Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine
BPCs: Bonnes Pratiques Cliniques
BPLs: Bonnes Pratiques de Laboratoires
CHU: Centre hospitalo-universitaire
CIH: Conférence Internationale d'Harmonisation
Cp: Comprimé
CRF: Formulaire de Rapport des Cas
DEAP: Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires
DHFR: Dihydrofolate réductase
DHodase: Dihydroorotate déshydrogénase
DHPS: Dihydroptéroate synthétase
ECT: Echec Clinique Tardif
EDTA: Ethylenediaminetetracetic Acid
EPT: Echec Parasitologique Tardif
ETP: Echec Thérapeutique Précoce
FDC: Dose fixe Combinée
GE: Goutte Epaisse
ID: Identification
J: Jour
MSP1: Protéine de Surface Mérozoïte 1
MSP2: Protéine de Surface Mérozoïte 2
MRTC: Malaria Research and Training Center
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
PCR: Polymerase chain reaction
RCPA: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate
SM: Sulfamide

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

SP: Sulfadoxine-Pyriméthamine

SMP: Sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine

SST: Tube de séparation de sérum

TCA: Traitement Combiné à base d'Artémisinine

VS: Versus

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Le paludisme (du latin *palus, paludis*, marais), appelé aussi malaria (de l'italien *mal'aria*, mauvais air), est une parasitose due à un protozoaire transmis par la piqûre d'un moustique, l'anophèle (genre Anophèles), provoquant des fièvres intermittentes.

Avec 300 à 500 millions de malades et 1,5 à 2,7 millions de décès par an, le paludisme demeure la parasitose tropicale la plus importante et constitue un problème majeur de santé publique qui frappe les pays intertropicaux en majorité pauvres.

Quatre vingt pourcent (80%) des cas sont enregistrés en Afrique subsaharienne, où ils concernent majoritairement les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes [1].

Dans les zones d'endémie palustre 30 à 50% des admissions hospitalières, 50% des consultations externes et 13 à 50% des absences scolaires pour des raisons médicales sont dues au paludisme [2, 3].

En plus de leurs mortalités élevées, les formes graves du paludisme peuvent être responsables de séquelles invalidantes chez l'enfant (troubles psychiques, retard mental, ataxie cérébelleuse, cécité corticale) [4].

Seule ou associée à d'autres maladies, la malaria tue un enfant toutes les 40 secondes. Elle entrave le développement économique de l'Afrique, où les pertes socio-économiques qu'elle provoque sont énormes: décès, absentéisme scolaire et professionnel, diminution de la production alimentaire, etc.... [5]. Il lui est attribué une perte de croissance par arrêt de travail de 1,3% par an soit 12 milliards de dollars pour la seule Afrique [2].

Au Mali le paludisme est la première cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans et de morbidité dans la population générale [6]. Il est la première cause des convulsions fébriles (49,07%) de l'enfant et du nourrisson au CHU Gabriel Touré de Bamako. On estime que 51,7% des urgences pédiatriques sont dues au neuropaludisme [7] dans cette

structure où la létalité des formes graves du paludisme dépasse les 15% [4, 8, 9,10].

Une autre étude menée en 1989 dans le service de médecine interne du CHU du Point-G avait classé le paludisme comme la 2^{ème} cause des syndromes fébriles [11]. Au CHU Gabriel Touré, il était la première cause de mortalité (45,7%) et de morbidité (32,4%) chez les enfants de moins de 5 ans. En 2002 au Mali les fièvres présumées d'origine palustre occupaient la première place parmi les motifs de consultation avec 34% pour la population générale, et 39% chez les enfants de 1 à 4 ans [12].

La prévalence de l'infection dépend de la pluviométrie et de la température et varie de 7,2% (en zone du Sahel) à 83,5% (en zone soudanienne) [13]. Elle était de 78,5% à Bancoumana en octobre 1994 chez les enfants de 1 à 4 ans [14].

La résistance aux antipaludiques augmente régulièrement, elle est plus importante pour la chloroquine. Ainsi à Kollé de 25,8% en 1998 elle a passé à 28,7% en 1999 (Teketé M) [15], Katilé avait trouvé 22,1% en 2000 à Bancoumana [16], et Djimde A et coll avaient trouvé 22,6% à Mopti dans une étude publiée en 2003 [17].

La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine varie entre moins de 1% et 5,6% dans notre pays. Sogoba M avait trouvé 2,8% à Sotuba [18], à Mantérou elle était de 5,6% en 2000 (Daou M.) [19], Plowe CV et coll avait trouvé 3,4% à Bandiagara et 2,6 % à Mopti en 1996[20]; alors qu'en 1999 Djourté et coll. avaient trouvé une efficacité pour la SP de plus de 99% au Mali [21].

Afin de limiter la résistance croissante et protéger les nouvelles molécules antipaludiques, il a été recommandé par l'OMS d'éviter une monothérapie et d'utiliser les combinaisons thérapeutiques.

L'efficacité des thérapies combinées à base d'artémisinine (TCA) a déjà été démontrée dans différentes études menées [22, 23].

Les facteurs secondaires tels que les effets secondaires, la facilité d'administration, le coût, la durée du traitement, etc... sont importants lors de la sélection du traitement approprié, étant donné qu'ils peuvent avoir un impact important sur le résultat final d'un traitement antipaludique.

Ainsi l'essai actuel vise à investiguer l'efficacité du schéma de dosage de 24 heures et de 3 jours (48 heures) du Coarinate® une combinaison à dose fixe par rapport au Coartem® une autre combinaison à dose fixe sur une plus grande échelle (étude de phase 3). Notre étude est une étude multicentrique qui a concerné quatre pays (Mali, Cameroun, Soudan et Rwanda) présentant chacun des variantes en termes de démographie, de niveau de résistance aux antipaludiques, etc....

Pour étudier l'efficacité de l'Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (ASMP, nom commercial: Coarinate®), nous comparons cette combinaison à l'Artéméter-Luméfantrine (AL, nom commercial: Coartem®), étant donné qu'il s'agit d'un médicament de référence recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2003) et qu'il est accepté en tant que thérapie de première intention par de nombreux gouvernements en Afrique.

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

GENERALITES

II. 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*, le *Plasmodium malariae*, le *Plasmodium vivax* et le *Plasmodium ovale*. Le vecteur de transmission est l'anophèle femelle.

2- Physiopathologie du paludisme [24]

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 endoérythrocytaires de plasmodium se synchronisent progressivement, la libération des pigments malariques est régulièrement 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 aussi bien des pigments malariques que des 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.

Cependant d'autres hypothèses ont été évoquées:

- une augmentation de la perméabilité de la barrière méningée entraînant une fuite du liquide céphalorachidien et un œdème cérébral.
- la coagulation intra vasculaire disséminée.
- le 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 périvasculaire et de lésions de la substance blanche.

3- Clinique [24]

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-érythrocytaire du parasite.

Accès palustre simple

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

- les frissons marquées par une forte fièvre ($>38^{\circ}5$),
- la chaleur, elle peut durer 3 à 4 h, accompagnée le plus souvent de céphalées, de douleurs abdominales,
- d'importantes sueurs avec une chute thermique.

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

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 peut être nulle ou modérée.

Paludisme viscéral évolutif

Il est rencontré chez des sujets 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- Les antipaludiques

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 seuls antipaludiques naturels sont la quinine et les dérivés du Quinghaosu: Artémisinine, tous les autres sont des antipaludiques de synthèse.

- Ces antipaludiques ont été divisés en deux groupes selon leur rapidité d'action:
 - Groupe 1*: La quinine et les amino-4-quinoléines comme antipaludiques d'action rapide.
 - Groupe 2*: Les antifoliques (sulfones et sulfamides) et les antifoliniques (biguanides et diaminopyridines) comme antipaludiques d'action lente.
- Selon le point d'impact des médicaments on distingue des *schizontocides* (chloroquine, amodiaquine, quinine, méfloquine, Halofantrine, Proguanil, Pyriméthamine, Artémisinine) et des *gamétocytocides* (amino-8-quinoléine: Primaquine).
- Selon la structure chimique des médicaments on distingue:
 - Les amino-4-quinoléines*: (Chloroquine, Hydroxychloroquine, Oxychloroquine, Novaldiamine, Dabequine, Amodiaquine, Amopyroquine,

Cycloquine, Tabuquine, Sentoquine).

-*Les quinoléine-méthanols*: (Quinine, Cinchonine, Quinidine, Cinchonidine, Halofantrine, Mefloquine).

-*Les amino-8-quinoléines*: (Primaquine, Pamaquine, Pentaquine, Plasmocide, Tafénoquine, Quinocide).

-*les antifoliques et antifoliniques*: (Proguanil, Pyriméthamine, Sulfadoxine, Chlorproguanil).

-*Artémisinine et ses dérivés*: (Artéméther, Artésunate, Artéether, Dihydroartémisinine).

Médicaments

❖ Les amino-4-quinoléines:

Les molécules principales sont la chloroquine et l'amodiaquine.

Les amino-4-quinoléines sont des molécules de synthèse les plus distribuées et la chloroquine représente assurément l'un des produits ayant été le plus utilisé au monde au cours de ces cinquante dernières années. La large diffusion de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est devenue un facteur limitant leur emploi.

Elles sont toutes des schizontocides.

- *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 de base par cuillère mesure, ainsi que la forme injectable dosée à 100 mg 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.

- *L'amodiaquine*

C'est la Flavoquine® ou Camoquin®, il s'agit de comprimés dosés à 200 mg de base de chlorhydrate d'amodiaquine ou à 153 mg d'amodiaquine sous la même forme.

Chez les enfants, le sirop est dosé à 50 mg de base pour 5 ml ou à 10 mg d'amodiaquine base sous forme de chlorhydrate par millilitre.

❖ **Les amino-alcools:**

- *La quinine*: Elle se présente sous forme:

. de comprimé à base de chlorhydrate ou de sulfate de quinine (Quinine lafran®, Quiniforme®, 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 (une dose toutes les 8 h par voie intraveineuse ou intrarectale).

La forme injectable est le traitement de choix dans le paludisme grave.

- *L'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.

- *La Méfloquine*: Il s'agit de comprimés dosés à 250 mg (Lariam®, Méphaquin®).

La posologie est de 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures.

Toutes ces molécules sont des schizontocides.

❖ **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 (14 jours).

Cette classe de produits est la seule réellement active sur les formes hépatiques et les formes sexuées ils ont aussi un effet gamétocytocide.

❖ **Les antimétabolites**

Ce sont des inhibiteurs des acides nucléiques, ils bloquent la division du noyau de l'hématozoaire, ce groupe comprend les antifolates, les naphthoquinones, et les antibiotiques.

- Les antifolates:

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

.Les antifolique: (sulfamides, dont la sulfadoxine ; sulfones) Ils inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui est une enzyme intervenant dans la synthèse d'acide folique. Les produits essentiels sont la sulfadoxine, le sulfalène ou sulfaméthoxypyrazine (tous de la famille des sulfamides) qui associées à la pyriméthamine constituent une arme thérapeutique majeure contre le paludisme (Exemple pour la sulfadoxine/pyriméthamine est le Fansidar® et Metakelfin® pour la sulfalène/pyriméthamine).

Fansidar® se trouve sous forme de comprimé (500 mg de sulfadoxine/ 25 mg 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. Il y a aussi la Dapsone qui en association avec le

Chlorproguanil donne un antipaludique du nom du Lapdap® très efficace contre le paludisme simple.

.*Les antifoliniques*: 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.

❖ **Les antibiotiques**

Les cyclines: la tétracycline, la doxycycline ou Vibramycine® en traitement curatif une dose de 200 à 400 mg/j est administrée en une prise, en chimioprophylaxie 100 mg/j

Les macrolides (la clindamycine: Dalacine® 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 7 jours, azithromycine, érythromycine). Ces antibiotiques peuvent inhiber la synthèse protéique par inhibition de certaines fonctions de l'apicoplaste. La dapsonne est aussi un antibiotique qui a une activité antipaludique.

❖ **Les naphtoquinones**

L'atovaquone est un inhibiteur puissant des fonctions mitochondriales en bloquant la chaîne de transfert d'électron au niveau de son enzyme clé, la dihydroorotate déshydrogénase (DHODase). Elle a peu d'impact thérapeutique lorsqu'elle est utilisée seule. L'atovaquone: comprimés dosés à 250 mg.

❖ **Les sesquiterpènes**

L'artémisinine et ses dérivés:

Ils possèdent la plus grande rapidité d'action: l'artésunate par exemple réduit le nombre de plasmodium 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 aucune documentation sur la résistance à ces produits n'a été publiée.

Les principaux alcaloïdes sont:

- *L'artéméther* : Il est aussi connu sous le nom de Paluther[®], d'Artesiane[®] (forme injectable et en 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/j 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.

Les dérivés d'artémisine ont une action gamétocytaire, qui réduit la transmission et limite les risques de voir émerger des résistances.

- *L'artésunate* (Arsumax[®]), C'est un schizonticide typique pour toutes les souches et espèces de plasmodium.

- *L'artéether*: Adulte - 150 mg c.-à-d. 1 ampoule d'artéether une fois quotidiennement pendant 3 jours consécutifs.

Enfant - 3mg/Kg par jour administré par l'injection intramusculaire sur une période de trois jours.

- *Dihydroartémisinine*: Elle est 8 fois plus efficace que l'artémisinine in vitro sur *P. falciparum*. Son instabilité rend difficile son utilisation en thérapeutique.

❖ **Combinaisons thérapeutiques antipaludiques**

Définition [27]

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 différents au niveau du parasite.

L'action synergique des molécules permet d'augmenter l'efficacité des médicaments et d'obtenir une protection mutuelle des produits contre l'acquisition de résistance 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.

Combinaisons à base d'artémisinine

Au Mali, les principales combinaisons à base d'artémisinine ayant fait l'objet de d'étude sont:

Artésunate chloroquine

La combinaison a fait l'objet d'essais cliniques au Burkina-Faso, en Côte d'Ivoire, à Sao-Tomé et Principe. Les premiers résultats observés au Burkina et à Sao-Tomé et Principe 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 Jour 14 [28].

Globalement l'efficacité de cette combinaison est fonction du niveau de la chloroquinorésistance.

Artésunate+Amodiaquine

Une étude multicentrique menée au Gabon, Kenya, et Sénégal [22] a montré une bonne efficacité et une bonne tolérance de l'association. Au Mali, l'étude menée à Bougoula Hameau, Sikasso en 2002 par le

MRTC (équipe Dr Djimdé) a également trouvé un résultat satisfaisant (>95% à J28).

Le recours à cette association est envisageable dans les zones où l'amodiaquine est efficace. Cependant l'évolution de la résistance à l'amodiaquine ainsi que les effets indésirables qu'elle pourrait susciter doivent être surveillée de près.

Posologie (voir annexe)

Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine

Cette combinaison est peu utilisée dans les politiques nationales de lutte contre le paludisme. Cependant une étude réalisée par le MRTC (équipe Dr Djimdé) en 2002 à Bougoula Hameau, Sikasso trouvait un résultat satisfaisant (>95% à J28).

Artésunate+méfloquine

Elle est utilisée comme traitement de première intention depuis plusieurs années dans maintes régions d'Asie du sud-est [29, 30].

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 serait susceptible d'entraîner une sélection de souches résistantes dans les zones de fortes transmissions. Une étude réalisée par le MRTC (équipe Dr Sagara) en 2004-2005 à Kambila, Kati trouvait un résultat satisfaisant (>95% à J28).

Artésunate + sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine

Une étude réalisée par le MRTC (Sagara et coll 2006) en 2003-2004 à Sotuba, Bamako trouvait un résultat satisfaisant (>98% à J28) [31], et ainsi pendant cette étude son efficacité était étudiée.

Artéméther + luméfantrine (VOIR PRODUITS DE L'ETUDE)

Combinaisons sans artémisinine

Sulfadoxine + pyriméthamine: FANSIDAR®

Chloroquine + proguanil: SAVARINE® (utilisée en chimioprophylaxie seulement)

Chlorproguanil + dapson: Lapdap®

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 chloroquinorésistance, cette association n'est guère plus rentable que la monothérapie par la SP.

Amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine

Dans certains pays d'Afrique de l'ouest et d'Afrique centrale où l'amodiaquine est plus sensible que la chloroquine [32, 33], 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 utilisé 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 [34, 35, 36]. Il reste néanmoins utilisé dans bon nombre de pays sans que des réactions graves aient été observées.

Sulfadoxine-pyriméthamine + méfloquine: FANSIMEF® (utilisé en Asie du sud-est).

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: (MALARONE®)

Cette combinaison a prouvé son efficacité contre les souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum* à travers des études menées en Thaïlande par des taux de guérison de 94 à 100% [37, 38].

Cependant son coût élevé et sa faible disponibilité limitent son accessibilité.

Quinine + doxycycline

Cette association est envisageable dans les zones où la quinine présente une baisse de sensibilité.

5- Produits de l'étude

Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (Co-Arinate FDC®)

Il s'agit d'une combinaison fixe d'artésunate et de sulfaméthoxypyrazine/pyriméthamine conditionnés dans un même blister de six comprimés:

les comprimés sont jaunes, sécables, et dosés à 200 mg d'artésunate, 500 mg de sulfaméthoxypyrazine et 25 mg de pyriméthamine pour les adultes.

Pour les grands enfants (Junior): la dose d'artésunate est de 100 mg, et la dose de sulfaméthoxypyrazine/pyriméthamine est de 250/12.5 mg.

Pour les petits enfants et nourrissons: la dose d'artésunate est de 50 mg, et la dose de sulfaméthoxypyrazine/pyriméthamine est de 125/6.25 mg.

La Sulfaméthoxypyrazine/pyriméthamine est en ratio de 20 pour 1.

Artésunate

C'est un schizontocide typique pour toutes les souches et espèces de plasmodium.

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 de naissance. Il se forme en même temps des radicaux libres.

Les deux phénomènes exercent une action cytotoxique directe menant à la destruction des structures membraneuses 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% [39].

Sulfaméthoxyypyrazine

Encore appelée sulfalène, c'est un produit très proche de la sulfadoxine du point de vue galénique.

Son efficacité thérapeutique sur *P. falciparum* a été prouvée par de nombreuses études [40, 41, 42].

Pharmacologie:

Similairement à la sulfadoxine, elle intervient au niveau de la biosynthèse de l'acide folique (élément essentiel dans le développement du *P. falciparum*) en empêchant l'incorporation de l'acide para-amino-benzoïque (facteur de croissance des microorganismes), par inhibition de la dihydroptéroate synthétase (DHPS).

En association avec la pyriméthamine, tout comme la sulfadoxine, ils bloquent la synthèse des nucléoprotéines du *Plasmodium*.

Après absorption par voie orale, la sulfaméthoxypyrazine est métabolisée par acétylation à N4, elle est excrétée par les reins.

Elle atteint le pic de concentration plasmatique après 3 à 4 heures. Le temps de demi-vie d'élimination de la sulfaméthoxypyrazine est de 65 heures, et varie peu en fonction des individus par rapport à la sulfadoxine (40 à 400 heures), ce qui lui donne un avantage de combinaison plus adéquate avec l'artésunate dont la demi-vie est courte. La liaison protéique est faible (60%) par rapport à la sulfadoxine (99% environ), ce qui lui confère une plus grande disponibilité thérapeutique à dose égale.

Pyriméthamine

C'est un antifolique que l'on peut trouver sous forme de comprimés (Daraprim[®], Malocide[®]).

Son association avec les antifoliques (SM ou Sulfadoxine) en a fait une arme thérapeutique antipaludéenne majeure. Dans certaines zones de forte chloroquinorésistance la combinaison est utilisée comme médicament de première intention.

Pharmacologie

La pyriméthamine inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme catalysant la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate.

Après l'administration orale, elle est excrétée par voie rénale.

La concentration maximale est atteinte après 1 heure et demie à 8 heures.

Le temps de demi-vie est de 54 à 148 heures.

- *Posologie:*

Les doses d'artésunate et de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine étaient prises une fois par jour pendant 3 jours pour le bras A et trois fois sur 24 heures.

Adultes: Blisters adultes (200 mg d'artésunate plus 500/25 mg de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine par comprimé) : 110-80 kg un comprimé et demi par prise et 40-79 kg un comprimé par dose.

Adolescents: Blisters enfants (100 mg d'artésunate et 250/12,5 mg de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine comprimé): un comprimé par dose.

Nourrissons:

13-19 kg: 1+½ comprimés d'artésunate de 50 mg plus 125/6,25 mg de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine par dose.

8-12 kg: 1 comprimé d'artésunate 50 mg plus 125 /6,25 mg de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine par dose.

5-7 kg: ½ comprimé d'artésunate 50 mg plus 125/6,25 mg de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine par dose.

-Effets secondaires possibles:

- l'artésunate: c'est un médicament très toléré. Les troubles digestifs légers, les céphalées, une légère diminution de la fréquence cardiaque et de légères modifications biologiques (baisse du nombre de réticulocytes, petite élévation transitoire des transaminases) sans retentissement clinique sont les rares effets possibles de cette molécule.

- La sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine: les rares effets secondaires sérieux cutanés et hématologiques déjà décrits avec la SP n'ont pas encore été observés avec la SMP à dose thérapeutique.

Cependant les effets mineurs comme les troubles digestifs modérés peuvent survenir. Il faut noter que dans certains cas des modifications biologiques peuvent s'installer du fait de l'appartenance à la famille des sulfamides: thrombopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose,

nécessitant d'interrompre le traitement et d'effectuer une prise en charge dans un centre spécialisé.

Le surdosage d'ASMP se manifeste essentiellement par des vomissements, des troubles visuels et mentaux, des pétéchies, purpura et jaunisse.

Artéméther/Luméfantrine: (Coartem®) [43]

Le comprimé Coartem® est une association stable de deux substances actives, l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine, et la luméfantrine, une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludéens tels que halofantrine et méfloquine.

Le comprimé contient 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine dans une combinaison fixe.

Par rapport à d'autres antipaludéens, le Coartem® est bien toléré et efficace. De plus, sa toxicité est moindre, notamment du point de vue des effets indésirables cardiaques et neurotoxiques, et il provoque moins de troubles gastro-intestinaux et nerveux centraux. De même, les paramètres hématologiques, hépatiques et rénaux ne montrent pas de modifications importantes.

L'artéméther possède une action schizonticide et gaméticide. Il est caractérisé par une action rapide et un temps de demi-vie de deux heures environ. La luméfantrine a une action schizonticide, un temps de demi-vie de deux à trois jours.

L'artéméther a le même mécanisme d'action que l'artésunate.

En association avec la luméfantrine, ils bloquent la synthèse d'acides nucléiques et des protéines parasitaires. La luméfantrine semble interférer avec la polymérisation intraparasitaire.

Les deux substances agissent en synergie, tant in vitro qu'in vivo. Après 24 heures environ, plus de 95 % des parasites sont éliminés, après deux

jours, la clairance parasitaire est à son maximum et la formation de gamétocytes est fortement ralentie. Jusqu'à présent, aucune résistance de *Plasmodium falciparum* à l'artémether n'a été signalée.

Grâce à son association avec la luméfantrine et sa demi-vie relativement courte, le développement de résistances est retardé. Le Coartem® est également indiqué pour les enfants en bas âge (à partir de 5kg).

Chez la femme enceinte, l'innocuité de cette association doit encore faire l'objet d'investigations approfondies.

Du fait de son profil efficacité/ risque, le Coartem® est un bon candidat pour devenir le médicament de premier choix pour le traitement stand-by, c'est-à-dire en cas d'infection survenant malgré une prophylaxie bien conduite du paludisme à *P. falciparum* non compliqué.

-Posologie (voir annexe)

-Effets secondaires possibles

Ce sont des effets rares et bénins: vertiges, céphalées, troubles du sommeil, anorexie, troubles, digestifs.

6. Objectifs de l'étude

6.1. Objectif principal

Tester l'hypothèse selon laquelle l'ASMP en tant que dose fixe, administrée sur 24 heures ou 48 heures (3 jours), n'est pas moins efficace par rapport à AL en 60 heures d'administration (3 jours), l'efficacité étant mesurée par rapport au critère d'évaluation primaire: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) au jour 28 corrigée par la PCR pour la réinfection.

6.2. Objectifs secondaires

- Comparer les effets secondaires entre les trois groupes de traitement
- Identifier et comparer les types d'échecs thérapeutiques entre les trois groupes de traitement, subdivisés en trois sous-groupes.
 - Echec thérapeutique précoce (ETP)
 - Echec parasitologique tardif (EPT)
 - Echec clinique tardif (ECT)
- Evaluer et comparer la clairance parasitaire entre les différents bras du traitement.
- Evaluer et comparer la clairance de la fièvre entre les différents bras du traitement.
- Evaluer et comparer le taux de réinfection entre les différents bras du traitement.
- Déterminer et comparer l'indice gamétoctique entre les différents bras du traitement.

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

METHODOLOGIE

Sites de l'étude

Carte de l'Afrique: Les différents pays de l'étude



Source : www.ac-orleans-tours.fr/.../7cvect/fdcmonde.htm (Consulté le 14 Avril 2008)

III. Méthodologie

1. Sites de l'étude

C'est une étude multicentrique, randomisé et ouvert qui s'est déroulée dans 4 pays africains: le Mali, le Cameroun, le Soudan et le Rwanda.

Le **Mali** est un pays continental où l'endémicité du paludisme varie d'une zone à l'autre (hypo à hyper-endémique). La transmission du paludisme est essentiellement saisonnière (Dumbo O 1992, Bouvier et al 1997). La résistance à la chloroquine dépasse 25% dans la plupart de nos sites d'étude, tandis que la résistance à la Sulfadoxine/pyriméthamine est en augmentation (>5%). L'aire de santé de Bancoumana (Bancoumana et villages environnants) est située à 60 km au sud ouest de Bamako avec une population d'environ 22.000 habitants. L'aire de santé de Bancoumana, dans la commune de Bancoumana, cercle de Kati est le site sur lequel cette étude a été menée au Mali. L'aire de santé de Bancoumana est choisie du fait de l'hyperendémicité du paludisme, et de la collaboration attendue de la population.

Le **Cameroun**: Le fardeau que représente le paludisme en terme de santé publique au Cameroun s'aggrave par la diffusion de la résistance. Au Cameroun, depuis 1985, époque à laquelle ce phénomène a été décrit pour la première fois, la résistance du parasite aux médicaments antipaludiques courants s'est considérablement développée au fil des 20 dernières années. La résistance à la chloroquine, par exemple, varie entre 25% dans les savanes du Sahel septentrional à un pourcentage record de 87% dans les forêts au sud du Cameroun. Cette résistance à la chloroquine reste importante depuis lors et son accroissement dans d'autres régions. En 2000, le gouvernement a adopté temporairement l'Amodiaquine en guise de traitement de première intention. Il a été signalé que la résistance au Fansidar était de 43% en 1996, à Yaoundé et

de 43% et de 46,6% à Nkambe et à Limbe respectivement en 2002. L'analyse des gènes responsables du transport ou du métabolisme des médicaments dans le *P. falciparum* démontre une prévalence élevée des mutations vers les gènes *dhfr*, *dhps* et *Pfcr*. Récemment, l'efficacité de l'Amodiaquine, qui était de l'ordre de 94% en 2002, est tombée à 80-82% en 2005 à Garoua, Yaoundé et Limbe.

Dès lors, l'efficacité pour l'Amodiaquine et le Fansidar se sont rapidement détériorées en tant que monothérapies et il se pourrait que leur utilisation en tant que composant d'un quelconque traitement engendre une non-efficacité, du fait que les mutations établies permettent à des parasites résistants de facilement se propager (Mbacham *et al*, 2005).

Le site d'étude au Cameroun était Yaoundé, qui se situe à une latitude nord de 5°3' et à une longitude de 9°45' et est la capitale du pays. Le climat est semi-équatorial. La ville de Yaoundé se trouve entre des systèmes écologiques forestiers et de savane. La pluviométrie annuelle est d'environ 1500 mm. La population de Yaoundé est extrêmement diversifiée et l'hôpital dessert de nombreuses régions avoisinant la capitale du pays. Le site était la Clinique de la Convention Baptiste Camerounaise, dans le district hospitalier péri-urbain de Biyem-Assi. Il s'agit d'une clinique missionnaire avec système d'aiguillage vers les services appropriés de l'hôpital de district situé à 1 km de là. La transmission à Yaoundé a lieu lors de deux périodes avec un pic, au début de la saison des pluies en mars/avril, elle reste élevée toute la saison, avec des fluctuations minimales entre les périodes de haute transmission dues à la courte saison sèche entre la saison des pluies. On observe une autre période de haute transmission en octobre/novembre lorsque les pluies cessent.

Le **Rwanda** est situé en Afrique centrale, dans une région où le paludisme est particulièrement endémique. Il est entouré par l'Ouganda

(nord), le Burundi (sud), la Tanzanie (est) et la République Démocratique du Congo (ouest). Il est constitué d'une zone de dépression à l'Est et une partie du Sud, des plateaux au centre du pays et à l'Ouest du sommet Congo-Nil. Des chaînes de montagnes s'étendant du nord au sud, divisent le pays en deux zones hydrographiques: le bassin du Congo et celui du Nil.

Le paludisme est la principale cause de morbidité (49,3%) et de mortalité au Rwanda, particulièrement chez les enfants.

La résistance à la SP dans la zone d'étude avoisine 50 % (Conseil du paludisme Rwanda).

Le **Soudan** : L'étude s'est déroulée à Alhara Alola et New Halfa. Toutes ces 2 zones sont des zones de faible transmission de paludisme.

2. Période de l'étude

La récolte des données sur terrain s'est effectuée de Juillet 2006 à Mai 2007.

- Pour le Mali, l'étude a duré d'Octobre 2006 à Janvier 2007)
- Pour le Cameroun, l'étude a duré de Juillet 2006 à Mai 2007
- Pour le Soudan, l'étude a duré de Septembre 2006 à Janvier 2007
- Pour le Rwanda, l'étude a duré de Septembre 2006 à Janvier 2007

3. Type d'étude

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé multicentrique (Soudan, Mali, Cameroun, Rwanda) comparant trois schémas thérapeutiques à base d'artémisinine:

- ASMP (dose fixe pendant 3 jours)
- ASMP (dose fixe pendant 24 heures)
- AL (dose fixe pendant 3 jours)

Chaque patient était traité et suivi pendant 28 jours. Le suivi était fait conformément aux directives de l'OMS en matière d'évaluation de

l'efficacité thérapeutique des médicaments antipaludiques pour le traitement du paludisme non compliqué.

(WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17 WHO/CDS/RBM/2002.39).

4. Population de l'étude

L'étude portait sur les patients qui venaient en consultation aux centres de santé, présentant des signes cliniques évocateurs de paludisme simple et résidant dans les zones d'étude indiquées. Après la réalisation d'une goutte épaisse de dépistage, ont été inclus les patients âgés de 6 mois ou plus présentant une goutte épaisse (GE) positive et répondant aux critères d'inclusion du protocole.

5. Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion

➤ Critères d'inclusion

Étaient inclus dans cette étude les patients présentant les caractéristiques suivantes:

- âgés de 6 mois ou plus,
- pesant entre 5 kg et 110 kg,
- résidant dans l'un des 4 pays (Mali, Cameroun, Soudan, Rwanda),
- capables de recevoir un traitement par voie orale,
- avoir une température corporelle axillaire $\geq 37,5$ degrés Celsius ou notion de la fièvre au cours des 24 heures précédentes,
- avoir une infection monospécifique à *P. falciparum* avec une densité parasitaire comprise entre 2.000 à 200.000 formes asexuées par microlitre de sang.
- obtenir un consentement éclairé signé, soit par eux-mêmes, soit par leur parent / tuteur légal respectif.

➤ Critères de non inclusion

- présence de paludisme grave ou compliqué (WHO 2000),

- pathologie concomitante sévère, ou qui nécessitait un suivi médical incompatible avec l'étude.
- allergie à l'un quelconque des composants des médicaments à tester,
- femmes enceintes (grossesse déclarée, détectée cliniquement ou détectée par le test d'urine positif à l'hormone β Choriogonadotrophique) ou allaitantes,
- prise d'un des antipaludiques de l'étude dans les 28 jours précédant l'inclusion.
- participation précédente à cette étude.

➤ **Critères d'exclusion**

- Retrait de consentement;
- Evènements indésirables graves;
- Résultats d'analyse biologique anormaux cliniquement significatifs liés à la maladie ou non;
- Réponse thérapeutique non satisfaisante;
- Patient perdu de vue;
- Décès;
- Violations graves du protocole

Les patients arrêtant leur participation à l'étude avant la fin de la période d'étude de 28 jours n'étaient pas remplacés mais ils étaient suivis jusqu'au Jour 28 pour ceux qui le souhaitaient.

6. Echantillonnage

Les études antérieures ont montré une efficacité thérapeutique d'au moins 94 % [22, 23, 44] pour le Coartem (Artéméther/Luméfantrine) au jour 28. Nous utilisons donc 94% comme taux d'efficacité minimum attendu pour le calcul de la taille de l'échantillon. En fixant le risque alpha à 5% et la puissance à 80%, en assumant une différence d'efficacité maximale de 6% entre ASMP (régime de 24 heures ou 3 jours) et AL, en optant pour la

technique de non infériorité entre ASMP et AL, 300 participants étaient nécessaires pour chaque bras. Avec une estimation du taux de perdu de vue au jour 28 de 15%, nous aurons besoin au total 348 volontaires par bras thérapeutique. Un total de 1044 participants était nécessaire pour l'étude pour l'ensemble des centres.

7. Randomisation

La technique de randomisation pour essai clinique ouvert a été faite. Chaque centre avait sa liste de randomisation venant du sponsor. La liste de randomisation était scellée dans des enveloppes contenant un des codes suivant:

A: ASMP (traitement de (48 heures) 3 jours)

B: ASMP (traitement de 24 heures)

C: AL (traitement de 3 jours)

Cette liste contenait le numéro séquentiel pré-spécifié. Sur ce document, le médecin traitant complétait: la date et l'heure auxquelles l'enveloppe respective avait été ouverte, les initiales des patients.

L'enveloppe de randomisation était ouverte seulement au moment où le volontaire était prêt à prendre le médicament alloué au hasard.

La liste de randomisation a été remise au gestionnaire de la base de données afin de contrôler l'observance du protocole par le centre d'étude. Cette liste était également importante afin de déterminer l'ensemble d'analyses par protocole.

8. Matériels et réactifs

- Au poste de suivi clinique:

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

- thermomètre
- pèse personne
- mètre ruban
- brassard
- stéthoscope
- blouses pour le personnel
- gants en latex
- tampons d'alcool
- garrot
- poubelle
- **Au poste biologique:**
- tampon sec (coton hydrophile, éponge de gaze)
- alcool à 70° alcoolique
- vaccinostyles
- marqueurs indélébiles, crayon de papier
- lames porte-objet dégraissées
- eau distillée
- éprouvettes graduées
- solution mère de Giemsa
- minuterie
- bac de coloration
- microscope binoculaire
- source électrique
- stabilisateur
- huile d'immersion
- papier lentille
- compteur
- râtelier
- housse de protection du microscope
- scotch
- garrot

- aiguilles de prélèvement (vacutainer)
- corps vacutainer
- épicrâniens (butterfly)
- tubes secs avec séparateurs de sérum (BD vacutainer SST)
- tubes EDTA
- papiers confettis
- portoirs
- accumulateur
- poubelles
- blouses pour le personnel

9. Les examens effectués

9.1 Examens cliniques

Ces examens comprenaient, l'interrogatoire, l'inspection la palpation, l'auscultation, la percussion, la pesée et la prise de la température corporelle. La recherche de la splénomégalie était faite selon la classification de Hackett [45].

Les résultats étaient reportés dans un cahier d'observation individuel conformément aux objectifs de l'étude (document de report des cas).

9-2 Examens parasitologiques

La goutte épaisse était utilisée pour la quantification. Elle consistait à déposer une goutte de sang au milieu d'une lame porte-objet qui était étalée pour obtenir un cercle d'environ un centimètre de diamètre, séchée et colorée à l'aide d'un colorant spécifique (Giemsa).

Le prélèvement était effectué soit sur la face latérale au niveau de la pulpe du 3^{ème} ou 4^{ème} doigt de la main gauche, soit le gros orteil du pied, soit le talon. Ces parties doivent être exemptes de toute lésion.

Mode opératoire:

- porter le numéro du sujet sur la lame.
- Nettoyer l'endroit choisi avec un tampon imbibé d'alcool à 70°, puis avec du coton sec.

- presser le doigt, piquer rapidement d'un coup sec avec le vaccinostyle ou la lancette à usage unique.
- recueillir la 2^{ème} goutte de sang sur la lame porte-objet après avoir essuyé la première avec du coton sec ou éponge gaze.
- appliquer du coton sec sur le doigt au niveau du point de piqûre.
- avec le coin d'une 2^{ème} lame étaler la goutte par des mouvements spiralés (défibrination) sur un cercle d'un centimètre de diamètre environ.
- la préparation est gardée à l'abri de la poussière, et des mouches, et après séchage, passer à la coloration de la lame en la trempant dans une solution de Giemsa à 10% dans l'eau distillée.
- laisser en contact durant 15 à 20 minutes.
- rincer la lame avec de l'eau propre.
- laisser sécher sur le râtelier.
- procéder à la lecture.

Pour une goutte épaisse positive, le nombre de forme asexuée de *P. falciparum* était compté par rapport à 200 leucocytes. Une lame était classée négative lorsque l'examen de la goutte épaisse sur 100 champs microscopiques ne révélait aucune forme asexuée de *P. falciparum*.

La gamétocytémie était déterminée sur 1000 leucocytes.

Le frottis mince, était utilisé pour le diagnostic d'espèce.

Pour le contrôle de qualité 10% des lames ont été relus par un microscopiste expérimenté du DEAP. Cette relecture n'a pas trouvé de discordance significative.

9-3 Examens hématologiques

Un hémogramme était effectué les jours 0, 7 ou 14 et 28 et tout autre jour si nécessaire pour obtenir les paramètres sanguins avant et après le traitement. Il fournit également les informations sur la toxicité biologique.

9-4 Examens biochimiques

La recherche biochimique consistait à mesurer la créatinémie, les transaminases du foie (ALAT ou SGPT) et la bilirubine les jours 0, 7, 14 et 28 et tout autre jour si nécessaire.

9-5 Etude de biologie moléculaire

Un filtre en papier (confettis) était utilisé: 2-3 gouttes de sang du même doigt qui a servi pour la goutte épaisse étaient déposées sur le filtre en papier. Ainsi l'analyse de MSP1, MSP2 (Protéine de Surface du Mérozoïte) et les micro-satellites (TA99) étaient réalisés plus tard pour la distinction entre une réinfection et une recrudescence de *P. falciparum* chez les sujets porteurs de parasites après le 7^{ème} jour du début de traitement.

10. Déroulement de l'étude (Mali)

Les différentes étapes:

Première étape

Elle consistait à identifier les patients à partir du registre de recensement, à prendre la température et le poids corporel.

Cette étape était assurée par deux guides et un stagiaire.

La deuxième étape

A cette étape un médecin ou interne en médecine était chargé de l'interrogatoire, de l'inspection, de la palpation et de l'auscultation. Les sujets susceptibles de remplir les critères d'éligibilité étaient invités au 3^{ème} poste après avoir été brièvement informés du prélèvement sanguin à faire pour la confection de la goutte épaisse ; les autres étaient traités sur place et gratuitement; cependant les médicaments non disponibles leur étaient prescrits.

La troisième étape

Cette étape était assurée par un interne en pharmacie ou un technicien de laboratoire. Cette étape consistait à la réalisation des GE, des frottis minces, leur coloration et leur lecture, les prélèvements veineux, les

tests de grossesse chez les femmes en âge de procréer, la réalisation des confettis pour PCR.

La quatrième étape ou étape de consentement

Elle était assurée par un médecin et un guide lettré.

Le médecin était chargé d'obtenir le consentement éclairé du sujet ou tuteur répondant aux critères d'inclusion et de remplir les fiches d'enquête après avoir effectué un examen clinique.

L'enseignant (guide local si enseignant non disponible) jouait le rôle de témoin au moment de l'inclusion.

Les malades inclus étaient invités de nouveau au poste de biologie pour les différents prélèvements.

Les guides étaient chargés aussi de retrouver les inclus absents pendant les jours de suivi actif.

11. Plan de l'étude

Tableau 1 :

Jours de l'étude	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J21	J28
ID/Age/Poids/Taille/Sexe/Antécédents médicaux	x							
Traitement avec les produits de l'étude	x	x	x					
Examen clinique*	x	x	x	x	x	x	x	x
Documentation traitement Concomitant	x	x	x	x	x	x	x	x
Examen parasitologique* (GE et frottis mince)	x	x	x	x	x	x	x	x
Confetti pour PCR*	x				x	x	x	x
Paramètres hématologiques et biochimiques	x				x	x		x

*n'importe quel jour non prévu s'il y a de signes cliniques

Les malades non vus le jour du rendez-vous étaient systématiquement recherchés par les guides locaux.

12. Traitement

Deux combinaisons antipaludiques à dose fixe ont été comparées: ASMP et AL. La combinaison ASMP a été utilisée en guise de traitement de trois jours (48 heures) ou de 24 heures, ce qui a porté le nombre de traitement à trois bras au total. Les sujets étaient attribués à un des bras de l'étude, conformément à leur ordre d'inclusion et à la liste de randomisation.

Tous les traitements étaient administrés aux patients en fonction de leur poids aux centres de santé par un personnel qualifié. Si une personne vomissait dans les 30 minutes suivant l'administration de la dose, une seconde dose complète était administrée. Toute fois, en cas de vomissements après 30 à 60 minutes suivant l'administration, seule une demi-dose était administrée à nouveau. Si le patient vomissait à nouveau, il recevait un autre médicament antipaludique en conformité avec le Programme National de Lutte contre le Paludisme de son pays respectif et il était retiré (e) de l'étude.

<p>Co-Arinate FDC[®]</p> <p>Artésunate/sulfaméthoxypyrazine/pyriméthamine</p>
--

Tableau 2 : Administration de l'ASMP en fonction du bras et du poids

A Traitement de 3	Jour 0	Jour 1	Jour 2
Temps à partir de l'inclusion	(0 h)	(24 h)	(48 h)
B Traitement de 24 heures	Jour 0	Jour 1	
Temps à partir de l'inclusion	(0h)	(12 h)	(24 h)

B A B Y	5 - 7 kg 8 - 12 kg 13 - 19 kg	◐ ⊕ ⊕ ◐	<p>Co-Arinate FDC BABY - NOURRISSONS</p> <p>artesunate 50 mg sulfamethoxyprazine 125 mg pyrimethamine 6.25 mg</p>
J E N F A N T	20 - 40 kg	⊕	<p>Co-Arinate FDC JUNIOR - ENFANT</p> <p>artesunate 100 mg sulfamethoxyprazine 250 mg pyrimethamine 12.5 mg</p>
A D U L T	40 - 79 kg 80 - 110 kg	⊖ ⊖ ⊕	<p>Co-Arinate FDC ADULT - ADULTE</p> <p>artesunate 200 mg sulfamethoxyprazine 500 mg pyrimethamine 25 mg</p>

C - Coartem [®]
Artéméther/Luméfantrine

Tableau 3 : Administration de l'AL en fonction du poids

Temps à partir de l'inclusion	Jour 0		Jour 1		Jour 2	
	0 h	8 h	matin (24h)	soir (36h)	matin (48 h)	soir (60 h)
Coartem artemether 20 mg lumefantrine 120 mg						
number of tablets per dose	5 - 15 kg ⊖	15 - 25 kg ⊖ ⊖	25 - 35 kg ⊖ ⊖ ⊖	≥ 35 kg ⊖ ⊖ ⊖ ⊖		

13. Critères d'évaluation

13-1- Efficacité thérapeutique le jour 28

La classification de la réponse thérapeutique (OMS, 2002) était utilisée (WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17 WHO/CDS/RBM/2002.39). Cette classification regroupe la réponse thérapeutique en:

- réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA);
- échec thérapeutique précoce (ETP);
- échec clinique tardif (ECT);
- échec parasitologique tardif (EPT).

13-2- Critère d'évaluation primaire

RCPA: Réponse clinique et parasitologique adéquate.

Absence de parasite (corrigée par PCR) le jour 28, quelle que soit la température axillaire, sans que les critères d'échec thérapeutique précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif aient été précédemment remplis.

13-3- Critères d'évaluation secondaires

Les paramètres suivants ont été examinés:

- Evénements indésirables
- Clairance parasitaire
- Clairance de la fièvre
- Réinfection par le parasite
- Taux de portage des gamétocytes
- Taux d'hémoglobine

ETP:

Développement de signes de danger ou de paludisme sévère le jour 1, le jour 2 ou le jour 3 en présence de parasitémie.

Parasitémie du jour 2 supérieure au parasitémie du jour 0, indépendamment de la température axillaire.

Parasitémie le jour 3 avec une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$.

Parasitémie le jour 3 $\geq 25\%$ de la parasitémie du jour 0.

ECT:

Développement de signes de danger ou de paludisme sévère après le jour 3, en présence de parasites, sans que les critères quels qu'ils soient d'échec thérapeutique précoce aient été précédemment remplis.

Présence de parasite et température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (ou histoire de fièvre) n'importe quel jour, entre le jour 4 et le jour 28, sans que les critères quels qu'ils soient d'échec thérapeutique précoce aient été précédemment remplis.

EPT:

Présence de parasite n'importe quel jour entre le jour 7 et le jour 28 et température axillaire $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$, sans que les critères d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif aient été précédemment remplis.

13-4- Autres critères d'évaluation

Tolérance clinique et biologique

a) Essais hématologiques

L'hémogramme incluait: les GB (Globules Blancs), les GR (Globules Rouges), l'hémoglobine, l'hématocrite, la TCMH (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine), la CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine), le VGM (volume globulaire moyen), la LDGR (largeur de distribution du globule rouge) et les plaquettes.

b) Essais biochimiques

Pour observer les paramètres sanguins après un traitement antipaludique, les paramètres suivants étaient mesurés:

- créatinine,
- transaminases du foie,
- bilirubine.

13-5- Mesures de sécurité

Tous les sujets ont été contrôlés pendant 28 jours afin de détecter un développement potentiel d'événements indésirables. Tous les événements indésirables ont été suivis jusqu'à résolution et enregistrés dans le CRF.

14. Méthodes de gestion et analyse des données

14-1- Méthodes de gestion des données

Les fiches d'examen individuel, les lames de microscopie, les confettis et les échantillons de sang portaient le même numéro pour chaque patient. Les lames préparées étaient rangées dans des boîtes. Les confettis étaient mis dans des enveloppes portant le même numéro que les lames et étaient conservés dans un endroit sûr.

Ces fichiers étaient vérifiés systématiquement, sur le terrain, à la fin de la journée par l'investigateur principal ou par le chef d'équipe. Si besoin, les dossiers étaient complétés et rangés dans un endroit sûr.

14-2- Plan d'analyse des données

Les données étaient doublement saisies et réconciliées utilisant MS Access. Le contrôle de qualité était effectué par le contrôleur des données.

Avant la clôture de la base de données, le plan d'analyse statistique était complété. Il décrivait en détail

- Les critères utilisés pour l'ensemble d'analyse par protocole;
- Les analyses statistiques principales
- Les analyses statistiques secondaires

Les données sont analysées en utilisant le logiciel Stata 9.1.

15. Considérations éthiques

Le protocole de recherche de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique institutionnel de chaque site d'étude. Tout autre amendement était soumis pour accord au même comité. Sur le terrain, la communauté (autorités administratives, ou coutumières) était informée de l'ensemble des aspects relatifs à l'étude. La participation à l'étude était entièrement volontaire. Aucun sujet refusant de participer à l'étude n'a été inclus. Tous les sujets ou tuteurs signaient ou apposaient l'empreinte

digitale sur le document de consentement volontaire dont une copie pour le participant et une copie pour l'étude. Pour les sujets dans l'incapacité de lire le français ou l'anglais, une traduction du consentement éclairé était fournie dans la langue locale, en présence d'un témoin lettré issu de la communauté. Le patient était informé qu'il pouvait se retirer de l'étude à tout moment et que le retrait de son consentement n'affecterait pas son traitement médical ni ses relations avec le médecin traitant.

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPCs) et les Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPLs) étaient observées, les directives du protocole étaient respectées conformément aux recommandations de la CIH (Conférence Internationale sur l'Harmonisation).

Financement de l'étude: cette étude a été financée par le laboratoire DAFRA PHARMA qui est le sponsor de l'étude. Tous les produits ont été fournis par ce même laboratoire.

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

RESULTATS

IV. RESULTATS

1- Aspects démographiques et autres caractéristiques de base:

Les sujets inclus étaient au nombre de 1.386 dont 478 patients pour le Co-arinate® 48 heures (A), 458 patients pour le Co-arinate® 24 heures (B) et 450 patients pour le Coartem® (C).

Dans le bras A il y a eu 40 patients qui n'ont pas achevé leur suivis jusqu'au jour 28 pour des raisons diverses, au total 438 patients étaient suivis jusqu'en fin d'étude.

Dans le bras B, il y a eu 39 patients qui n'ont pas achevé leur suivis jusqu'au jour 28 pour des raisons diverses, donc 419 sujets étaient suivis jusqu'en fin d'étude.

Dans le groupe du bras C, il y a eu 56 patients qui n'ont pas achevé leur suivis jusqu'au jour 28 pour des raisons diverses, donc 394 sujets étaient suivis jusqu'en fin d'étude.

1-1 Profil de l'étude

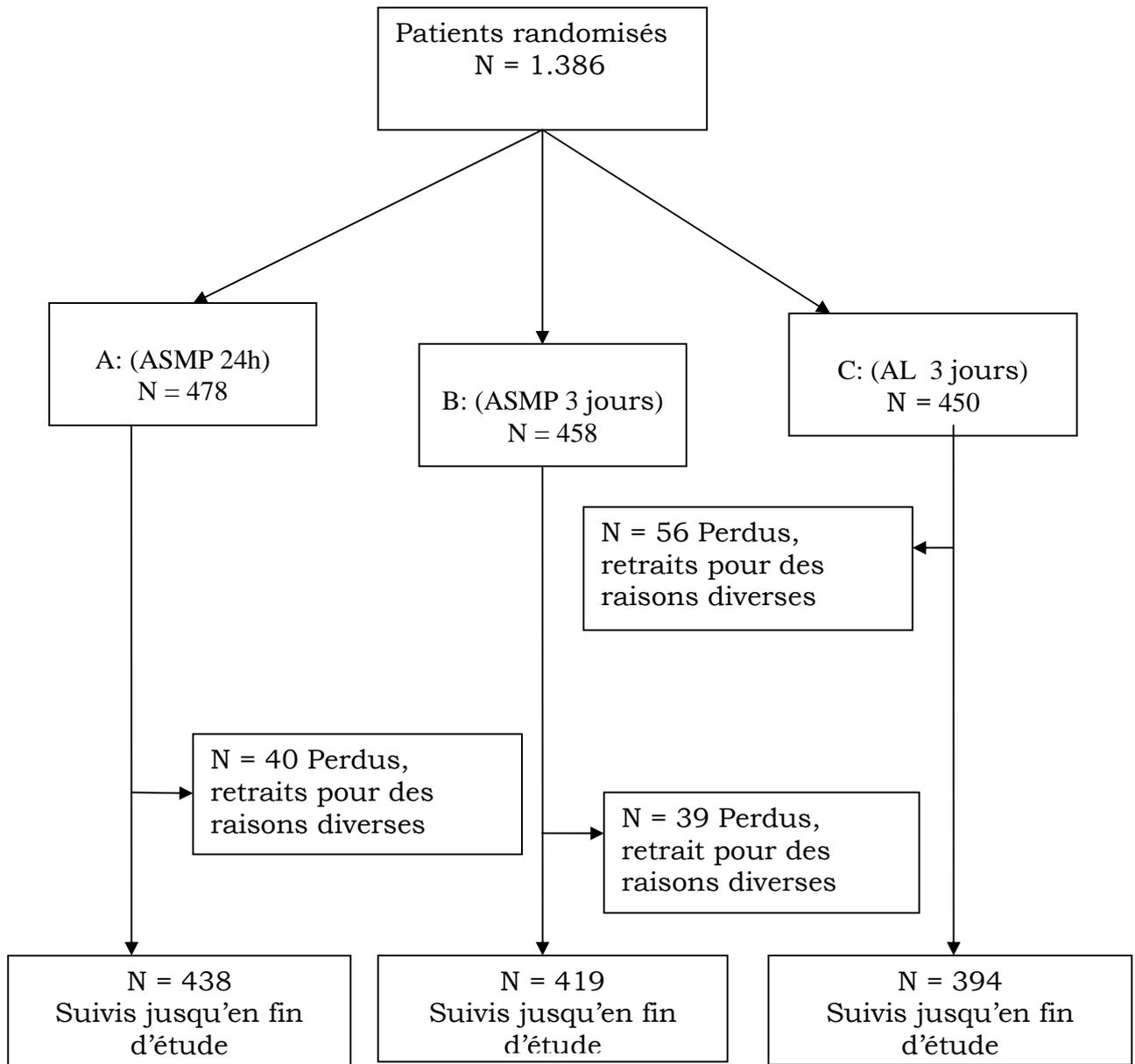


Figure 1 : Répartition des patients entre les trois bras de traitements

1-2 Violation de protocole

Les cas de violation de protocole constatés:

- Soudan: 53 patients ont été inclus avec une parasitémie inférieure à la normale ($<2000 P. falciparum /\mu\text{l}$) et la parasitémie au jour 0 était inconnue pour 1 patient.

- Cameroun: 8 patients ont été inclus avec une parasitémie supérieure à la normale ($>200000 P. falciparum /\mu\text{l}$), la parasitémie au jour 0 était inconnue pour 5 patients et 1 patient avait reçu un antibiotique contre-indiqué (Bactrim®) à activité antipaludique.

- Rwanda: 1 patient a été inclus avec une parasitémie inférieure à la normale ($<2000 P. falciparum /\mu\text{l}$), un avait été inclus avec une parasitémie supérieure à la normale ($>200.000 P. falciparum /\mu\text{l}$), un autre avec un poids de 3 kg et 2 sujets avaient reçu un antibiotique contre-indiqué (Bactrim®). Six patients ont été classés comme exclus pour manque de confirmation de la parasitémie au contrôle de qualité du fait que les lames n'ont pas été retrouvées.

- Mali: Un sujet avait reçu une dose de traitement B "Enfant" au lieu de traitement B "Nourrisson" au jour 0 en fonction de son poids.

Tous ces cas ont été retirés de l'analyse d'efficacité.

1-3 Les perdus de vue et retraits de l'étude du jour 0 au jour 28

Tableau 4 : Perdus de vue et retraits

	Co-arinate® 1 dose journalière x 3 jours (A) (N=478)	Co-arinate® Traitement de 24 heures (B) (N=458)	Coartem® 2 doses journalières x 3 jours (C) (N=450)
Perdus de vue /Retrait de consentement- n(%)	8 (1,7)	14 (3,1)	18 (4,0)
		<i>p=0,2 (Chi²)</i>	
Retraits-n (%)	32 (6,7)	25 (5,5)	38 (8,4)
Violation de protocole - n (%)	28 (5,9)	20 (4,4)	32 (7,1)
Confettis non analysés - n (%)	3 (0,6)	2 (0,4)	2 (0,4)
Traitement parentéral - n (%)	1 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)
Évènements adwerses graves*- n (%)	0	0	1 (0,2)
Autres évènements adwerses significatifs** - n (%)	0	1 (0,2)	2(0,4)
		<i>p=0,2 (Chi²)</i>	
Total des perdus de vue et de retraits - n (%)	40 (8,4)	39 (8,5)	56 (12,4)
		<i>p=0,06 (Chi²)</i>	

*Un cas d'anémie sévère dans le bras C.

**Deux cas de paludisme grave dans le bras C et un cas de paludisme grave dans le traitement B.

Le total des perdus de vue et des retraits ne montre pas une différence statistiquement significative entre les trois bras $p=0,06$.

1-4 Aspects démographiques de base

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques, cliniques et de laboratoire des patients à l'inclusion

	ASMP (3 jours) (N =442)	ASMP (24H) (N =423)	AL (N =399)
Age moyen en année	11,2	12,9	11,9
Min-max	0,4 – 63,5	0,6 – 79,0	0,6 – 60,0
<5 ans n (%)	146 (32,1)	112 (26,9)	128 (30,4)
≥ 5 ans n (%)	295 (67,9)	311 (67,1)	271 (69,6)
Masculin/Féminin	229/213	214/209	198/201
Température ≥ 37.5 °C n(%)	437(71,2)	419(72,6)	494(71,1)
Moyenne <i>P. falciparum</i> /μL	23805	19043	25472
Min-max	2000 - 199920	2000 -198920	2000 -195560
Gamétocytémie n (%)	433(1,4)	418(3,8)	394(2,0)
Poids moyen (kg)	26,3	26,9	25,7
Min-max	7,0-80,0	6,0-79,0	7,0-85,0
Taille* moyenne (cm)	116,4	119,4	110,9
Min-max	75,0 -167,0	73,0 -171,0	73,0 -175,0
Moyenne du taux d'ALAT (U/L) [± écart-type]	21,8 ± 12,1	21,8 ± 14,4	22,5± 14,5
BIL (mg/dl) moyenne [± écart-type]	0,97 ± 0,64	1,1 ± 1,1	0,97± 0,71
Créatinémie** (μmol/l) moyenne [± écart-type]	70,5 ± 17,2	71,0 ± 19,6	70,4± 18,5
Hémoglobine*** (g/dl) n Moyenne [± écart-type]	268 12,3 ± 2,5	261 12,1 ± 2,4	241 12,4± 2,4

ALAT = Alanine aminotransférase, * Seulement pour le centre du Mali
 Centre du Mali, du Cameroun et du Rwanda, *Centre du Soudan et du Rwanda

Toutes les caractéristiques de base étaient comparables dans les trois bras de traitement.

2- Clairance de la fièvre

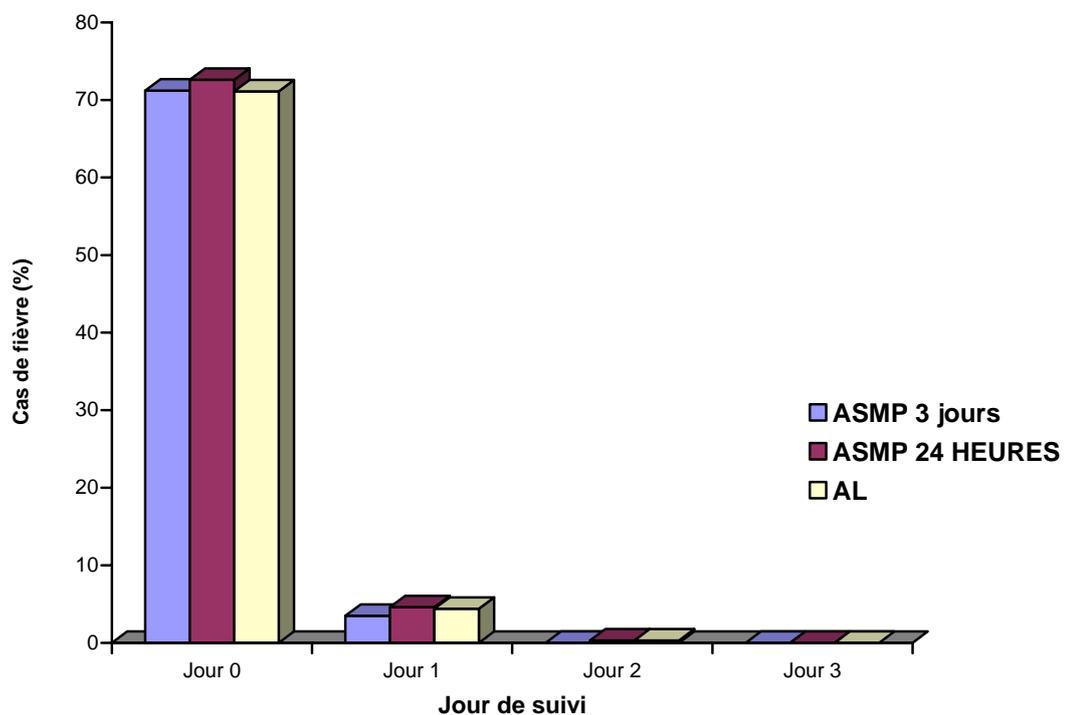


Figure2 : Clairance de la fièvre du Jour 0 au Jour 3 de suivi après traitement

La clairance de la fièvre était comparable au niveau des trois bras de traitement après l'administration du traitement. Tous les sujets étaient apyrétiques au jour 3.

3- Clairance parasitaire (*P. falciparum*) du Jour 0 au Jour 3

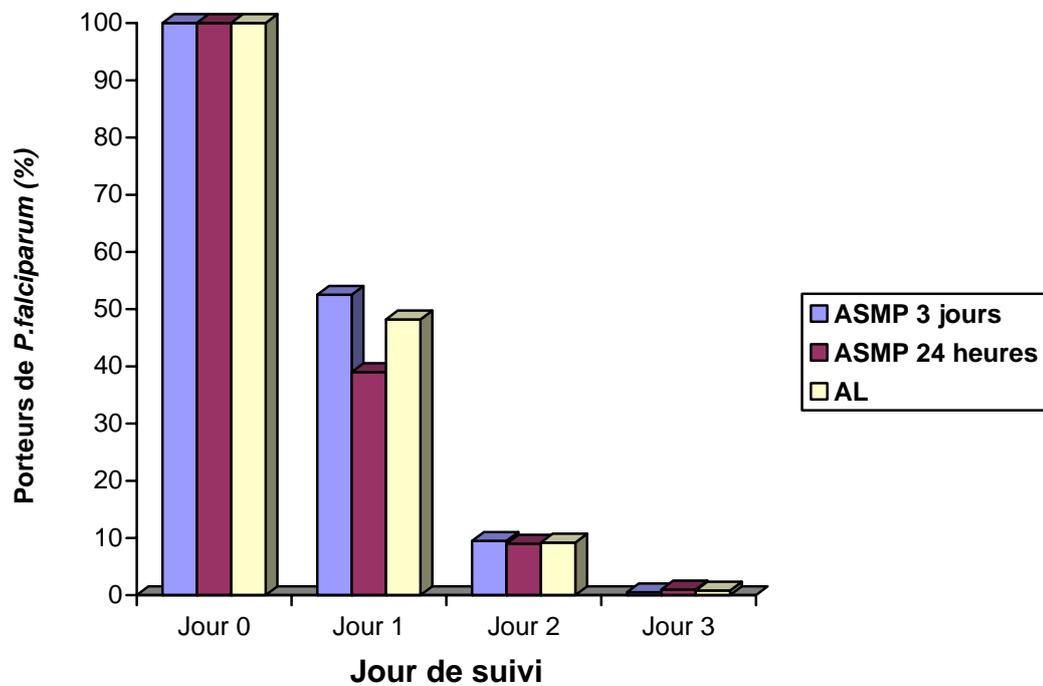


Figure 3 : Clairance de *P. falciparum* du jour 0 au jour 3 de suivi après traitement

La clairance parasitaire était aussi rapide au niveau des trois bras. Au jour 3 on avait 0,5% de patients avec une goûte épaisse positive pour le bras A, 1% pour le bras B et 0,8% pour le bras C.

4- Evolution de la gamétocytemie

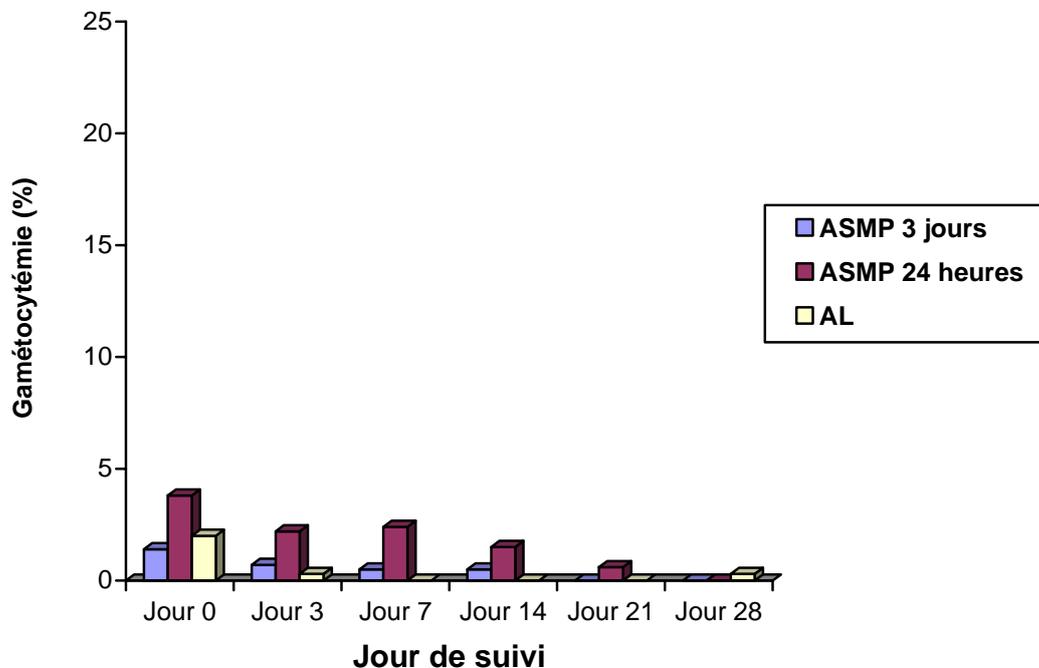


Figure 4 : Evolution de la gamétocytemie dans les trois bras

Bien que la gamétocytemie était faible dans les trois bras de traitement. Le taux de portage de gamétocytes était significativement plus bas au niveau du bras C du jour 3 au jour 14 comparé aux bras A et B. Au jour 28 seul le bras C portait des gamétocytes.

5- Réponse clinique et parasitologique globale au jour 28

Tableau 6a : Efficacité au jour 28 avant correction au PCR

Efficacité thérapeutique	Co-arinate® 1 dose journalière x 3 jours (A) (N=441)	Co-arinate® Traitement de 24heures (B) (N=421)	Coartem® 2 doses journalières x 3 jours (C) (N=396)	P
ETP - n (%)	0	0	1(0,3%)	--
ECT - n (%)	11 (2,5%)	11 (2,6%)	3(0,8%)	0,1 (Chi2)
EPT - n (%)	7(1,6%)	6 (1,4%)	12(3,0%)	0,2 (Chi2)
RCPA - n (%)	423 (95,9%)	404 (96,0%)	380 (96,0%)	0,99 (Chi2)

L'efficacité avant correction au PCR était comparable entre les trois bras. L'efficacité était de 95,9% pour le bras A, 96,0% pour le bras B et 96,0% pour le bras C.

Tableau 6b : Efficacité au jour 28 après correction* au PCR

Efficacité thérapeutique	Co-arinate® 1 dose journalière x 3 jours (A) (N=438)	Co-arinate® Traitement de 24heures (B) (N=419)	Coartem® 2 doses journalières x 3 jours (C) (N=394)	P
ETP - n (%)	0	0	1(0,3%)	--
ECT - n (%)	3 (0,7%)	2 (0,5%)	0	0,4 (Exact)
EPT - n (%)	0	0	0	--
RCPA - n (%)	435 (99,3%)	417 (99,5%)	393 (99,8%)	0,9 (Exact)
Taux de réinfection- n (%)	14 (3,2%)	14 (3,4%)	16 (4,1%)	0,8 (Chi2)

*Sujets dont les confettis n'ont pas été analysés au PCR ont été exclus.

L'analyse après PCR au jour 28, utilisant le guide de l'OMS montrait une efficacité comparable entre les trois bras avec respectivement 99,3%, 99,5% et 99,8% pour les bras A, B et C.

Le taux de réinfection était également comparable entre les trois bras de traitement (p=0,8).

6- Réponse clinique et parasitologique au jour 28 en fonction des âges

Tableau 7 : Efficacité au jour 28 après correction au PCR en fonction des âges

Efficacité thérapeutique	Co-arinate® 1 dose journalière x 3 jours (A) (N=437)	Co-arinate® Traitement de 24 heures (B) (N=419)	Coartem® 2 doses journalières x 3 jours (C) (N=394)
Age < 5 ans - n	144	111	126
ETP - n (%)	0	0	0
ECT - n (%)	0	0	0
EPT - n (%)	0	0	0
RCPA - n (%)	144(100%)	111 (100%)	126 (100%)
Age >= 5 ans - n	293	308	268
ETP - n (%)	0	0	1 (0,4%)
ECT - n (%)	3 (1,0%)	2 (0,6%)	0
EPT - n (%)	0	0	0
RCPA - n (%)	290 (99,0%)	306 (99,4%)	267 (99,6%)

* Sujets dont les confettis n'ont pas été analysés au PCR ont été exclus.

La RCPA était de 100% au niveau de tous les bras chez les moins de 5 ans, elle était de 99,0% pour le bras A, 99,4% pour B et 99,6% pour le C chez les 5 ans et plus.

7- Réponse clinique et parasitologique au jour 28 par pays

Tableau 8a : Efficacité au jour 28 avant correction au PCR par pays

Efficacité thérapeutique	Co-arinate® 1 dose journalière x 3 jours (A) (N=441)	Co-arinate® Traitement de 24 heures (B) (N=421)	Coartem® 2 doses journalières x 3 jours (C) (N=396)
Cameroun (n)	85	75	72
ETP – n (%)	0	0	1 (1,4%)
ECT – n (%)	3 (3,5%)	3 (4,0%)	1 (1,4%)
EPT – n (%)	2 (2,4%)	1 (1,3%)	2 (2,8%)
RCPA – n (%)	80 (94,1%)	71 (94,7%)	68 (94,4%)
Mali (n)	86	82	85
ETP – n (%)	0	0	0
ECT – n (%)	1 (1,2%)	0	0
EPT – n (%)	0	3 (3,7%)	5 (5,9%)
RCPA – n (%)	85 (98,8%)	79 (96,3%)	80 (94,1%)
Soudan (n)	85	92	73
ETP – n (%)	0	0	0
ECT – n (%)	1 (1,2%)	1 (1,1%)	1 (1,4%)
EPT – n (%)	3 (3,5%)	1 (1,1%)	3 (4,1%)
RCPA – n (%)	81 (95,3%)	90 (97,8%)	69 (94,5%)
Rwanda (n)	185	172	166
ETP – n (%)	0	0	0
ECT – n (%)	6 (3,2%)	7 (4,1%)	1 (0,6%)
EPT – n (%)	2 (1,1%)	1 (0,6%)	2 (1,2%)
RCPA – n (%)	177 (95,7%)	164 (95,4%)	163 (98,2%)

La réponse clinique et parasitologique au Jour 28 avant correction au PCR était comparable entre les trois bras au niveau des différents pays.

Tableau 8b : Efficacité au jour 28 après correction au PCR par pays

Efficacité thérapeutique	Co-arinate® 1 dose journalière x 3 jours (A) (N=438)	Co-arinate® Traitement de 24 heures (B) (N=418)	Coartem® 2 doses journalières x 3 jours (C) (N=394)
Cameroun (n)	85	75	72
ETP – n (%)	0	0	1 (1,4%)
ECT – n (%)	1 (1,2%)	1 (1,3%)	0
EPT – n (%)	0	0	0
RCPA – n (%)	84 (98,8%)	74 (98,7%)	71 (98,6%)
Mali (n)	86	82	85
ETP – n (%)	0	0	0
ECT – n (%)	0	0	0
EPT – n (%)	0	0	0
RCPA – n (%)	86 (100%)	82 (100%)	85 (100%)
Soudan (n)	85	92	73
ETP – n (%)	0	0	0
ECT – n (%)	0	0	0
EPT – n (%)	0	0	0
RCPA – n (%)	85 (100%)	92 (100%)	73 (100%)
Rwanda (n)	182	170	164
ETP – n (%)	0	0	0
ECT – n (%)	2 (1,1%)	1 (0,6%)	0
EPT – n (%)	0	0	0
RCPA – n (%)	180 (98,9%)	169 (99,4%)	164 (100%)

*Sujets dont les confettis n'ont pas été analysés au PCR ont été exclus.

L'efficacité thérapeutique après PCR au jour 28 était très élevée et comparable entre les trois bras de traitement et au niveau de tous les pays. Elle dépasse 98% pour tous les pays.

L'efficacité était de 100% au Mali ainsi qu'au Soudan.

8. La fréquence des événements indésirables du jour 1 au jour 7 (liés ou non au produit de l'étude)

Tableau 9 : Evènements indésirables

	Co-arinate® 3 jours (A) (N=478)	Co-arinate® 24 heures(B) (N=458)	Coartem® 3 jours (C) (N=450)	P
Vomissement- n (%)	22 (4,6)	32 (7,0)	10 (2,2)	p=0,003 (Chi²)
Nausée - n (%)	15(3,1)	19(4,2)	14 (3,1)	p=0,6 (Chi ²)
Céphalée - n (%)	5 (1,1)	10(2,2)	7 (1,6)	p=0,4 (Chi ²)
Asthénie - n (%)	11(2,3)	5 (1,1)	2 (0,4)	p=0,04 (Chi²)
Anorexie- n (%)	16(3,4)	11(2,4)	17 (3,8)	p=0,5 (Chi ²)
Vertiges - n (%)	13(2,7)	14(3,1)	10 (2,2)	p=0,7 (Chi ²)
Diarrhée - n (%)	3 (0,6)	15(3,3)	6 (1,3)	p=0,006 (Chi²)
Rash - n (%)	3 (0,6)	5 (1,1)	1 (0,2)	p=0,3 (Exact)
Douleur abdominale - n (%)	21(4,4)	21(4,6)	17 (3,8)	p=0,8 (Chi ²)
Autres - n (%)	15(3,1)	10(2,2)	12 (2,7)	p=0,7 (Chi ²)
Total - n (%)	124 (25,9)	142 (31,0)	96 (21,3)	

Les taux d'évènements adresses étaient comparables dans les trois bras sauf pour les vomissements (4,6 vs 7,0 vs 2,2 respectivement, pour le traitement A, B et C) p=0,003, et les diarrhées (0,6 vs 3,3 vs 1,3 respectivement pour le traitement A, B et C) p=0,006, qui sont nettement élevés dans le traitement B par rapport aux traitements A et C.

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

DISCUSSION

V. DISCUSSION

Cette étude était un essai clinique randomisé ouvert et multicentrique réalisé en Afrique comparant l'efficacité de trois schémas thérapeutiques combinés à base d'artémisinine:

-ASMP (Co-arinate® dose fixe pendant 3 jours)

-ASMP (Co-arinate® dose fixe pendant 24 heures)

-AL (Coartem® dose fixe pendant 3 jours)

AL était le produit comparateur et est déjà listé comme médicament antipaludique de référence par l'OMS. D'où la pertinence du choix comme produit comparateur. L'étude portait sur 1.386 patients volontaires repartis comme suit: 478 patients pour le bras A (Co-arinate FDC® une dose journalière pendant trois jours), 458 patients pour le bras B (Co-arinate FDC® traitement de 24 heures ; repartit en 3 doses espacées de 12 heures) et 450 patients pour le bras C (Coartem® deux doses journalières pendant trois jours). Ils étaient tous âgés de 6 mois ou plus.

Le régime de 6 doses du Coartem® a été utilisé parce que conseillé par le fabricant quelque soit la zone. Cette mesure répondait au besoin de standardisation de la posologie du produit (suite à une requête de l'OMS) afin d'éviter de créer des confusions et d'optimiser l'efficacité du traitement [46, 47]. L'administration des médicaments au centre de santé était effectuée afin d'assurer une meilleure adhérence au traitement.

Les sujets ayant la fièvre étaient comparables dans les bras Co-arinate FDC® 3 jours et Co-arinate FDC® 24 heures par rapport au bras Coartem®. Au jour 1 95,4% (N = 415), 96,5% (N = 431) et 95,6% (N = 386) des patients pour le Co-arinate FDC® 24 heures, le Co-arinate FDC® 48 heures et le Coartem® respectivement étaient apyrétiques, $p = 0,7$.

Au jour 3 tous les sujets étaient apyrétiques dans les trois bras de traitement.

Nos résultats sont proches de ceux d'Irian Jaya où 100% des sujets étaient apyrétiques au 2^{ème} jour dans le groupe d'AS+SP [48]. Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude menée sur le Co-arinate[®] en combinaison libre et le Coartem[®] au Mali [31] où 98,9% et 99,5% des patients étaient respectivement apyrétiques au jour 2.

Dans l'étude multicentrique menée au Kenya, Gabon, Sénégal [22], les taux de sujets apyrétiques dans le bras AQ+AS étaient comparables à ceux de notre étude à J1: les valeurs respectives étaient 96%, 97%, 94% contre 96,5%, 95,4% (ASMP 3 jours et ASMP 24 heures) et 95,6% (pour Coartem[®]).

La clairance parasitaire était favorable pour les trois bras de traitement au cours de l'étude. Au jour 2 la clairance était de 90,5% (N = 433), 91,0% (N = 413) et 90,8% (N = 393) pour le Co-arinate FDC[®] 48 heures, le Co-arinate FDC[®] 24 heures et le Coartem[®], respectivement, p = 0,97.

Au jour 3 100% Co-arinate FDC[®] 48 heures, 99,0% Co-arinate FDC[®] 24 heures et 100% Coartem des gouttes étaient négatives pour les trois bras de traitement.

Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude menée sur le Co-arinate[®] et le Coartem[®] au Mali [31] ou respectivement 99,33% et 100% des gouttes étaient négatives au jour 3. Nos résultats sont encore comparables à ceux observés dans l'étude de combinaison à base d'artémisinine à Bancoumana avec AS+AQ et AS+SP [28], au Kenya, Sénégal, Gabon avec AS+AQ [45], en Gambie avec AL [49]. Les parasites étaient tous éliminés au bout de 72 heures. En Indonésie Tjitra Emiliana et al en 1999 [48] avaient trouvé 100% des gouttes épaisses négatives au bout de 48h avec la combinaison AS+SP. Cependant la taille de l'échantillon était plus petite que celle de notre étude.

De façon générale la comparabilité de tous ces résultats pourrait

s'expliquer par l'effet pharmacocinétique de l'artesunate et de l'Artémether induisant une réduction rapide et sensible de la biomasse parasitaire [29].

Egalement dans le bassin d'Amazonie au Pérou [50] en 2000, la totalité des gouttes épaisses étaient négatives au bout de 72 h avec l'association de l'artesunate à la Mefloquine.

Le taux de portage de gamétocytes était statistiquement comparable entre les 3 bras durant le jour 0 et jour 21 ($p=0,06$ et $p=0,2$). Du jour 3 au jour 14 le taux était plus élevé dans le bras Co-arinate FDC® 24 heures ($p=0,03$, $p=0,001$ et $p=0,02$). Après jour 28, seul le bras AL portait des gamétocytes avec 0,3%. Ce qui nous permet de penser que les trois traitements A, B et C contribueraient à la diminution de la transmission du paludisme.

Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude Co-arinate® vs Coartem® au Mali [31] où il y avait une élimination complète des gamétocytes au jour 28. Ils sont comparables aussi à ceux de l'étude de Bancoumana au Mali en 2002 et en Gambie en 1996. L'étude AS/AQ vs AL menée au Mali à Sotuba et Kambila en 2005 montre des résultats comparables.

Les résultats de l'analyse après correction au PCR étaient de 99,3% dans le bras Co-arinate FDC® 48 heures ($N = 438$), 99,5% dans le bras Co-arinate FDC® 24 heures ($N = 419$) et 99,8% dans le bras Coartem® ($N = 394$) respectivement, $p = 0,9$.

Les analyses statistiques ont montré la non-infériorité de l'administration du Co-arinate FDC® 24 heures par rapport au Coartem® et la non-infériorité de l'administration du Co-arinate FDC® 48 heures par rapport au Coartem® en termes d'efficacité clinique et parasitologique au jour 28

(Δ IC à 95%: -0,3 [-1,1-0,5] pour A vs C et Δ IC à 95%: -0,5 [-1,4-0,4] pour B vs C) aussi la non-infériorité du Co-arinate FDC[®] 24 heures par rapport au Co-arinate FDC[®] 48 heures.

Chez les enfants de moins de 5 ans l'efficacité était de 100% pour les trois bras Co-arinate FDC[®] 48 heures (N = 144), Co-arinate FDC[®] 24 heures (N = 111) et Coartem[®] (N = 126). Les analyses ont montré une non-infériorité de l'administration du Co-arinate FDC[®] 24 heures ou Co-arinate FDC[®] 48 heures par rapport au bras Coartem[®], en termes d'efficacité clinique et parasitologique au jour 28 chez les enfants de moins de 5 ans.

Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude Co-arinate[®] vs Coartem[®] au Mali [31] où au jour 28 les taux d'efficacité étaient respectivement 100% et 99%.

Nos résultats sont également comparables à ceux de l'étude de Bancoumana où 100% de réponses satisfaisantes étaient observées avec les combinaisons à base d'artésunate au jour 28 (AS+AQ, AS+SP) [28].

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. Ces taux respectifs étaient 80% et 90% au jour 28. Une résistance évolutive de *P. falciparum* à l'amodiaquine dans ces pays pourrait expliquer ces résultats.

Après l'analyse des confettis avec les marqueurs moléculaires *mSP1*, *mSP2* et le microsatellite CA1 utilisant les méthodes standards permettant de distinguer des parasites recrudescents des nouvelles infections (Djimde et al 2001, Ranford-Cartwright et al 1997, Su X et al 1996), le taux de réinfection au jour 28 était de 3,2% sur un effectif de 438 patients dans le bras Co-arinate FDC[®] 48 heures, 3,4% sur un effectif de 419 patients dans le bras Co-arinate FDC[®] 24 heures, et 4,1% dans le bras Coartem[®] sur un effectif de 394 patients, p = 0,9.

Dans l'étude Co-arinate® vs Coartem® au Mali [31], Sagara et al avait un taux de réinfection de 1,3% contre 9,4%. Cela pourrait s'expliquer par la période et le lieu de l'étude.

Dans l'étude en Irian Jaya, 2 cas de réinfection étaient observés (1,9%) dont un au jour 14 et l'autre au jour 28. Ces taux étaient légèrement plus faibles que ceux de notre étude.

Les événements indésirables probablement liés à la drogue étaient des troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie), des étourdissements, des éruptions cutanées et l'asthénie. Les troubles digestifs tels que les vomissements et les diarrhées étaient légèrement plus élevés dans le bras Co-arinate FDC® 24 heures. Pour les vomissements: Co-arinate FDC® 48 heures 4,6% (N = 478), Co-arinate FDC® 24 heures 7,0% (N = 458) et Coartem® 2,2% (N = 450), $p=0,003$. Pour la diarrhée, le taux était de 0,6% (N = 478), 3,3% (N = 458), et 1,3% (N = 450) respectivement pour le Co-arinate FDC® 48 heures, le Co-arinate FDC® 24 heures, et le Coartem®, $P=0,006$. Ces événements pourraient être expliqués par les effets indésirables de la sulfaméthoxypyrazine/pyriméthamine.

Les valeurs biologiques anormales étaient identifiées systématiquement et les analyses étaient reprises si nécessaires. Aucun événement adverse grave ou sérieux attribuables aux médicaments de l'étude n'a été enregistré pendant cette étude. Dans le bras AL un cas d'anémie sévère a été observé.

L'artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine a l'avantage de son nombre de dose plus réduit que celui de l'Artémether-Luméfantrine; une seule prise par jour pendant 3 jours ou trois prises à 12 heures d'intervalle pendant un seul jour au lieu de deux prises par jour pendant 3

jours pour l'Artéméther/Luméfantrine, le Co-arinate FDC® a l'avantage aussi d'être en combinaison fixe et la clairance parasitaire avec ce produit est rapide.

Un de ces désavantages est la fréquence plus élevée des effets secondaires à type de troubles digestifs (vomissement, diarrhée).

Une association fixe avec la thérapie Artésunate-Sulfaméthoxypyrazine-Pyriméthamine (Co-arinate FDC®) 24 heures ou 48 heures est sûre et aussi efficace que Artéméther-Luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*, sur le plan clinique et parasitologique. Ces combinaisons thérapeutiques, d'une manière générale, restent plus coûteuses. Cependant sur le marché privé le Co-arinate® étant moins cher que le Coartem®, le traitement du paludisme avec cette association est moins coûteux.

Prix du Coartem® boîte de 24 cp: 4525 f cfa

Prix du Co-arinate® Adulte boîte (combinaison libre): 4240 f cfa

Prix du Co-arinate® Enfant boîte (combinaison libre): 2750 f cfa

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

CONCLUSION

VI. CONCLUSION

Au terme de cette étude, les résultats ont montré une très bonne efficacité parasitologique et clinique de l'ASMP 24 heures et l'ASMP 3 jours, et leur efficacité était comparable à celle de AL 3 jours.

Cette étude qui a concerné trois CTAs, nous permet de:

- renforcer la politique du PNLP, qui opte pour une évaluation continue sur le terrain des CTAs utilisés dans le traitement du paludisme simple au Mali.

- mettre sur le marché une autre association fixe à base d'artémisinine (ASMP) avec une administration du traitement en 24 heures ou en 3 jours qui est aussi efficace que l'AL.

En conclusion, le Co-arinate FDC® (24 heures ou 3 jours) est bien toléré et très efficace contre le paludisme simple à *P. falciparum* dans les zones de l'étude.

La clairance parasitaire et la clairance thermique étaient comparables entre les trois bras sauf au jour 2 où la clairance thermique était élevée pour le Co-arinate FDC® 3 jours.

L'évolution de la gamétocythémie était plus lente pour le bras Co-arinate FDC® 24 heures de jour 1 à jour 21.

La tolérance thérapeutique était comparable dans les trois bras. Les taux de réinfection étaient plus comparables dans les trois bras à jour 28.

Quant à l'observance du traitement, elle pourrait être influencée par la présentation du médicament et par la posologie. Sur ce plan Co-arinate FDC® pourrait présenter un grand avantage au regard de la simplicité de sa posologie (trois prises en 48 heures ou trois prises en 24 heures) par rapport au Coartem® (6 prises en 60 heures).

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

RECOMMANDATIONS

VII. RECOMMANDATIONS

❖ Aux chercheurs

- Evaluer par de multiples essais l'efficacité et l'innocuité de ces combinaisons chez les femmes enceintes.
- Envisager la possibilité de mettre au point les suspensions pédiatriques.

❖ Aux autorités sanitaires et au PNL

- Retirer sur le marché toutes les molécules qui ne sont pas en combinaison thérapeutique.
- Inscrire ASMP le traitement de 24 heures ou 48 heures parmi les combinaisons thérapeutiques efficaces testées en Afrique et par conséquent recommander pour le traitement des accès palustres simples.

❖ Aux prescripteurs

Préférer la prescription les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine efficaces, tolérées au profit des monothérapies chaque fois que les conditions le permettent.

❖ A la population

Eviter l'usage anarchique des médicaments à visée antipaludique. Pour tout cas de paludisme se faire traiter rapidement aux niveaux des centres de santé.

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

REFERENCES

VIII. REFERENCES

1. Paludisme: OMS, 2005 (<http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme>)
2. Anonym. *he Abuja Declaration on Roll Back Malaria in Africa.2000*
3. BROOKER S, GUYATT H, OMUMBO J, SHRETTA R, DRAKE L, OUMA J. Situation analysis of malaria in school-aged children in Kenya. *Parasitol Today. 2000 May, 16(5):183-6*
4. TRAORE A M. Analyse de la situation du paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des formes graves et compliquées dans le service de pédiatrie de l'hôpital National Gabriel Touré. *Thèse, médecine, Bamako, 2001; 01-M-121*
5. OMS Comite d'expert du paludisme : 20 RAPPORT 2000
6. DUFLO B, BALIQUE H, RANQUE P, DIALLO AN, BRUCKER G, ALAVI H, PRESCOTT N. Estimation of the impact of the principal diseases in rural Mali. *Rev Epidemiol Sante Publique. 1986, 34(6): 405-18.*
7. DIAWARA F. Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à l'HGT. *Thèse, médecine, Bamako, 1995; 88-M-7.*
8. DOLO A. Réponse immunitaire ANTI_TRAP et morbidité palustre dans une zone d'hyperendémie palustre au Mali (Afrique de l'ouest). *Thèse de doctorat, université de Rome, 1998.*

- 9.** NIAMBELE M B. Caractéristiques épidémiologiques et distributions temporo-spatiales des formes graves et compliquées du paludisme. *Thèse, médecine, Bamako, 1999; 99-M-62.*
- 10.** POUDIOUGOU B. Epidémiologie du paludisme grave au Mali : Intérêt des anticorps anti_trap (thrombospondin related anonymous protein). *Thèse, médecine, Bamako, 1995;95-M-28.*
- 11.** HAÏDARA A. Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne à l'hôpital national du Point-G. *Thèse; Médecine, Bamako, 1989; 19.*
- 12.** Annuaire statistique sanitaire du système local d'information (SLIS) 2002, DNS (direction nationale de la santé), Mali.
- 13.** DOUMBO O, SANGARE O, TOURE Y. Paludisme dans le Sahel : exemple du Mali. *Mal. Trop. Transm. , Ed. , AUPELF- UREF.2002-2003*
- 14.** DOLO A, CAMARA F, POUDIOUGOU B, TOURE A, KOURIBA B, BAGAYOKO M, SANGARE D, DIALLO M, BOSMAN A, MODIANO D, TOURE YT & DOUMBO O. Epidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne du Mali (Bancoumana). *Bull Soc Pathol Exot. 2003 Nov, 96(4): 308-12*
- 15.** TEKETE M. Sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans deux villages de la savane malienne: Kollé et Bancoumana. *Thèse, pharmacie, Bamako Mali, 2001; 02-P-9.*

- 16.** KATILE A. Dynamique de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans un village à transmission saisonnière intense. *Thèse, médecine, Bamako, 2003; 03-M-90.*

- 17.** DJIMDE A, DOUMBO O, TRAORE O, GUINDO A, KAYENTAO K, DIOURTE Y, SAFIATOU ND, COULIBALY D, KONE A, CISSOKO Y, TEKETE M, FOFANA B, DICKO A, DIALLO DA, WELLEMS T.E, KWIATKOWSKI D, AND PLOWE C.V: clearance of drug-resistant parasites as a model for protective immunity in *plasmodium falciparum* malaria. *Am. J.Trop. Med. Hyg.* 2003, 69(5), pp.558-563.

- 18.** SOGOBA M. Paludisme : Epidémiologie, chloroquinorésistance, et étude de la réinfection après traitement au FANSIDAR® dans deux zones d'endémicité différente au Mali. *Thèse, médecine, Bamako, 1999; 99- M-67.*

- 19.** DAOU M. Susceptibilité au paludisme dans des groupes ethniques vivant en sympathie au Mali : immunité humorale et types d'hémoglobinopathie. *Thèse, pharmacie, Bamako, 2001; 01-P-47.*

- 20.** PLOWE C V, DJIMDE A, WELLEMS T.E et coll. - Community pyrimethamine-sulfadoxine use and prevalence of resistant *Plasmodium falciparum* genotypes in Mali: a model for detecting resistance. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996, 55: 467-471.

- 21.** DIOURTÉ Y, DJIMDE A, DOUMBO O, SAGARA I, COULIBALY Y, DICKO A, DIALLO M, DIAKITE M, CORTESE J.F and PLOWE C.V. Pyrimethamine Sulfadoxine efficacy and selection for mutations in *Plasmodium falciparum* Dihydrofolate Reductase and Dihydropteroate synthase in Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 1999 Mar, 60(3):475-8.
- 22.** Adjuik M, Agnamey P, Babiker A, Borrmann S et al. (2002) Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002 Apr 20, 359(9315): 1365-1372
- 23.** Omari A.A., Gamble C, Garner P. Artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria: a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2004 Feb, 9(2):192-9
- 24.** MARTIN DANIS, JEAN MOUCHET. PALUDISME, UREF. *Edition Marketing (Ellipses) 1991.*
- 25.** BOUCHAUD O, LE BRAS J, REGNIERB, SAIMOT G, VILDE JL, YENI P. Paludisme: dans Médicaments anti-infectieux de Carbon C.1^{ère} édition. *Paris: Flammarion Médecine-Sciences.* 1995, 506 p.
- 26.** P AMBROISE-THOMAS. Traitement du paludisme : Prévenir les résistances par les associations d'antipaludiques. *Med Trop.* 2000, 60: 219-222.
- 27.** Guideline for the traiment of malaria OMS 2006

- 28.** FOFANA M. Efficacité comparée de la chloroquine et des combinaisons thérapeutiques artesunate+chloroquine, Amodiaquine + Artésunate et Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement du paludisme simple en zone d'endémie au Mali. *Thèse, Pharmacie, Bamako, 2003; 45.*
- 29.** 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.
- 30.** WHO Informal Consultation on the neurological investigations required for patients treated with artemisinin compounds and derivatives. Geneva, World Health Organisation, 1998.
- 31.** Sagara I, Dicko A, Djimde A, Guindo O, Kone M, Tolo Y, Thera MA, Sogoba M, Fofana M, Ouattara A, Sissoko M, Jansen HF, Doumbo OK. A randomized trial of artesunate-sulfamethoxypyrazine-pyrimethamine versus artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Oct, 75(4):630-6.
- 32.** Olliaro P, Nevill C, LeBras J, Ringwald P, Mussano P, Garner P, Brasseur P. Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria, *Lancet.* 1996 nov, 348: 1196-1201
- 33.** Brasseur P, Guiguemde R, Diallo S, Guiyedi V, Kombila M, Ringwald P, Olliaro P. Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in west and central Africa. *Transaction of the Royal Society of Trop Med and hyg.* 1999 Nov -Dec, 93: 645-650

- 34.** NEFTEL KA et al. Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. *Brit Med J.* 1986, 292: 721-723
- 35.** ROVIEUX B et al. Amodiaquine induced agranulocytosis. *British Journal of hematology.* 1989, 71: 7-11.
- 36.** 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
- 37.** LOOAREESUWAN S. et al. Clinical studies of atovaqone, 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.
- 38.** 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.
- 39.** WWW.dafra.be/fr/products.php?id=68
- 40.** PICQ JJ, CHARMOT G, RICOSSE JH. [Comparative study of a single dose of the pyrimethamine-sulfamethopyrazine combination and chloroquine in the treatment of malaria attacks caused by *Plasmodium falciparum* in semi-immune patients in endemic areas (study carried out in Bobo Dioulasso, Upper Volta)]. *Med Trop.* 1972, 32: 527-46.

- 41.** PICQ JJ, CHARMOT G, LAFAYE A, RICOSSE JH. [Duration of action of the pyrimethamine-sulfamethopyrazine combination in a *Plasmodium falciparum* endemic zone]. *Bull Soc Pathol Exot.* 1975, 68: 61-7.
- 42.** HAGOS B, KHAN B, OFULLA AV, KARIUKI D, MARTIN SK. Response of *falciparum* malaria to chloroquine and three second line antimalarial drugs in a Kenyan coastal school age population. *EASAT ou SGOT Afr Med J.* 1993 Oct, 70(10):620-3
- 43.** <http://www.esculape.com/medicament/coartem.html>
- 44.** Falade C, Makanga M, Premji Z, Ortmann CE, Stockmeyer M, de Palacios PI. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem®) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005 Jun, 99(6):459-67
- 45.** GENTILLINI M et al. Classification des splénomégalies (1986)
- 46.** Rapport d'une consultation technique de l'OMS, 4-5 Avril 2001 ?
Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques.
- 47.** World Health Organisation (2001b), the use of antimalarial drugs. Report of a WHO Informal Consultation 13-17 November 2000. WHO/CDS/RBM/2001, 33.

- 48.** EMILIANA TJITRA, SRI SUPRIANTO, BART J CURRIE, PETER S MORRIS, JOCELYN R SAUNDERS, and NICHOLAS M ANSTEY. Therapy of uncomplicated falciparum malaria: a randomised trial comparing artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine versus sulfadoxine-pyrimethamine alone in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med and Hyg.* 2001, 65: 309–317
- 49.** VON SEIDLEIN L, JAWARA M, COLEMAN R, DOHERTY T, WALRAVEN G, TARGETT G. Parasitémie et gamétocytémie après traitement à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine, à l'association artésunate+SP chez les enfants atteints d'accès palustre simple en Gambie. *Trop Med Int Health.* 2001, 6: 92-8.
- 50.** WILMER MARQUINO, MARIA HUILCA, CARLOS CALAMPA, EDUARDO FALCONI, CESAR CABEZAS, RUBEN NAUPAY, and TRENTON K RUEBUSH, II. Efficacy of mefloquine and a mefloquine-artesunate combination therapy for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the Amazon basin of Peru. *Am J Trop Med and Hyg.* 2003, 68: 608-612.

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

FICHE SIGNALÉTIQUE

IX. FICHE SIGNALEIQUE

Nom : Dara

Prénom : Niawanlou

Nationalité : Malienne

Titre de la thèse: Essai clinique randomisé ouvert et multicentrique réalisé en Afrique, visant à comparer trois combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine [Artésunate-sulfaméthoxyypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 3 jours) Artésunate-sulfaméthoxyypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 24 heures) Artéméther-Luméfántrine (dose fixe sur 3 jours)] sur des patients atteints de paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

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

Secteur d'intérêt : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP)

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

RESUME

X. RESUME

Nous avons mené une étude multicentrique, ouverte, randomisée, qui comparait l'efficacité thérapeutique et la tolérance de trois combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine chez des sujets de 6 mois et plus atteints de paludisme simple à *P. falciparum*. Un total de 1.386 patients avaient été inclus, avec 478 dans le bras Co-arinate[®] 3 jours (A), 458 dans le bras Co-arinate[®] 24 heures (prises espacées de 12 heures) (B) et 450 dans le bras Coartem[®] (C). Les caractéristiques de base étaient comparables dans les trois bras de traitement. Au Jour 1 la clairance parasitaire était plus élevée pour le bras Co-arinate[®] 24 heures. La clairance thermique était totale au jour 3 dans les trois bras. Le taux de guérison au jour 28 avant PCR pour le Co-arinate[®] 3 jours (A) et le Co-arinate[®] 24 heures était de 95,9% (n=441) et 96,0% (n=421) comparé à l'Artéméther/Luméfantine (AL) 96,0% (n=369); p=0,99.

Après ajustement des cas de réinfection, le taux de guérison au jour 28 était comparable entre les 3 bras (99,3%, 99,5% et 99,8% respectivement; p=0,9). Le taux de réinfection au jour 28 était aussi comparable dans le bras ASMP 3 jours, ASMP 24 heures et le bras AL (3,2%, 3,4% et 4,1% respectivement).

Les événements indésirables tels que: vomissements, et diarrhée étaient légèrement plus élevés dans les bras Co-arinate[®] 3 jours et Co-arinate[®] 24 heures comparés au bras AL.

Mots clés: Paludisme, combinaison thérapeutique, Artésunate, Sulfaméthoxypyrazine/Pyriméthamine, Artéméther/Luméfantine

SUMMARY

We conducted an open randomized multicenter clinical trial comparing the therapeutic efficacy and safety of three artemisinin-based combinations treatments in patients aged at 6 months and older suffering uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. Overall, 1386 patients were included: 478 in Co-arinate® 3 days group (A), 458 in Co-arinate® 24 hours group (taken each 12 hours) (B) and 450 in Coartem® group (C). The baseline characteristics were comparable in the three treatment arms. On Day 1 the parasite clearance was higher for the Co-arinate® 24 hours. No fever was present on day 3 in any treatment group.

Before PCR correction at day 28 the cure rate for Co-arinate® 3 days (A) and Co-arinate® 24 hours was 95.9% (n = 441) and 96.0% (n = 421) respectively compared to 96.0% (n = 369) for Artéméther / Lumefantrine (AL), p = 0.99. After adjustment for cases of reinfection, the cure rate on day 28 was comparable between the three treatments (ASMP 48 hours, ASMP 24 hours and AL) arms (99.3%, 99.5% et 99.8%, respectively, p = 0.9). The rate of reinfection on day 28 was comparable between ASMP 3 days, ASMP 24 hours and AL (3.2%, 3.4% and 4.1% respectively).

The adverse events such as vomiting and diarrhea were slightly higher in Co-arinate® 3 days group and Co-arinate® 24 hours group compared to AL group.

Key-words: Malaria, combination therapy, Artesunate, Sulfamethoxypyrazine / Pyrimethamine, Artemether / Lumefantrine

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

ANNEXES

XI. ANNEXES

Posologie de Coartem® (Artéméther plus Luméfantrine) 6 doses (en 3 jours) pour le traitement du paludisme simple

- 5 à <15 kg 1 comprimé x 2 fois par jour
- 15 à <25 kg 2 comprimé x 2 fois par jour
- 25 à <35 kg 3 comprimé x 2 fois par jour

- >= 35 kg 4 comprimé x 2 fois par jour

Posologie de Arsucam® (Artesunate 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

- 13ans ; > 40kg : 200 mg d'artésunate (4 comprimés) + 612 mg d'amodiaquine (4 comprimés) par jour pendant trois jours

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

UNIVERSITE DE BAMAKO

Un Peuple-Un But-Une Foi

REPUBLIQUE DU MALI

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

DEPARTEMENT D'EPIDEMIOLOGIE
DES AFFECTIONS PARASITAIRES (DEAP)

MALARIA RESEARCH AND TRAINING CENTER (MRTC)
BP 1805 Bamako
Tél 222-8109

Document de consentement éclairé pour adulte (18 ans et plus)

Titre: Essai clinique randomisé ouvert et multicentrique réalisé en Afrique, visant à comparer trois traitements combinés à base d'artémisinine [Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 3 jours) Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 24 heures) Artéméther-Luméfantine (dose fixe sur 3 jours)] sur des patients atteints de paludisme *Plasmodium falciparum*

Nom du volontaire : _____
Prénom & Nom

Numéro d'identification: _____ **Age** _____

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'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako vous invite à participer à une étude sur l'efficacité de deux antipaludiques. Cette étude est sponsorisée par Dafra Pharma® en Belgique. Nous sommes intéressés à connaître l'efficacité de l'Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 3 jours), l'Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 24 heures) et l'Artéméther-Luméfantine (dose fixe sur 3 jours) dans le traitement du paludisme simple au Mali dans le but d'identifier une combinaison thérapie adaptée à notre région. La combinaison thérapie antipaludique avec des médicaments à base d'artémisinine est maintenant recommandée par l'OMS. Pour ce faire, vous recevrez au hasard un des médicaments décrit plus haut et serez suivis pendant 28 jours pour vérifier votre guérison complète du paludisme. Les 3 types de médicaments utilisés dans cette étude ne sont pas nouveaux. Les études menées ailleurs ont montré leur grande efficacité par rapport à certains

médicaments antipaludiques. Ce sont des médicaments déjà commercialisés à travers le monde et sont déjà disponibles dans nos pharmacies au Mali (artésunate-sulfaméthoxy-pyrazine-pyriméthamine est vendu en combinaison libre). Cependant la combinaison fixe artesunate + Sulfamethopyrazine-pyrimethamine que nous utiliserons dans cette étude n'est pas encore disponible dans le commerce.

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 troubles digestifs (à type de nausées, embarras gastriques, vomissements isolés), maux de tête, vertiges. Exceptionnellement, de sérieuses réactions allergiques ou d'effets sérieux sur le foie ou le sang peuvent survenir. Tous les effets indésirables intervenant au cours de l'étude seront gérés d'une manière appropriée par l'équipe.

Si vous êtes d'accord pour participer à l'étude, en plus de la visite d'aujourd'hui, vous êtes invité à revenir encore 7 fois au centre de santé pour vérifier l'efficacité du traitement reçu (jour : 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28). C'est très important que vous veniez aux différentes visites. Si vous ne pouvez pas venir aux visites, veuillez nous le faire savoir maintenant. A chaque visite, vous serez examiné par un médecin et au cours des 7 visites incluant celle d'aujourd'hui, nous ferons une piqûre au niveau du doigt pour prélever quelques gouttes de sang pour analyser les parasites du paludisme. Nous prélèverons dans la veine du bras environ 5 ml (une cuillère à café) de sang 3 fois (J0, J7 et J28) pour l'analyse biochimique et l'hémogramme dans le but de vérifier la sécurité de ces médicaments chez les volontaires. Si l'état clinique du sujet l'exige nous ferons toutes les analyses possibles au Mali pour la prise en charge médicale pour tous les sujets inclus à cette étude.

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

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Si vous ne voulez pas participer à cette étude, vous recevrez un traitement dans ce centre de santé comme d'habitude indépendamment de cette étude. Votre participation à cette étude n'entraînera pas de coût financier ni à vous ni à votre famille. Vous pouvez vous retirer de l'étude à tout moment pour n'importe quelle raison.

Les bénéfices que vous tirez 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 votre paludisme, vous recevrez 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 ce centre à n'importe quel moment de l'étude, par conséquent vous pouvez revenir à tout moment en dehors des visites programmées si vous pensez que vous souffrez. En dehors du traitement gratuit de paludisme, des affections concomitantes

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

survenues au cours de l'étude seront aussi traitées gratuitement selon les références du Mali. En fin de suivi, vous serez informé de votre état de santé.

Vous ne recevrez pas d'argent du fait simplement de participer à cette étude. Cependant, les investigateurs de cette étude vous donneront une compensation d'une valeur de 6000 f CFA (750 f cfa par visite), en nature ou espèce, ceci pour compenser les temps perdus liés aux visites programmées dans cette étude.

Si Dafra Pharma s'attend à ce que vous ne souffriez d'aucun problème de santé en participant à cette étude, Dafra Pharma dédommagera toute personne dont la santé pâtit suite à sa participation à cette étude.

Les informations prises sur vous seront gardées confidentiellement. Seuls l'investigateur principal et les personnes autorisées par lui auront accès à votre information. Votre nom et vos affiliations 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 et Dr Issaka Sagara (Cel 645-9079)), vous pouvez les contacter à l'adresse suivante: MRTC/ DEAP/ FMPOS BP 1805 Bamako, Mali. Vous pouvez aussi leur téléphoner au numéro : 222-8109 ou s'adresser au comité d'éthique (le président ou le secrétaire principal) de la FMPOS (FMPOS BP 1805 Bamako, Mali. Tel : 2225277).

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

Date ____/____/2006

**Nom/Prénom, Signature/Empreinte digitale
du participant**

Date ____/____/2006

**Nom/Prénom, Signature
Du témoin lettré (si participant était illettré)**

Date ____/____/2006

Nom/Prénom, Signature Investigateur

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

UNIVERSITE DE BAMAKO

Un Peuple-Un But-Une Foi

REPUBLIQUE DU MALI

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

DEPARTEMENT D'EPIDEMIOLOGIE
DES AFFECTIONS PARASITAIRES (DEAP)

MALARIA RESEARCH AND TRAINING CENTER (MRTC)

BP 1805 Bamako

Tél 222-8109

Document de consentement éclairé pour les sujets de 17 ans ou moins)

Titre: Essai clinique randomisé ouvert et multicentrique réalisé en Afrique, visant à comparer trois traitements combinés à base d'artémisinine [Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 3 jours) Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 24 heures) Artéméther-Luméfántrine (dose fixe sur 3 jours)] sur des patients atteints de paludisme *Plasmodium falciparum*

Nom du volontaire : _____
Prénom & Nom

Numéro d'identification: _____ **Age** _____

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'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako invite votre enfant à participer à une étude sur l'efficacité de deux antipaludiques. Cette étude est sponsorisée par Dafra Pharma® en Belgique. Nous sommes intéressés à connaître l'efficacité de l'Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 3 jours), l'Artésunate-sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (dose fixe sur 24 heures) et l'Artéméther-Luméfántrine (dose fixe sur 3 jours) dans le traitement du paludisme simple au Mali dans le but d'identifier une combinaison thérapie adaptée à notre région. La combinaison thérapie antipaludique avec des médicaments à base d'artémisinine est maintenant recommandée par l'OMS. Pour ce faire, votre enfant recevra au hasard un des médicaments décrit plus haut et sera suivis pendant 28 jours pour vérifier la guérison complète de son paludisme. Les 3 types de médicaments utilisés dans cette étude ne sont pas nouveaux. Les études menées ailleurs ont montré leur grande efficacité par rapport à

certaines médicaments antipaludiques. Ce sont des médicaments déjà commercialisés à travers le monde et sont déjà disponibles dans nos pharmacies au Mali (artésunate-sulfaméthoxy-pyrazine-pyriméthamine est vendu en combinaison libre). Cependant la combinaison fixe artesunate + Sulfamethopyrazine-pyrimethamine que nous utiliserons dans cette étude n'est pas encore disponible dans le commerce.

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 troubles digestifs (à type de nausées, embarras gastriques, vomissements isolés), maux de tête, vertiges. Exceptionnellement, de sérieuses réactions allergiques ou d'effets sérieux sur le foie ou le sang peuvent survenir. Tous les effets indésirables intervenant au cours de l'étude seront gérés d'une manière appropriée par l'équipe.

Si vous êtes d'accord que votre enfant participe à l'étude, en plus de la visite d'aujourd'hui, votre enfant est invité à revenir encore 7 fois au centre de santé pour vérifier l'efficacité du traitement reçu (jour : 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28). C'est très important que vous ameniez votre enfant aux différentes visites. Si votre enfant ne peut pas venir aux visites, veuillez nous le faire savoir maintenant. A chaque visite, votre enfant sera examiné par un médecin et au cours des 7 visites incluant celle d'aujourd'hui, nous ferons une piqûre au niveau du doigt pour prélever quelques gouttes de sang pour analyser les parasites du paludisme. Nous prélèverons dans la veine du bras environ 5 ml (une cuillerée à café) de sang 3 fois (J0, J7 et J28) pour l'analyse biochimique et l'hémogramme dans le but de vérifier la sécurité de ces médicaments chez les volontaires. Si l'état clinique du sujet l'exige nous ferons toutes les analyses possibles au Mali pour la prise en charge médicale pour tous les sujets inclus dans cette étude.

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

La participation de votre enfant à cette étude est entièrement volontaire. Si vous ne voulez pas faire participer votre enfant à cette étude, vous recevrez un traitement dans ce centre de santé comme d'habitude indépendamment de cette étude. La participation de votre enfant à cette étude n'entraînera pas de coût financier ni vous ni à votre famille. Vous pouvez le retirer de l'étude à tout moment si vous le souhaitez.

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 ce centre à n'importe quel moment de l'étude, par conséquent vous pouvez revenir à tout moment en dehors des visites programmées si vous pensez que votre enfant souffre. En dehors du traitement gratuit de paludisme, des affections

Comparaison de 3 schémas thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement de paludisme simple en Afrique

concomitantes survenues au cours de l'étude seront aussi traités gratuitement selon les références du Mali. En fin de suivi, vous serez informé de l'état de santé de votre enfant.

Vous ne recevrez pas d'argent du fait simplement de la participation de votre enfant à cette étude. Cependant, les investigateurs de cette étude vous donneront une compensation d'une valeur de 6000 f CFA (750 f cfa par visite), en nature ou espèce, ceci pour compenser les temps perdus liés aux visites programmées dans cette étude.

Si Dafra Pharma s'attend à ce que votre enfant souffre d'aucun problème de santé en participant à cette étude, Dafra Pharma dédommagera toute personne dont la santé pâtit suite à sa participation à cette étude.

Les informations prises sur votre enfant seront gardées confidentiellement. Seuls l'investigateur principal et les personnes autorisées par lui auront accès à votre information. Votre nom et vos affiliations 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 et Dr Issaka Sagara (Cel 645-9079)), vous pouvez les contacter à l'adresse suivante: MRTC/ DEAP/ FMPOS BP 1805 Bamako, Mali. Vous pouvez aussi leur téléphoner au numéro : 222-8109 ou s'adresser au comité d'éthique (le président ou le secrétaire principal) de la FMPOS (FMPOS BP 1805 Bamako, Mali. Tel : 2225277).

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

Date ____/____/2006

**Nom/Prénom , Signature/Empreinte digitale
du parent/Tuteur**

Date ____/____/2006

**Nom/Prénom, Signature
Du témoin lettré (si parent/Tuteur)**

Date ____/____/2006

Nom/Prénom, Signature Investigateur

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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.